

# Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.281.03:616.126-002-022

Шевченко Ю.Л.<sup>1</sup>, Тюрин В.П.<sup>1</sup>, Попов Л.В.<sup>1</sup>, Гудымович В.Г.<sup>1</sup>, Павликова Е.П.<sup>2</sup>,  
Баяндин Н.Л.<sup>2</sup>, Федорова Т.А.<sup>3</sup>, Русанов Н.И.<sup>3</sup>, Тазина С.Я.<sup>3</sup>

## ДАПТОМИЦИН ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва;

<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова

Департамента здравоохранения города Москвы», 111539, Москва;

<sup>3</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, Москва

*Представлен анализ результатов антибактериальной терапии даптомицином и хирургического лечения 37 больных инфекционным эндокардитом, проходивших лечение в трех лечебных учреждениях Москвы в период с 2012 по 2016 г. Первичный эндокардит был у 32,4%; среди вторичных форм заболевания доминировал эндокардит после кардиохирургических вмешательств — у 29,7%): протезирования клапана, имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора. Положительная гемокультура в двух и более посевах крови установлена у 73% больных. Преобладал (27%) стафилококк. Вегетации при трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии выявлены у 89,2% больных, абсцессы фиброзного кольца или створки клапана — у 24,3%. Все больные получали терапию даптомицином, средняя доза которого составляла  $6,7 \pm 0,7$  мг на 1 кг массы тела, длительность применения  $26,7 \pm 9,8$  дня. Хирургическое лечение выполнено у 48,6% больных, в том числе замена электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора у 5,4% больных. Послеоперационная летальность отсутствовала, госпитальная летальность составляла 13,5%. Применение даптомицина в сочетании с хирургическим лечением позволяет существенно улучшить результаты лечения этого грозного заболевания.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* инфекционный эндокардит; даптомицин; хирургическое лечение.

*Для цитирования:* Шевченко Ю.Л., Тюрин В.П., Попов Л.В., Гудымович В.Г., Павликова Е.П., Баяндин Н.Л., Федорова Т.А., Русанов Н.И., Тазина С.Я. Даптомицин при инфекционном эндокардите: результаты многоцентрового исследования.

*Клин. мед.* 2017; 95 (4): 328—332. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-328-332>

*Для корреспонденции:* Тюрин Владимир Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней; e-mail: [vladyurin@mail.ru](mailto:vladyurin@mail.ru)

Shevchenko Yu.L.<sup>1</sup>, Tyurin V.P.<sup>1</sup>, Popov L.V.<sup>1</sup>, Gudymovich V.G.<sup>1</sup>, Pavlikova E.P.<sup>2</sup>,  
Bayandin N.L.<sup>2</sup>, Fedorova T.A.<sup>3</sup>, Rusanov N.I.<sup>3</sup>, Tazina S.Ya.<sup>3</sup>

## THE USE OF DAPTOMYCIN FOR THE TREATMENT OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

<sup>1</sup>N.I.Pirogov National Medical Surgical Centre, Russian Ministry of Health, 105203, Moscow;

<sup>2</sup>O.M.Filatov City Clinical Hospital No 15, Moscow Health Department, 111539, Moscow;

<sup>3</sup>S.P.Botkin City Clinical Hospital, Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russia

*Analysis of the results of daptomycin antibiotic therapy and surgical treatment of 37 patients with infective endocarditis (IE) admitted to three Moscow hospitals during 2012 to 2016 is presented. Primary endocarditis was diagnosed in 32.4% of the cases. The secondary forms of the disease dominated by endocarditis following cardiac surgery (29.7%) including valve prosthetics and implantation of pacemaker/cardioverter-defibrillator (PM/CVD). Positive reaction in 2 or more blood cultures was observed in 73% of the patients with the prevalence of *Staphylococcus aureus* (27%). Vegetation at TT and emergency echocardiography was documented in 89.2% of the patients, fibrous ring or leaflet abscesses in 24.3%. All patients were treated with daptomycin at an average dose of  $6,7 \pm 0,7$  mg/kg b w. The duration of therapy was  $26,7 \pm 9,8$  days. Surgical treatment was given to 48.6% of the patients including PM/CVD replacement in 5.4%. Surgical mortality was absent. Hospital mortality amounted to 13.5%. The use of daptomycin in combination with surgical treatment can significantly improve the results of treatment of this serious disease.*

*К e y w o r d s:* infective endocarditis; daptomycin; surgical treatment.

*For citation:* Shevchenko Yu.L., Tyurin V.P., Popov L.V., Gudymovich V.G., Pavlikova E.P., Bayandin N.L., Fedorova T.A., Rusanov N.I., Tazina S.Ya. The use of daptomycin for the treatment of infectious endocarditis: results of a multicenter study.

*Klin. med.* 2017; 95(4): 328—332. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-328-332>

*For correspondence:* Vladimir P. Tyurin — MD, PhD, DSc, prof. head, Dpt. Internal Diseases; e-mail: [vladyurin@mail.ru](mailto:vladyurin@mail.ru)

*Conflict of interests.* The authors declare no conflict of interests.

*Acknowledgements.* The study had no sponsorship.

Received 01.02.17

Accepted 21.02.17

Инфекционный эндокардит (ИЭ) остается смертельно опасным заболеванием. На показатель летальности существенное влияние оказывают возбудитель, адекват-

ность антибактериальной терапии и своевременность хирургического лечения. При ИЭ, вызванном *Staphylococcus aureus* летальность достигает 31,7—50%, в

том числе при резистентном к метициллину *S. aureus* (MRSA) — 45,5% [1]. При энтерококковом ИЭ летальность составляет 33% [2]. Применение в терапии ИЭ новых антибактериальных препаратов, в частности даптомицина, позволило снизить летальность. По данным Европейского регистра EU-CORE, в который включено 610 больных ИЭ из 18 стран, получавших лечение даптомицином, общая летальность составляла 20% [3]. Раннее хирургическое лечение с целью санации камер сердца и восстановления внутрисердечной гемодинамики снижает летальность до 4,3—6,9%. В послеоперационном периоде длительность антибактериальной терапии определяется клиническими признаками полного купирования активности патологического процесса [4—8].

Целью работы была оценка эффективности даптомицина у 37 больных ИЭ, проходивших лечение в трех стационарах Москвы: в НМХЦ им. Н.И. Пирогова, ГКБ им С.П. Боткина, ГКБ №15 в период с 2012 по 2016 г. Соотношение мужчин и женщин составляло 3,6:1. Возраст больных колебался от 30 до 80 лет, средний возраст составил 56,9±11,8 года. Больных в возрасте 60 лет и старше было 45,9% (табл. 1).

Первичный ИЭ, развившийся на неизменных клапанах сердца, диагностирован у 32,4% больных. Среди вторичных форм эндокардита нарастает частота ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи. В нашем наблюдении доминировал эндокардит после кардиохирургических вмешательств (29,7%): после протезирования клапана — 21,6%, после имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора (ЭКС/КВД) — 8,1%. Частота развития ИЭ, ассоциированного с медицинскими вмешательствами, растет во всем мире и достигла 34,2—53% [1, 9]. У 160 больных раком и ИЭ одновременно (5,6% больных ИЭ в испанском регистре GAMES) входными воротами инфекции были нозокомиальные причины — у 43,9% больных, в том числе инфицирование интравенозного катетера — у 27,5% [10].

Вторичные формы ИЭ были представлены также предшествовавшими пролапсом митрального клапана (13,5%), ревматическими и врожденными (двустворчатый аортальный клапан) пороками сердца (по 8,1%) и др.

Этиология заболевания установлена у 73% больных ИЭ (табл. 2). Положительная гемокультура у одного больного отмечена 2 раза и более. Частота выявления возбудителя эндокардита, по данным литературы, колеблется от 79 до 90,1% [10, 11]. Наиболее распространенным возбудителем в нашем наблюдении был золотистый и эпидермальный стафилококк — у 27%. Резистентные к метициллину формы стафилококка установлены у каждого четвертого больного. *Enterococcus faecalis*, *faecium* был причиной заболевания у 24,4% больных, т.е. чаще, чем обычно, что связано с преобладанием мужчин пожилого возраста. Частота энтерококка среди этиологических факторов ИЭ обычно составляет 4—12% [12, 13]. Из трех штаммов *Enterococcus faecium* один (11,1%) был резистентным к ванкомицину (VRE>16). Штаммы *Enterococcus faecalis* в 5 из 6 случа-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных (n = 37)

Показатель	Значение показателя
Пол, %:	
мужской	78,4
женский	21,6
Соотношение мужской пол:женский пол	3,6:1
Средний возраст, годы (M±m):	56,9±11,8
60 лет и старше	45,9
Сахарный диабет, %	21,6
Первичный ИЭ, %	32,4
Вторичный ИЭ, %	67,6
В том числе:	
протезированного клапана	21,7
ЭКС/КВД	8,1
ревматизм, %	8,1
В том числе:	
двустворчатого аортального клапана	8,1
ПМК	13,5
ИГСС	2,7
Атеросклероз, %	5,4
Поражение клапанов сердца, %:	
аортального	35,2
митрального	27,0
аортально-митрального	18,9
аортально-трехстворчатого	2,7
трехстворчатого	10,8
ЭКС/КВД	8,1

Примечание. ИГСС – идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

ев были резистентны к аминогликозидам и пенициллину (ампициллину), что не позволяло проводить у этих больных рекомендованную международными сообществами комбинированную антибактериальную терапию ампициллином или ванкомицином в сочетании с гентамицином или цефтриаксоном. Стрептококки (*Str. bovis*, *Str. mitis* и др.) выделены в 21,6% случаев.

Входные ворота инфекции установлены у каждого третьего (32,4%) больного. Чаще (13,5%) предшествовала мочевиная инфекция, что обусловлено преобладанием в нашем наблюдении мужчин пожилого и старческого возраста. Стоматологические вмешательства среди предрасполагающих факторов были на втором месте — у 10,8%. Инфекция кожи и мягких тканей замыкала тройку предшествующих причин (у 8,1%).

Основным проявлением заболевания была лихорадка более 38°C — у 91,9% больных. У большинства больных она сопровождалась ознобом и повышенной потливостью в ночные часы. Субфебрильную температуру тела наблюдали лишь у трех больных, в том числе у пациентки с болезнью Ормонда (ретроперитонеальный фиброз со сдавлением мочеточников и хронической почечной недостаточностью), получавшей кортикостероиды в малых дозах, что могло скрадывать лихорадку на начальном этапе заболевания [14].

Таблица 2

## Симптоматика заболевания у обследованных больных (n = 37)

Показатель	Частота встречаемости, %
Возбудитель:	73
стафилококк золотистый и эпидермальный	27
энтерококк	24,4
стрептококк	21,6
не установлен	27
ЭхоКГ:	
вегетации	89,2
абсцессы клапана, фиброзного кольца	24,3
перфорации клапана	10,8
Температура выше 38°C	91,9
Эмболии:	48,6
селезенка	27,9
головной мозг	16,2
легкие	16,2
Хроническая почечная недостаточность, уровень креатинина более 200 мкмоль/л, %	18,9
Спленомегалия — размер более 12 × 5 см (M±m)	56,8

Преобладало моноклапанное поражение — у 78,4%. Инфекция чаще локализовалась на аортальном (у 35,1%), реже на митральном (у 27%) и трехстворчатом (у 10,8%) клапанах. Поражение трехстворчатого клапана у 2 больных было связано с внутривенной наркоманией, еще у 2 — с инфицированием ЭКС/КВД. Поражение обоих клапанов констатировали у 18,9%, а двусторонний эндокардит диагностировали у 2,7% больных. У одного больного вегетации располагались на зонде-электроде ЭКС без распространения на клапанный аппарат сердца. ИЭ может развиваться в разные сроки после имплантации ЭКС: и через сутки, и через 10 лет. В нашем наблюдении среднее время от установки ЭКС/КВД до развития ИЭ составило 10,0±2,1 мес. J. Calvez-Acebal и соавт. [15] сообщили о более раннем развитии ИЭ — в среднем через 6,2 мес у 75 больных после имплантации ЭКС.

Эмболические осложнения диагностировали у 54% больных. Столь высокая частота тромбоэмболических осложнений обусловлена 100% эмболией при эндокардите правых отделов сердца, включая ИЭ ЭКС/КВД. Наиболее частыми были инфаркты селезенки — у 27,9% больных, головного мозга и легких — по 16,2%, конечностей — у 10,8%.

Вегетации при трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены у 89,2% больных, абсцессы фиброзного кольца или створки клапана — у 24,3%, перфорации створок — у 10,8%. Европейское общество кардиологов в последних рекомендациях 2015 г. [16] в большие диагностические критерии наряду с данными ЭхоКГ ввело результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной компьютерной томографии. На рисунке представлены результаты ПЭТ у больного ИЭ протезированного кла-

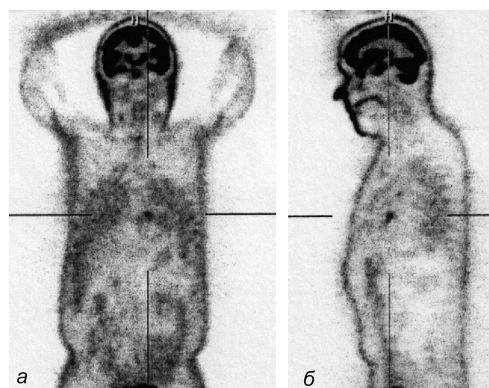
пана в аортальной позиции с повышенным накоплением 18F-ФДГ в области аортального клапана.

Эндокардит протекал с развитием анемии у 89,2% больных. Уровень гемоглобина в среднем достигал 99,1±13,7 г/л. Анемия средней степени тяжести и тяжелая отмечена у 1/3 больных. Остроту течения воспалительного процесса оценивали по значению СОЭ и уровню С-реактивного белка (СРБ). Среднее значение СОЭ по Вестергрену составляло 60,5±18,9 мм/ч, уровень СРБ — в среднем 90,3±49,5 мг/л. E. Curlier и соавт. [17] считали уровень СРБ более 120 мг/л прогностически неблагоприятным признаком одногодичной летальности. В нашем наблюдении при уровне СРБ 250—270 мг/л терапия даптомицином приводила к выздоровлению больных. При успешном лечении СРБ достигал нормы или был незначительно повышен при выписке.

Прокальцитонин как маркер сепсиса при подостром ИЭ обладает меньшей диагностической значимостью, чем при остром течении. Уровень прокальцитонина в нашем наблюдении составлял 2,0±1,7 нг/мл.

Пресепсин (ПСП) отличается большей чувствительностью в диагностике сепсиса и ИЭ, являясь неспецифическим маркером острой воспалительной реакции. Средние значения ПСП у 15 больных составляли 1418,2±1237,9 пг/мл при норме до 373 пг/мл. У больной с флегмоной бедра и голени, осложнившейся тяжелым сепсисом и ИЭ, уровень ПСП достигал 10 477 пг/мл. Если исключить из анализа этот результат, то среднее значение ПСП у 14 больных составляло 784,1±452,6 пг/мл. Этот уровень ПСП сопоставим с данными A. Toran и соавт. [18], которые установили среднее значение ПСП у больных ИЭ, равное 623 пг/мл. Авторы пришли к выводу о его диагностической чувствительности с 50 и 100% специфичностью. В этой связи они предложили считать ПСП дополнительным диагностическим критерием ИЭ, особенно при отрицательной гемокультуре. Исследование ПСП у больных с фебрильной лихорадкой различного генеза позволило нам прийти к заключению, что в диагностике тяжелого сепсиса, септического шока и ИЭ он обладает высокой чувствительностью, но малой специфичностью.

Маркером оценки тяжести сердечной недостаточ-



Результаты ПЭТ у больного ИЭ: признаки активного воспалительного процесса в области протезированного аортального клапана (точка черного цвета, а — прямая проекция, б — боковая проекция).



ности является уровень мозгового натрийуретического пептида. Уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у больных с выраженной сердечной недостаточностью вследствие деструкции клапанного аппарата максимально достигал 30 000 пг/мл, а у 5 пациентов он составлял в среднем  $17\,472,6 \pm 6194,7$  пг/мл. Сходные данные получили Т.А. Федорова и соавт. [19]: максимальный уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у больных с тяжелой сердечной недостаточностью высоких функциональных классов достигал  $28\,540 \pm 6459,5$  пг/мл.

Даптомицин был антибиотиком первого ряда у 40,5% пациентов, остальным больным его назначали после безуспешного применения других антибиотиков — во вторую или третью очередь. Температура тела обычно нормализовалась на 2-е, реже 3-и сутки применения даптомицина. При идентификации резистентных штаммов *Enterococcus* даптомицин сочетали с тигециклином в дозе 100 мг/сут у 3 больных, при резистентных штаммах стафилококка добавляли рифампицин в дозе 0,9 г/сут у 5 пациентов. W. Rose и соавт. [20] сообщили о синергизме действия даптомицина с рифампицином в терапии резистентного к метициллину стафилококкового ИЭ. Доза даптомицина колебалась от 6,0 до 8,9 мг на 1 кг массы тела, средняя доза составляла  $6,7 \pm 0,7$  мг/кг. Даптомицин в дозе более 8 мг/кг получали 13,5% больных. Длительность терапии даптомицином в нашем наблюдении составляла от 10 до 44 сут, средняя продолжительность его применения —  $26,7 \pm 9,8$  сут. Отмечалась хорошая переносимость даптомицина: отмены препарата по причине его токсичности не было. У 3 (8,1%) больных в процессе терапии уровень креатинфосфокиназы повышался и составлял менее трех норм, это проходило при дальнейшем применении антибиотика. В литературе сообщается о повышении уровня креатинфосфокиназы у 2—4% больных ИЭ, получавших даптомицин, что послужило поводом для прекращения его применения в 1,6% случаев [21, 22]. Хирургическое лечение выполнено у 48,6% больных: протезирование аортального клапана — у 7, митрального — у 2, митрального и аортального — у 5, трехстворчатого — у 2. Замена ЭКС/КВД произведена у 5,4% больных. У одного больного осуществлены удаление электродов с крупными вегетациями и установка эпикардиальных электродов, у другого произведена внутрисердечная замена электродов с одновременной пластикой створки трехстворчатого клапана. Наряду с протезированием клапана у 3 больных выполнено аортокоронарное или маммарокоронарное шунтирование с наложением от 1 до 3 шунтов. Часть больных не оперирована из-за тяжести состояния и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. Летальных исходов у оперированных больных не было.

Частота хирургического лечения больных ИЭ в Российской Федерации в 2013—2014 гг. составляла 27,8—24,7%. Во Франции в 2011 г. хирургическое ле-

Таблица 3

**Международные рекомендации по длительности (в неделях) антибактериальной терапии ИЭ**

Показатель	Европейское общество кардиологов [16]	Американская ассоциация сердца [27]
<b>Стрептококковый ИЭ</b>		
естественного клапана	4	4
протезированного клапана	—	6
<b>Энтерококковый ИЭ</b>		
естественного клапана	4—6	4—6
протезированного клапана	—	4—6
<b>Стафилококковый ИЭ</b>		
естественного клапана	4—6	6
протезированного клапана	≥ 6	≥ 6

Примечание. Длительность энтерококкового ИЭ естественного и протезированного клапанов, вызванного энтерококком, резистентным к пенициллину, аминогликозидам и ванкомицину более 6 нед.

чение выполнено у 23% из 4340 больных ИЭ с общей госпитальной летальностью 20,9% [25]. Частота выполнения протезирования пораженных инфекционным процессом клапанов сердца в клинических исследованиях была выше: у 48,5% из 620 больных ИЭ, а в Европейском регистре EU-CORE — у 34,5% из 610 больных [16, 21].

При ИЭ протезированного клапана 2 (25%) пациента умерли при проведении медикаментозной терапии. По тяжести состояния они были неоперабельными. Другие 2 больных успешно реоперированы. Из оставшихся 4 больных с ИЭ протезированного клапана, в том числе у 2 больных с биологическим клапаном без его деструкции (стрептококк — у 2, энтерококк — у 2), у 34 больных достигнута ремиссия заболевания на фоне антибактериальной терапии даптомицином. У 1 больного с энтерококковым ИЭ биологического клапана развился ранний рецидив ИЭ.

Из 37 больных, получавших лечение даптомицином, умерли 5 (13,5%) больных. Частота успешного применения даптомицина с учетом умерших больных, а также одного случая рецидива и одного случая неконтролируемой даптомицином лихорадки у больного с повторным ИЭ, составила 81,1%. По данным Европейского регистра EU-CORE, из 610 больных ИЭ, получавших лечение даптомицином, терапия была успешной у 80%, а последние 2 года клинический успех достигнут у 39 из 43 (90,7%) больных [22]. Госпитальная летальность при комбинированном (медикаментозном и хирургическом) лечении 334 больных ИЭ без применения даптомицина была выше — 26,6% [26]. В нашем исследовании при стафилококковом ИЭ летальность составила 20%, при энтерококковом ИЭ — 11,1%, при неустановленном возбудителе заболевания — 20%. При стрептококковой этиологии эндокардита летальных исходов не было.

Длительность пребывания в стационаре колебалась от 13 до 193 сут, в среднем составляя  $45,8 \pm 18,5$  сут. С. Selton-Suty и соавт. [9] сообщили о средней длительности госпитализации больных ИЭ 43 сут с увеличени-

ем ее до 47 сут у оперированных пациентов и у выживших больных. Длительность антибактериальной терапии ИЭ в зависимости от возбудителя должна строго соответствовать общепринятым международным рекомендациям Европейского общества кардиологов [16], Американской ассоциации сердца [27], так как их несоблюдение ведет к рецидиву ИЭ и неблагоприятному прогнозу заболевания (табл. 3).

## Выводы

Даптомицин продемонстрировал высокую эффективность в терапии инфекционного эндокардита, вызванного наиболее распространенными грамположительными возбудителями.

У больных инфекционным эндокардитом биологического клапана без его деструкции или стрептококковым инфекционным эндокардитом механического клапана возможность излечения даптомицином минимальная, предпочтительнее хирургическое лечение.

При инфекционном эндокардите с неустановленным возбудителем эффективность даптомицина ниже, но при безуспешности другой антибактериальной терапии он может быть применен.

Обязательным условием успешного лечения больных инфекционным эндокардитом является своевременное хирургическое лечение в ранние сроки при наличии показаний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

1. Цукерман Г.И. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита в активной стадии. *Врач.* 1999; 4: 15—7.
2. Шевченко Ю.Л. *Хирургическое лечение инфекционного эндокардита.* СПб.: Наука; 1995.
3. Шевченко Ю.Л. *Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии.* М.: Династия; 2015.
4. Тюрин В.П., Мезенова Т.В., Китаев В.М. и др. Болезнь Ормонда, осложнившаяся инфекционным эндокардитом. *Клиническая медицина.* 2013; 8: 74—6.
5. Федорова Т.А., Ташина С.Я., Сотникова Т.И., Стефаненко Н.И. Актуальные вопросы инфекционного эндокардита. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2014; 9 (1): 130—2.
6. Бокерия Л.А., Гудкова З.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия—2015.* М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2015: 57.
7. *Заболеемость всего населения России в 2014 г.* МЗ РФ, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. 2015: 73.

## REFERENCES

1. Fernandez-Hidalgo N., Larrossa N., Viedma E., Saez C., De Alarcon A., Garsia Lopez M.V., Almirante B. Impact of genotype and phenotype of *Staphylococcus aureus* in clinical characteristics and outcome of infective endocarditis: preliminary result. *ECMID.* 2015; Abstr. P0004.
2. Ruiz Aliende S., Lain Miranda M.E., Villuendas Uson M.C., Revilla Pinilla. Endocarditis by *Enterococcus* spp. diagnosed in the University hospital Miguel Servet in Zaragoza during the years 2011, 2012 and 2013. *ECMID.* 2014; abstr. P0504.
3. Guleri A., Utili R., Dohmen P., Petrosillo N., Piper R., Hamed K. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from

- European CUBICIN outcomes registry and experience. *ECMID.* 2015; abstr. P0697.
4. Tsukerman G.I. Surgical treatment of infective endocarditis in the active stage. *Vrach.* 1999; 4: 15—7. (in Russian)
5. Shevchenko Yu.L. *Surgical Treatment of Infective Endocarditis.* St. Petersburg: Nauka; 1995. (in Russian)
6. Shevchenko Y.L. *Infective endocarditis: from despair to hope.* St. Petersburg; 1997.
7. Shevchenko Yu.L. *Surgical Treatment of Infective Endocarditis and the Basis of Purulent-septic Cardiac Surgery.* Moscow: Dinastiya; 2015. (in Russian)
8. Ivanov V.A., Domnin V.V., Yarigin I.A. Long-term results of surgical treatment of patients with infective valve endocarditis. *Intern. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41 (Suppl.): 32.
9. Selton-Suty C., Gelard M., Le Moing V., Doco-Lecompte T., Chirouse C., Jung B. et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: 1230—9.
10. Fernandez-Cruz A., Minos P., Farinas C., Gutierrez-Cuadra M., Palido J.M.P. et al. Is infective endocarditis — different in oncological patients. *ECMID.* 2016; abstr. 3139.
11. Kullar R., Casapao A.M., Davis S.L., Levine D.P., Zhao J.J., Crank C.W. et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68: 2921—6.
12. Starzengruber P., Presterl E., Lusignani L.S., Rrba T., Gtaninger W. Therapy of infective endocarditis — a retrospective single center study 2005—2014. *ECMID.* 2015; abstr. P0003.
13. Fukuchi T., Iwata K., Ohji G. Delay in diagnosis of infective endocarditis in Japan. *ECMID.* 2015; abstr. eP215.
14. Tyurin V.P., Mezenova T.V., Kitaev V.M., Rogachikov V.V., Gusarov V.G., Volkova L.V., Uetleva N.B. Ormond's disease complicated by infective endocarditis. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 8: 74—6. (in Russian)
15. Calvez-Acebal J., Montesions A.L., Alaron A., Tenorio C.H., Ciezar A.P., Morales J.R. et al. Infective endocarditis affecting cardiac implantable electronic devices (IC-CIED)-multicentric prospective cohort study—preliminary result. *ECMID.* 2016; abstr. 2960.
16. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.-P., Zotti F.D. et al. Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur. Heart. J.* 2015; doi/10.1093/eurheartj/ehv319.
17. Curlier E., Hoen B., Alla F., Selton-Suty C., Shubel L., Doco-Lecompte T. et al. Relationships between sex, early valve surgery and mortality in patients with left-sided infective endocarditis analysed in a population-based cohort study. *Heart.* 2014; 100: 1173—8.
18. Topan A., Rancea R., Slavcovoci A., Lupse M. Usefulness of presepsin in diagnosis results of infective endocarditis — preliminary of a cohort study. *ECMID.* 2015; abstr. P0009.
19. Fedorova T.A., Tazina S.Ya., Semenenko N.A., Sotnikova T.I., Stefanenko N.I. Actual problems infective endocarditis. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova.* 2014; 9 (1): 130—2. (in Russian)
20. Rose W.E., Berti A.D., Hatch J.B., Maki D.G. Relationship of in vitro synergy and treatment outcome with daptomycin plus rifampicin with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (7): 3450—2.
21. Rege Sh., Mohr J., Kenneth C., Kano C., Yoon M., Lindfiel K. Safety of daptomycin in patients completing more than 14 days of therapy: result from the cubicin. Outcomes registry and experience. *Intern. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41 (5): 421—5.
22. Guleri A., Utili R., Dohmen P., Pathan R., Hamed K. Effectiveness and safety in daptomycin in patients with endocarditis undergoing heart valve replacement a subgroup analysis from a real-world study II. *ECMID.* 2016; abstr. 401.
23. Bokeriya L.A., Gudkova Z.G. *Cardiovascular Surgery—2015.* Moscow: NTSSSKh im. A.N. Bakuleva; 2015: 57. (in Russian)
24. *The Incidence of the Entire Population of Russia in 2014.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, Department for Monitoring, Analysis and Strategic Development of Health Care, Central Research Institute of Health Organization and Informatization; 2015: 73. (in Russian)
25. Sunder S., Grammatico-Gillon L., Gaborit C., Pericart L., Rusch E., Fauchier L. et al. Mortality determinants in 4340 infective endocarditis cases in France. *ECMID.* 2014; abstr. P0500.
26. Baddur L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G., Tleyjeh I.M., Rubak M.J. et al. Infective endocarditis in adult: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circul.* 2015; 132, DOI: 10/1161/CIR.000000000000296.