

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПОЖИЛЫХ: ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Тарадин Г. Г.¹, Чаус Е. А.¹, Смирнова А. С.¹

В представленном обзоре отмечено изменение эпидемиологического профиля инфекционного эндокардита (ИЭ) с увеличением заболеваемости в пожилом возрасте. Обсуждаются факторы риска ИЭ, включая перенесенные ранее заболевания эндокарда различного генеза, имплантацию искусственного клапана, проведение различных лечебных и диагностических инвазивных процедур и особенно кардиохирургических вмешательств. Среди факторов риска, предрасполагающих к инфекционному поражению эндокарда у пожилых лиц, отмечены кальцификация клапанов, возрастные изменения эндокарда, наличие сахарного диабета, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Приведены особенности этиологического спектра возбудителей ИЭ, характеризующиеся увеличением частоты случаев, вызванных *S. bovis*, энтерококками, коагулазонегативными стафилококками по сравнению с более молодыми группами больных. В обзоре особое внимание уделяется микробиологической диагностике, как одному из больших критериев в диагностике ИЭ. Подходы к лечению заболевания приведены с учетом общих принципов, выбора эмпирической терапии и назначения соответствующих антибактериальных препаратов после получения результатов бактериологического исследования гемокультуры. Принципы лечения пожилых больных с ИЭ основаны на рекомендациях экспертов Европейского Общества Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, опубликованных в 2015г. Подчеркивается важность профилактики инфекционного поражения эндокарда у лиц высокого риска при применении манипуляций высокого риска, а также соблюдения общих гигиенических мер и санитарных норм.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 80–89
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-80-89

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, пожилые, этиология, антибиотики, лечение, профилактика.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;
²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, ДНР.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Тарадин Г. Г. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Чаус Е. А. — студентка 6-го курса, 2-го медицинского факультета, Смирнова А. С. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): taradin@inbox.ru

ИЭ — инфекционный эндокардит, АБТ — антибактериальная терапия, АБ — антибиотик, СД — сахарный диабет, АК — аортальный клапан, СН — сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, ИЭИК — инфекционный эндокардит искусственного клапана, HACEK — *Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, КТ — компьютерная томография, ESC — Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology), АНА — Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association), МИК — минимальная ингибиторная концентрация.

Рукопись получена 25.11.2015
Рецензия получена 01.12.2015
Принята к публикации 08.12.2015

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN ELDERLY: FROM ETIOLOGY TO TREATMENT AND PREVENTION

Vatutin N. T.^{1,2}, Taradin G. G.¹, Tchaus E. A.¹, Smirnova A. S.¹

The review reflects the changes of epidemiological profile of infective endocarditis (IE) with an increase of prevalence in elderly. The risk factors are discussed, including anamnesis of various endocardium diseases, artificial valves implantation, different treatments or diagnostic procedures and especially cardiosurgical interventions. Among risk factors, predisposing to the infectious involvement of endocardium in elderly, are calcification of leaflets, age-related changes, diabetes, inflammatory diseases of gastrointestinal and urogenital tracts. The specifics of etiological spectrum of IE microbes is presented, with increased prevalence of *S. bovis* endocarditis, enterococcus, coagulase-negative staphylococci, in comparison with younger patients. The review focuses on microbiological diagnostics as one of the main criteria of IE. Approaches to treatment of the disease are shown with general principles, selection of empirical therapy and prescription of relevant antibacterial drugs after obtaining of bacteriological results of hemoculture. The

principles of treatment of the elderly are based upon expert Guidelines of European Society of Cardiology and American Heart Association, published in 2015. The importance underlined of prevention in higher risk groups and procedures of high risk, as of following general hygienic and sanitation norms.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 80–89
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-80-89

Key words: infective endocarditis, elderly, etiology, antibiotics, treatment, prevention.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Reconstruction Surgery, Donetsk, DFR.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на эндокардиальной поверхности, эндотелии начальных отделов крупных сосудов, а также внутрисердечных искусственных материалах, характеризующееся, как правило, быстрым развитием клапанной недостаточности и системными эмболическими осложнениями [1–4].

Несмотря на последние достижения в области диагностики, включая методы визуализации, широ-

кое применение современных антибактериальных средств, а также доступность оперативных вмешательств, ИЭ по-прежнему вызывает трудности в постановке диагноза и ведении пациентов [5]. Наиболее уязвимая возрастная группа для развития ИЭ в настоящее время представлена пожилыми лицами, доля которых во многих странах имеет стойкую тенденцию к возрастанию.

Этиологический спектр возбудителей, вызывающих инфекционное поражение эндокарда у пожи-

лых, имеет свои особенности, что необходимо учитывать как в выборе эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), так и при подборе адекватных антибиотиков (АБ) после установления возбудителя. Кроме того, в силу возрастных изменений и высокой частотой сопутствующей патологии, огромное внимание уделяется мероприятиям, направленным на предупреждение первичного ИЭ и вероятность повторного поражения эндокарда. Вопросы лечебных и профилактических подходов у возрастной категории населения остаются плохо освещенными, а в выполненных исследованиях нередко представлены противоречивые результаты.

Таким образом, целью данного обзора явилось освещение особенностей этиологии, бактериологической диагностики, лечения и профилактики ИЭ у пациентов старше 65 лет на основе имеющихся литературных данных за последние годы.

Актуальность и эпидемиология

В последние годы картина ИЭ претерпела существенные изменения. В большей мере это касается изменений преобладающего возбудителя в структуре этиологических причин, predisposing факторов, появления ранее нерегистрируемых осложнений, а также возрастной вариативности больных. За последние 50 лет наметилась отчетливая тенденция к «старению» ИЭ [6]. Если заболеваемость ИЭ в разных странах во всех возрастных группах колеблется от 1,7 до 15 человек на 100 тыс. населения, то у лиц старше 70 лет этот показатель составляет 14,5-20 случаев на 100 тыс. человек в год [5, 7, 8]. В целом, риск возникновения эндокардита у пожилых в 4,6 раз выше, чем в более молодой популяции [9]. Таким образом, согласно анализу крупных эпидемиологических исследований, инфекционное поражение эндокарда гораздо чаще развивается в пожилом возрасте, представляя распространенную гериатрическую патологию [10].

Отмеченную тенденцию связывают с увеличением продолжительности жизни в экономически развитых странах, числом пожилых пациентов с протезированными клапанами, преобладанием больных с прооперированными врожденными и ранее перенесенными пороками сердца воспалительной (ревматической) природы, учащением случаев заражения пожилых пациентов внутрибольничной инфекцией и т.д. [5]. Более того, у лиц преклонного возраста чаще имеются дополнительные predisposing факторы. В частности, к ним относят распространенность среди пожилых пациентов злокачественных новообразований, сахарного диабета (СД), инфекционных заболеваний мочеполового и пищеварительного тракта и более частое, по сравнению с молодыми людьми, применение диагностических и лечебных инструментальных вмешательств. Примерно поло-

вина всех случаев заболевания внутрибольничным эндокардитом у пожилых пациентов связана с использованием внутрисосудистых катетеров и других инвазивных приспособлений.

Актуальность проблемы изучения ИЭ у пожилых лиц также подчеркивается наличием характерных для пожилого возраста возбудителей, что предполагает важность поиска и применения соответствующих антибактериальных препаратов, наличием сопутствующих заболеваний, осложняющих выбор лекарственных препаратов и проведение кардиохирургических вмешательств.

Факторы риска

Самым главным predisposing фактором возникновения ИЭ является возраст пациентов: чем старше человек, тем у него ниже функциональная способность иммунитета. Предрасположенность пожилых к инфекционным заболеваниям и, в частности, к ИЭ обусловлена наличием у них сопутствующей патологии, различных функциональных и органических изменений эндокарда, имплантированных устройств (протезы клапанов, кардиостимуляторы и т.д.), а также тем, что люди пожилого возраста нередко проживают в домах престарелых [11].

Заболевание чаще развивается у пациентов с первичным заболеванием сердца, при котором имеется повреждение клапанного аппарата различной природы. Структурные изменения сердечных клапанов predisposing к агрегации тромбоцитов и колонизации поврежденного эндотелия микроорганизмами, что приводит к развитию ИЭ [3, 12]. Старческая дегенерация клапанных структур, механическое разрушение эндотелия воздействуют на базовые белки внеклеточного матрикса, стимулируют выработку тканевого фактора, отложение фибрина и адгезию тромбоцитов к эндотелию [13]. В преклонном возрасте чаще регистрируются небактериальные тромбоэмболические эндокардиты, которые, в свою очередь, увеличивают вероятность развития ИЭ [14].

Механические повреждения, вызванные турбулентным током крови, электродами или катетерами, дегенеративные изменения клапана также повышают риск развития ИЭ. Первичная клапанная патология, включая заболевания воспалительной природы, врожденные пороки сердца, наличие ранее протезированного клапана, выявляются у 35-82% больных с ИЭ, а примерно у 11-21% — дегенеративные возрастные дефекты клапанов (кальцификация, миксоматозная дегенерация) [15].

В последнее время отмечается увеличение частоты поражения трехстворчатого клапана у пожилых, что связано с ростом нозокомиального ИЭ за счет частого использования внутривенных катетеров, гемодиализа, а также различных диагностических и лечебных процедур [4, 16].

Таблица 1

Характеристика возбудителей инфекционного эндокардита среди пожилых лиц

	G. Di Salvo, 2003 [31]	K. Barrau, 2004 [32]	E. Durante-Mangoni, 2008 [25]	T. Huang, 2009 [33]	J. López, 2010 [34]	D. López-Wolf, 2011 [35]	N. Ramírez-Duque, 2011 [36]	M. Bassetti, 2014 [37]
Количество больных	87	85	1056	33	300	268	356	282
Критерий пожилого возраста, лет	70 и >	65 и >	65 и >	65 и >	64 и >	65 и >	65 и >	65 и >
Стрептококки		35 (41)		9 (27)			99 (28)	79 (28)
<i>Streptococcus bovis</i>	14 (16)*	20 (24) ^{††}	88 (8) [†]		18 (6) [†]	30 (11) [†]	19 (5)	34 (12)
подгруппа <i>Streptococci viridans</i>			150 (14) [↓]		37 (12) [↓]	15 (6)	60 (17)	32 (11)
Другие стрептококки	22 (25)	16 (19)				14 (5)	20 (6)	
Энтерококки	8 (9)	12 (14) [†]	174 (17) [†]		38 (12) [†]	29 (11) [†]	58 (16) [†]	54 (19) [†]
Стафилококки		15 (18)						82 (29)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (17)	7 (8)	299 (28) [↓]	8 (24) [↓]	43 (14) [↓]	40 (15) [↓]	62 (17)	48 (17)
Коагулазонегативные стафилококки	18 (21)	8 (9)	148 (14) [†]		60 (20) [†]	62 (23) [†]	61 (17) [†]	34 (12)
Метициллин-резистентные			378 (36) [†]	4 (12)			8 (13)	
Грибковые			16 (1)			2 (1)	4 (1)	
Отрицательная гемокультура	18 (21)	10 (12)	79 [§] (8)	9 (27)		27 (10)	30 (8)	

Примечание: * — данные о процентном соотношении округлены до целых значений, [†] — стрелками отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$): увеличение ([†]) и снижение ([↓]) частоты выявления возбудителя у пожилых в сравнении с более молодыми группами больных, [§] — включены отрицательные результаты посева крови и другая флора.

Риск развития ИЭ увеличивается при наличии митральной регургитации любого генеза за счет повреждающего воздействия на клапаны так называемых “срезающих сил” (shear forces), обусловленных патологическим током крови и его турбулентностью в районе створок [17, 18]. Кальцификация кольца митрального клапана, часто наблюдающаяся у пожилых лиц и почему-то среди женщин, также является дополнительным фактором риска развития ИЭ [18–23].

Врожденный двустворчатый аортальный клапан (АК), особенно при наличии дегенеративной кальцификации, наблюдаемый примерно у 30% лиц старше 50 лет, также предрасполагает к возникновению ИЭ [24]. В настоящее время имеются убедительные доказательства, что факторы риска, ответственные за развитие сосудистого атеросклеротического поражения, также вызывают кальцификацию клапанов, тем самым повышая уязвимость клапанных структур к инфекционному поражению [12, 22].

Риск развития ИЭ среди лиц преклонного возраста увеличивается при наличии СД, онкологических и хронических заболеваний — сердечной (СН), почечной недостаточности (ПН) и др. [25–27]. Известно, что при СД повышается риск бактериемии вследствие колонизации кожи и носовых ходов больных *S. aureus*, при этом ИЭ у них протекает тяжелее с высокой частотой эмболических осложнений и смертностью [28].

Как уже отмечалось, источниками бактериемии могут быть разнообразные инвазивные процедуры, в частности установка внутрисосудистых и мочевыводящих катетеров, инструментальная диагностика, выполняемая при заболеваниях ЖКТ, мочеполовой системы, проведение гемодиализа, стоматологических манипуляций. Широкое применение операций в этом возрасте в связи с сердечно-сосудистой патологией также способствует увеличению заболеваемости ИЭ. В большей степени, это касается кардиохирургических манипуляций на клапанах, установки клапанных протезов, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и кардиостимуляторов, что привело к появлению уникальной группы пожилых лиц с ИЭ искусственного клапана (ИЭИК) [18, 29].

Этиология

Наиболее распространенными возбудителями ИЭ как у молодых, так и у пожилых пациентов, остается группа грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки, энтерококки). Эти бактерии обладают активной способностью к прикреплению и колонизации поврежденных клапанов благодаря своим поверхностным белкам — адгезинам, способствующим фиксации к экстрацеллюлярным матричным белкам эндокарда [13, 30].

В таблице 1 обобщены сведения о возбудителях ИЭ у пожилых больных по данным различных исследований, выполненных за последние годы [25, 31–37].

У лиц преклонного возраста частыми возбудителями являются энтерококки [25, 37, 38]. Предполагают, что рост энтерококкового ИЭ связан с большей встречаемостью воспалительных и онкологических заболеваний толстой кишки, а также достаточно частыми инструментальными урологическими манипуляциями [31]. ИЭ, вызванный *S. bovis*, как правило, также ассоциируется с опухолевыми заболеваниями толстого кишечника [18].

У пожилых пациентов характерно развитие ИЭ в результате присоединения внутрибольничной инфекции, представленной в основном *S. aureus* [31]. Чрескожные манипуляции наиболее часто являются причиной развития стафилококкового, тогда как процедуры на мочевыводящих путях — энтерококкового ИЭ [39]. Стоит отметить, что стафилококковый ИЭ характеризуется более выраженной деструкцией клапанного аппарата и худшим прогнозом, что требует агрессивной терапии и раннего обсуждения хирургического лечения. Золотистый стафилококк и зеленящий стрептококк, находящиеся в ротоглотке в качестве условно-патогенных микроорганизмов, ассоциируются с бактериемией после различных стоматологических манипуляций, чаще — после экстракции зубов. Кроме того, среди возбудителей эндокардита выделяют различные виды оральных стрептококков, в частности *S. mutans*, *mitis*, *sanguis*, *salivarius* и *Gemella morbillorum* [5]. При ИЭИК, как правило, высевают коагулазонегативный стафилококк, устойчивый к оксацилину [5, 25]. У больных ИЭ, пребывающих в домах престарелых, часто обнаруживают микроорганизмы, резистентные к АБ — метициллин-устойчивые стафилококки, ванкомицин-устойчивые энтерококки и устойчивые к пенициллину пневмококки.

Грамотрицательные палочки и грибковая флора выявляются, как правило, у пациентов, находящихся на парентеральном питании [18, 31]. Возбудители группы грамотрицательных палочек, так называемые НАСЕК-микроорганизмы — *Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*, а также грибы встречаются сравнительно редко — в 1-5% случаев [18, 32, 36].

Следует отметить, что во многих случаях (8-27%) возбудитель заболевания выявить не удастся. К причинам отрицательных результатов гемокультуры относят проведение АБТ до посева, неадекватное микробиологическое обеспечение, развитие эндокардита, вызванного ранее неизвестным возбудителем или неопределяемого обычными бактериологическими методиками из-за прихотливых (*fastidious*) требований для роста [4, 39, 40].

Суммируя результаты исследований, оценивающих особенности возбудителей ИЭ у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами, следует отметить увеличение частоты энтерококков, *S. bovis*

и относительное снижение количества эндокардитов, вызванных *S. viridans*, а также *S. aureus*. Среди стафилококков, наиболее часто ассоциирующихся с нозокомиальным ИЭ, преобладают метициллин-резистентные и коагулазонегативные штаммы.

Диагностика

Для диагностики ИЭ были предложены критерии, разработанные в 1994г в Университете Дьюка (г. Дарем, США) научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service и получившие соответствующее название [41]. С 2000г диагностика ИЭ стала базироваться на использовании модифицированных критериев, которые были дополнены обнаружением в гемокультуре *S. aureus*, независимо от пути инфицирования, бактериологическими и/или серологическими доказательствами *Coxiella burnetii* и данными трансэзофагеальной эхокардиографии [42].

Однако модифицированные критерии Дьюка в целом показали низкую диагностическую точность в ранней диагностике, особенно в случаях ИЭИК, эндокардите имплантированного кардиостимулятора или дефибриллятора, при которых эхокардиографические данные в 30% случаев трактуются как нормальные или сомнительные [39]. Недавние достижения в разработке и внедрении визуализирующих методов диагностики привели к улучшению идентификации поражений эндокарда и экстракардиальных осложнений ИЭ. Применение компьютерной томографии (КТ) сердца и всего тела, магнитно-резонансной томографии головного мозга, КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и радиоактивно меченых лейкоцитов при однофотонной эмиссионной КТ позволяет улучшить определение эндокардиальных поражений и скрытых сосудистых проявлений (эмболические осложнения, инфекционные аневризмы). При включении результатов отмеченных методов визуализации удастся значительно улучшить чувствительность критериев Дьюка. На основании полученных данных применения новых методов визуализации в диагностике больных ИЭ, Европейское Общество Кардиологов (ESC) в 2015г предложило включить их положительные результаты в перечень модифицированных критериев Дьюка (табл. 2) [39].

Микробиологическая диагностика

Положительный результат гемокультуры является одним из двух больших диагностических критериев ИЭ. Исследование культуры крови позволяет выявить возбудитель и провести тест на чувствительность к АБ. Для получения положительных культур крови необходимо провести три последовательных забора (включая один аэробный и один анаэробный забор) в течение 24-часового периода с интервалами минимум по 15 мин. Для идентификации патогена доста-

Таблица 2

Модифицированные критерии Дьюка с дополнениями European Society of Cardiology 2015г [39]

Большие критерии									
Положительная культура крови для ИЭ									
a.	Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i>, группа HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> или • внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции или 								
b.	Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из постоянно положительной культуры крови: <ul style="list-style-type: none"> • две и более положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или • все три или большая часть 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученных с интервалом в 1 ч и более) или 								
c.	Единичная положительная культура крови на <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител IgG 1 фазы >1:800								
Методы визуализации, позитивные для ИЭ									
a.	Позитивная эхокардиограмма для ИЭ: <ul style="list-style-type: none"> • вегетация • абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула • перфорация или аневризма клапана • новая частичная несостоятельность протезированного клапана. 								
b.	Аномальная активность вокруг места имплантации искусственного клапана, обнаруженная с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (только если протез был установлен более трех месяцев назад) или с помощью радиоактивно меченых лейкоцитов при выполнении ОФЭКТ/КТ.								
c.	Выраженное паравальвулярное поражение, определяемое с помощью КТ.								
Малые критерии									
1.	Предрасположенность, такие как предшествующее состояние сердца или инъекционное применение наркотиков.								
2.	Лихорадка, определяемая как температура выше 38° С.								
3.	Сосудистые явления (включая диагностированные только с помощью методов визуализации): массивные артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джемму.								
4.	Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор.								
5.	Микробиологические признаки: положительная культура крови, не соответствующая большому критерию, отмеченному выше, или серологические признаки активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ.								
<table> <tr> <td>Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии:</td><td>Диагноз ИЭ считается возможным при наличии:</td></tr> <tr> <td>2 больших критериев или</td><td>1 большого и 1 малого критерия или</td></tr> <tr> <td>1 большого и 3 малых критериев или</td><td>3 малых критериев</td></tr> <tr> <td>5 малых критериев</td><td></td></tr> </table>		Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии:	Диагноз ИЭ считается возможным при наличии:	2 больших критериев или	1 большого и 1 малого критерия или	1 большого и 3 малых критериев или	3 малых критериев	5 малых критериев	
Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии:	Диагноз ИЭ считается возможным при наличии:								
2 больших критериев или	1 большого и 1 малого критерия или								
1 большого и 3 малых критериев или	3 малых критериев								
5 малых критериев									

Примечание: курсивом выделены дополнения European Society of Cardiology [39].

Сокращения: ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, HACEK — *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

точно 10 мл крови, но некоторые ученые считают, что объем крови 30 мл увеличивает вероятность выявления возбудителя. Успешность роста гемокультуры увеличивается с каждым забором крови и составляет 80% при первой попытке, 89% — при второй и 99% — при третьей.

При отрицательных результатах рутинного микробиологического исследования следует учитывать, что ИЭ может быть вызван:

- бактериями, редко ассоциирующимися с эндокардитом (в частности, *Lactobacillus spp.*, *Klebsiella spp.*);
- нетоксигенными возбудителями (*Corynebacterium*, *Salmonella*, *Gemella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Yersinia*, *Nocardia*, *Pasteurella*, *Listeria* или *Erysipelothrix spp.*);
- эктрацеллюлярными возбудителями, требующими сложные питательные условия для роста в лаборатории (*Abiotrophia*, *Brucella spp.*, *Bartonella spp.*, *Tropheryma whippelii*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, бактерии группы HACEK);
- грибковой флорой или внутриклеточными возбудителями, такими как *Coxiella burnetii*, *Chlamidia*,

Tropheryma whippelii, определить которые невозможно в обычной клинической практике.

С целью выявления указанных микроорганизмов рекомендуется проводить углубленное бактериологическое исследование, включая посев крови на шоколадный агар, серологические, иммунологические, иммуногистохимические методы. Безусловно, неоспоримую важность имеют результаты полимеразно-цепной реакции при исследовании крови и резецированного при оперативных вмешательствах материала тканей клапанов или эмболических фрагментов.

Лечение

Общие принципы. Ведение пожилых пациентов с ИЭ осложняется влиянием ряда факторов: возрастными изменениями эндокарда и организма в целом, высоким риском тяжелых осложнений и наличием сопутствующих патологий, требующих дополнительной терапии, нередко ограничивающей терапевтические возможности. Успешное лечение ИЭ у больных пожилого возраста требует тесного и продуктивного взаимодействия врачей-гериатров, инфекционистов

(микробиологов), кардиологов и кардиохирургов [39, 43]. Разработанные в 2015г международные руководства ESC и Американской Ассоциации Сердца (АНА), посвящённые диагностике и лечению ИЭ у взрослых, представляют исчерпывающий подход к ведению больных с этим заболеванием [39, 44].

Прежде всего, рекомендуется установить “ворота инфекции” у каждого пациента, особенно при подозрении на одонтогенную природу эндокардита. При подтверждении заболевания полости рта, больным следует проводить соответствующее стоматологическое лечение наряду с АБТ. При обнаружении *S. bovis* пациентам необходимо выполнить полное обследование толстого кишечника для выявления кишечной патологии, включая онкологические заболевания [38].

Во время лечения необходим тщательный серийный осмотр больного ИЭ, так как скрытые изменения в клиническом статусе у пожилых могут предшествовать внезапному гемодинамическому ухудшению.

Антибактериальная терапия. По мнению Gregoratos G (2003), пациентов пожилого возраста с ИЭ целесообразно распределять на две группы: с неосложненным и осложненным течением [38]. К первой группе относятся лица без гемодинамически значимой дисфункции клапанов и с эндокардитом, вызванным *S. viridans* или *S. bovis*, чувствительных к пенициллину. Прогноз в этой группе, как правило, благоприятный, а выздоровление наступает в 90-97% случаев после 4-х недельного курса АБТ [45]. Ко второй, “осложненной”, группе относят больных, у которых заболевание вызвано стафилококками, грамотрицательными бактериями, грибами, с протезированными клапанами, аллергией на пенициллин, с имеющимися осложнениями (ПН и/или СН, обширная периферическая эмболизация, церебральные и другие экстракардиальные осложнения). Прогноз во второй группе остается сомнительным с широким разбросом (20-80%) положительных бактериологических результатов лечения [38].

Чрезвычайно важным считается быстрое назначение АБ в качестве начальной терапии [18, 46]. АБ в высокой сывороточной концентрации необходимы для гарантированного обеспечения их проникновения внутрь вегетаций, а длительный курс лечения (4-6 нед.) требуется для уничтожения латентной инфекции [47]. Предпочтительно назначать АБ внутривенно в условиях стационара, даже после начального двухнедельного периода лечения, во время которого наблюдается максимальный уровень осложнений [43]. Необходимость продолжительной госпитализации у лиц преклонного возраста обосновывается высоким риском развития осложнений и ухудшения течения ИЭ на всех этапах его лечения. Обычно применяются АБ широкого спектра в комбинации пенициллина и аминогликозидов. При

подозрении на ИЭ, следует получить гемокультуру и назначить АБ широкого спектра действия до получения результатов микробиологического исследования и определения возбудителя на чувствительность. После получения данных терапию следует откорректировать с назначением специфического антибактериального средства [46, 47].

Посев крови следует повторять через 2 и 5 дней после начала АБТ для контроля уровня септицемии, а также через 1-3 недели после завершения лечения из-за вероятности рецидива заболевания [38]. Если у пациента наблюдается улучшение общего состояния, самочувствия, снижение температуры, исчезновение ознобов, то ранее назначенную терапию продолжают до завершения полного курса. При отсутствии положительной динамики на протяжении 5-7 суток лечения, необходимо изменить схему АБТ. Нет свидетельств, обосновывающих необходимость перорального приёма АБ после периода внутривенного курса [47].

Безусловно, выбор того или иного АБ должен основываться на микробиологическом определении типа возбудителя и его чувствительности. Однако, бактериологическое исследование затрудняется целым рядом факторов — в частности, низкой концентрацией возбудителя в образце крови, интермиттирующим характером бактериемии и техническими сложностями самого посева. Современное микробиологическое оснащение позволяет получить результаты в течение 48 ч, и традиционные штаммы, включая группу НАСЕК, редко требуют инкубации дольше 5 дней. Однако, некоторые бактерии (микобактерии, диморфные грибы и др.) растут значительно медленнее, что удлиняет время микробиологической диагностики до 7-14 дней и более [48].

Эмпирическая терапия. К сожалению, даже в настоящее время не во всех лечебных учреждениях имеются возможности для качественного бактериологического исследования, что подчеркивает важность изучения темы, посвященной эмпирической АБТ у больных ИЭ. Предложены режимы эмпирической АБТ ИЭ нативного и искусственного клапана, основанные на рекомендациях Британского Общества по Антимикробной Химиотерапии (2012) [49]. Так, при эндокардите нативного клапана со стертыми клиническими проявлениями рекомендуют введение комбинации амоксициллина (2 г каждые 4 ч, в/в) с гентамицином (1 мг/кг массы тела). При этом же поражении, но с картиной тяжелого сепсиса (без факторов риска развития заболевания, вызванного кишечной мультирезистентной грамотрицательной флорой, псевдомонадами, включая синегнойную палочку), необходимо сочетанное применение ванкомицина и гентамицина. При наличии факторов риска развития эндокардита, вызванного кишечной мультирезистентной грамотрицательной флорой,

псевдомонадами, следует вместо гентамицина назначить меропенем (по 2 г каждые 8 час, в/в) в дополнение к ванкомицину, дозировка которого в обеих ситуациях рассчитывается согласно национальным руководствам [49, 50]. При ИЭИК, во время ожидания результатов гемокультуры или после получения отрицательных ответов, рекомендовано введение ванкомицина (по 1 г каждые 12 ч, в/в) вместе с гентамицином (1 мг/кг каждые 12 ч, в/в) и рифампицином (300–600 мг каждые 12 ч, в/в или перорально) [49, 50].

Группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis* чувствительных к пенициллину. В случаях ИЭ, вызванного пенициллин-чувствительными стрептококками, включая *S. bovis*, рекомендуется назначить пенициллин G (12–18 млн Ед/сут. в/в 4–6 дозами или непрерывно), или амоксициллин (100–200 мг/кг/сут. в/в 4–6 дозами), или цефтриаксон (2 г/сут. в/в или в/м одним введением) [39]. Эти препараты предпочтительны у больных старше 65 лет с ухудшением функции почек или VIII-го (вестибулокохлеарного) нерва. Гентамицин и нетилмицин могут вводиться один раз в сутки у больных с нормальной функцией почек. В пожилом возрасте следует также с осторожностью назначать аминогликозиды из-за возрастного нефроангиосклероза и риска развития ПН. Если существует синергический эффект аминогликозидов и других АБ, то следует признать адекватными более низкие сывороточные уровни аминогликозидов в качестве “терапевтических”. Пролонгированные курсы гентамицина требуют контроля уровня лекарственного вещества в сыворотке, оценки функции почек и слухового и вестибулярного аппарата [46].

При непереносимости бета-лактамов антибиотиков. При неэффективности этой терапии или непереносимости бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов), следует назначить ванкомицин (30 мг/кг/сут. в/в двумя дозами) или тейкопланин, применяемый сначала в нагрузочных дозах (6 мг/кг/12 ч в течение первых 3-х д.), сменяющихся основным курсом по 6–10 мг/кг/сут. [39].

Группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis* резистентных к пенициллину. В целом, принципы АБТ ИЭ, вызванного пенициллин-устойчивыми оральными стрептококками, сравнимы с лечением заболевания, обусловленного стрептококками, чувствительными к пенициллину. Однако в случаях, резистентных к пенициллину, следует назначить аминогликозиды длительными курсами (не менее двух недель). Имеется мало данных в отношении высокорезистентных культур (минимальная ингибиторная концентрация (МИК) ≥ 4 мг/л), хотя схема сочетания ванкомицина с аминогликозидами считается предпочтительной [39].

***Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки.** При выявлении метициллин-чувствитель-

ных стафилококков рекомендуют назначить флуоксациллин или оксациллин (12 г/сут. в/в в 4–6 введениях) или в качестве альтернативы сульфаметоксазол/триметоприм (4800/960 мг/сут. в/в, в 4–6 введениях) в комбинации с клиндамицином (1800 мг/сут. в/в, 3 дозами). Следует отметить, что в последнем руководстве Рабочей Группы ESC больше не рекомендуется назначать аминогликозиды при стафилококковом эндокардите из-за их выраженного нефротоксичного эффекта. При непереносимости бета-лактамов, АБ выбора считается даптомицин в комбинации с другим антистафилококковым препаратом. Некоторые эксперты рекомендуют комбинацию больших доз триметоприма/сульфаметоксазола с клиндамицином в качестве альтернативы лечения эндокардита, вызванного *S. aureus* [39].

При аллергии на пенициллин или метициллин-резистентные стафилококки. Метициллин-резистентные стафилококки обычно устойчивы к большинству АБ, за исключением ванкомицина и даптомицина. Их вводят внутривенно — ванкомицин из расчета 30–60 мг/кг/сут. 2–3 дозами, даптомицин — 10 мг/кг/сут. однократно [39]. Следует отметить, что недавно появилось несколько штаммов *S. aureus*, высокорезистентных к ванкомицину, что требует разработки новых лечебных подходов. Более того, системный обзор и проведенный мета-анализ исследований, посвященных изучению больных с бактериемией, обусловленной метициллин-резистентным штаммом золотистого стафилококка чувствительного к ванкомицину (МИК ≤ 2 мг/л), свидетельствуют, что большие сывороточные дозы ванкомицина ассоциировались с более высокой летальностью. Важно также отметить, что даптомицин следует назначать в адекватной дозировке и в комбинации с другими антибактериальными средствами во избежание развития дальнейшей резистентности к АБ. В качестве других схем лечения предложены такие комбинации, как фосфомидин с имипенемом, новый бета-лактаменный препарат — цефтаролин, хинупристин-дальфопристин в комбинации с или без бета-лактамов, бета-лактамы в сочетании с оксазолидинонами (линезолид), бета-лактамы с ванкомицином или комбинация высоких доз триметоприма/сульфаметоксазола с клиндамицином [39].

Энтерококк. Несмотря на то, что из этой группы выделяют практически два патогена (*E. faecalis* в 90% случаев и, значительно реже, *E. faecium* — 5%), ведение таких больных сопряжено с двумя большими сложностями. Во-первых, энтерококки высокорезистентны к АБ и для их эрадикации требуется пролонгированное введение (до 6 нед.) в синергичной бактерицидной комбинации двух ингибиторов клеточных мембран (ампициллина с цефтриаксоном) или одного ингибитора клеточных мембран с аминогликозидами [39]. Во-вторых, эти возбудители могут быть рези-

стентными к многочисленным препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы и ванкомицин.

При чувствительности энтерококков к пенициллину (МИК пенициллина ≤ 8 мг/л) рекомендуется назначение пенициллина G или ампициллина (либо амоксициллина 200 мг/кг/сут., в/в, 4-6 введений) вместе с гентамицином (3 мг/кг/сут., в/в или в/м одной дозой). При высокой резистентности к аминогликозидам схемой выбора лечения ИЭ, вызванного *E. faecalis*, считается комбинация ампициллина (амоксициллина) и цефтриаксона (4 г/сут., в/в или в/м двумя дозами) [39].

Возбудители группы НАСЕК. Так как некоторые бактерии из группы НАСЕК продуцируют бета-лактамазу, ампициллин не является препаратом выбора в таких случаях. Эти возбудители чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и хинолонам. Стандартная терапия включает введение цефтриаксона по 2 г/сутки в течение 4 недель при эндокардите нативного клапана и 6 недель — при ИЭИК. В случае, когда микроорганизмы не продуцируют бета-лактамазу, предпочтительно сочетанное назначение ампициллина (до 12 г/сут. в/в, в 4-6 приема) и гентамицина из расчета 3 мг/кг/сут., разделенного на 2 или 3 дозы сроком 4-6 недель [39].

Инфекционный эндокардит искусственного клапана. При ИЭИК обычно используют ванкомицин или гентамицин с или без рифампицина [18]. ИЭИК или кардиостимулятора, который чаще всего развивается именно в пожилом возрасте, требует назначения внутривенного введения АБ в течение 4-6 недель так же, как и удаление, по возможности, имплантированного устройства [47]. Принципы консервативной АБТ сравнимы с таковыми при лечении эндокардита нативного клапана за исключением случаев, вызванных *S. aureus*. В таких ситуациях проводят длительный антибактериальный режим (≥ 6 нед.) в комбинации с аминогликозидами [39]. Репротезирование клапана осуществляют на ранних стадиях заболевания.

Хирургическое лечение. Всем пожилым больным с поражением нативного или искусственного клапана, даже находящимся в гемодинамически стабильном состоянии, необходима консультация кардиохирурга в максимально короткие сроки, так как хирургическое лечение часто является единственной мерой, спасающей их жизнь [1, 38, 43]. Существует три основных показания для оперативного лечения: СН, неконтролируемая инфекция и предупреждение эмболических осложнений [5, 50]. В странах Европы применение кардиохирургических методов лечения, выполняемое примерно у 50% больных, обуславливает долгосрочный уровень выживаемости до 70% [29]. Хирургическое вмешательство следует предпринять до того, как произойдет деструкция тканей сердца или ухудшение общего

состояния больных. Запоздалое радикальное лечение существенно ухудшает прогноз у пожилых лиц [43]. Высокая смертность больных (50-80%), имеющих застойную СН, является важнейшим аргументом в пользу раннего хирургического лечения клапанной патологии [38]. При инфекционном поражении эндокарда правых отделов сердца возможно выполнение вегетэктомии (иссечения вегетаций) с последующей пластикой трикуспидального клапана [16, 29].

В целом, при ИЭ кардиохирургическое лечение у пожилых выполняется реже, чем у молодых пациентов, что связано с их возрастом и наличием сопутствующей патологии [47]. Так, в крупном исследовании было отмечено, что оперативные вмешательства у пожилых по поводу ИЭ выполнялись в 36% случаев, тогда как у молодых — в 51%, ($p < 0,01$) [36]. Вместе с тем у прооперированных больных преклонного возраста отмечается более низкая послеоперационная летальность [31]. Этот факт свидетельствует, что пожилые больные могут активно рассматриваться в качестве кандидатов для радикального лечения, несмотря на частые отказы с их стороны.

В процессе решения вопроса о хирургическом вмешательстве при ИЭ необходимо учитывать большое количество клинических и прогностических факторов. К ним относят тип возбудителя, размер вегетаций, наличие перивальвулярных абсцессов, тромбоэмболических событий, выраженность СН/ПН, возраст, некардиальные сопутствующие заболевания и, безусловно, соответствующие навыки кардиохирургической бригады [44].

Профилактика

Проблема профилактики приобретает особую актуальность в связи с высокой частотой ИЭ в преклонном возрасте, распространенными сопутствующими заболеваниями, наличием искусственных клапанов, частым проведением разнообразных диагностических и лечебных инвазивных процедур. Однако, имеется неопределенность в отношении отбора категории больных, типа проводимых манипуляций и режимов превентивных программ.

Ранее рекомендовалось проводить антибактериальную профилактику всем больным с врожденными и приобретенными пороками сердца перед любой стоматологической или хирургической процедурой [43]. Однако сейчас эти рекомендации сузились лишь для больных высокого риска, имеющих искусственный клапан или ИЭ в анамнезе, перед выполнением манипуляций высокого риска. Такие процедуры представлены стоматологическими вмешательствами на ткани десен, периапикальной зоне зубов или при перфорации слизистой оболочки полости рта у больных с имеющимися инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного или урогенитального трактов [43]. Интересно, что

Национальное руководство для Англии и Уэльса — NICE не рекомендует назначение АБ средства даже больным высокого риска, подвергающимся стоматологическим процедурам, для минимизации вероятности развития анафилактических реакций и резистентности микрофлоры к АБ [43].

Следует также отметить, что на сегодняшний день отсутствуют и убедительные доказательства, подтверждающие необходимость профилактики ИЭ у пожилых [5]. Более того, сама концепция эффективности антибактериальной профилактики отдельно никогда не была изучена в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании. Есть данные, что профилактические меры могут предотвратить случаи ИЭ лишь в редких случаях: при профилактическом применении антибактериальных средств инфекционное поражение эндокарда наблюдалось в 1-м случае на 150 000 стоматологических вмешательств и лишь в 1-м — на 46 тысяч процедур, выполненных без антибактериального прикрытия.

В рекомендациях ESC 2015г отмечены три категории больных, имеющих высокий риск ИЭ при выполнении вмешательств высокого риска [39].

1. Пациенты с искусственным клапаном или материалом, использованным для реконструкции клапана. Указанная группа имеет более высокий риск ИЭ, частые осложнения и повышенную смертность, чем больные с нативными клапанами и идентичным возбудителем. Это касается и лиц с транскатетер-имплантированными протезами и гомотрансплантатами.

2. Пациенты с перенесенным ИЭ имеют больший риск развития повторного эндокардита; у них отмечается более высокая смертность и частота осложнений, чем у лиц с впервые возникшим эндокардитом.

3. Пациенты с непрооперированными цианотичными врожденными пороками сердца (ВПС) или больные с ВПС, имеющие постоперационные паллиативные шунты, протоки или другие протезы. После хирургического лечения порока сердца без резидуальных дефектов, рекомендуется проводить профилактику в первые 6 мес после процедуры до полной эндотелиализации искусственных материалов.

Антибактериальная профилактика не рекомендуется пациентам, имеющим промежуточный риск ИЭ, в частности, любую другую форму заболевания нативного клапана, включая наиболее распространенные

состояния: бicuspidальный АК, пролапс митрального клапана и кальцифицированный стеноз АК [39]. Тем не менее, пациентов из групп как промежуточного, так и высокого риска, следует проинформировать о важности соблюдения гигиены полости рта и кожных покровов. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о возрастании ИЭ, вызванного стафилококками и ассоциированного с медицинскими условиями (нозокомиальные эндокардиты), обосновывают важность проведения адекватного санитарного и гигиенического контроля [39].

Заключение

Таким образом, ИЭ представляет довольно распространенную патологию эндокарда у лиц пожилого возраста, что обусловлено увеличением продолжительности жизни людей, частоты развития сопутствующих заболеваний, а также большим количеством интервенционных методов диагностики и лечения. Этиологический спектр возбудителей ИЭ имеет свои особенности, характеризующиеся увеличением частоты случаев, вызванных *S. bovis*, энтерококками, коагулазонегативными стафилококками по сравнению с более молодыми группами больных. В связи с этим огромное значение имеет своевременное и качественное микробиологическое исследование, позволяющее выявить возбудитель и определить его чувствительность к антибактериальным средствам. При лечении ИЭ необходимо назначение АБ широкого спектра действия до получения гемокультуры. АБТ проводится в соответствии с современными рекомендациями с учетом типа возбудителя и вероятности развития аллергических реакций, резистентности к АБ и побочных эффектов. При ведении пожилых больных с ИЭ, следует тщательно подходить к выбору АБ, особенно из группы аминогликозидов, учитывая их ото- и нефротоксичность, а также мониторировать сывороточную концентрацию антимикробного препарата, параметры аудиометрии и функции почек.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность докторам Bernard Prendergast, FRCP, Отделение кардиологии, St. Thomas' Hospital, Лондон, Великобритания и Daniel C. De Simone, Mayo Clinic, Рочестер, Миннесота, США за ценную информационную поддержку.

Литература

1. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Global Heart*. 2014; 9(1): 131–43.
2. Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIE): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 151–6.
3. Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012; 85(10): 981–6.
4. Dyadyk AI, Bagriy AE. Cardiovascular diseases in elderly. Kiev, "People in White", Ltd, 2013; 4: 59–82. Russian: (Дядык АИ, Багрий АЭ. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых. Киев, ООО "Люди в белом", 2013; 4: 59–82).
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. The Task Force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2369–413. doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
6. Slipczuk L, Codolosa JN, Devila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systemic review. *PLoS ONE*. 2013; 8(12): e82665.
7. Hoen B. Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart*. 2006; 92: 1694–1700. doi: 10.1136/hrt.2005.072595
8. McDonald RJ. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(3): 643–64. doi:10.1016/j.idc.2009.04.013.

9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Association pour l'Etude et la Pré-vention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002; 288(1): 75-81.
10. Selton-Suty C, Célard M., Le Moing V., et al. AEPEI Study Group. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-9. doi: 10.1093/cid/cis199.
11. High KP, Bradley S, Loeb M., et al. A New Paradigm for Clinical Investigation of Infectious Syndromes in Older Adults: Assessment of Functional Status as a Risk Factor and Outcome Measure. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 114-22.
12. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21st century. *Cardiology* 2013; 126: 139-52.
13. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 35-50. doi:10.1038/nrcardio.2013.174.
14. Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S., et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 493-500.
15. Kim E, Ching D, Pien F. Bacterial endocarditis at a small community hospital. *Am J Med Sci*. 1990; 299: 487-93.
16. Belov BS, Tarasova GM. Infective endocarditis in elderly and senile individuals. *Consilium Medicum*. 2005; 11: 980-6. Russian: (Белов БС, Тарасова ГМ. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Consilium Medicum*. 2005; 11: 980-6).
17. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. recommendations by the American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96: 358-66. doi: 10.1161/01.CIR.96.1.358.
18. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 806-12.
19. Dobsák P, Eicher J.C., Siegelová J, et al. Bacterial endocarditis as a complication in calcified mitral ring. *Scripta Medica*. 2001; 74 (1): 31-8.
20. Minardi G, Pino PG, Sordi M, et al. Infective endocarditis on mitral annular calcification: a case report. *Case J* 2009; 2: 9072: 1-3. doi:10.1186/1757-1626-2-9072
21. Chan KL, Veinot JP. Age-related cardiac changes. In: *Anatomic Basis of Echocardiographic Diagnosis*, Springer-Verlag London Ltd, 2011; 2: 27-37.
22. Aronow WS. Mitral annular calcification: significant and worth acting upon. *Geriatrics*. 1991; 46: 73-86.
23. Eicher JC, De Nadai L, Soto FX, et al. Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis*. 2004; 13(2): 217-27.
24. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve — a silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 336-41.
25. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C. Current features of infective endocarditis in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (19): 2095-103.
26. Krcmery V, Hricak V, Demitrovicova A, et al. Infective endocarditis in elderly patients. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41(8): 623-4.
27. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, et al. Age adjusted Charlson Co-morbidity index is an independent predictor of mortality over long-term followup in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 5243-8.
28. Chirillo F, Bacchion F, Pedrocchio A, et al. Infective endocarditis in patients with diabetes mellitus. *J Heart Valve Dis*. 2010; 19(3): 312-20.
29. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*. 2010; 121: 1141-52.
30. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *P Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 322-36. doi:10.1038/nrcardio.2011.43
31. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. 2003; 24 (17): 1576-83.
32. Barrau K, Boulamery A, Imbert G, et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 302-308.
33. Huang TY, Tseng HK, Liu CP, et al. Comparison of the clinical manifestations of infective endocarditis between elderly and young patients — a 3-year study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009; 42: 154-9.
34. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis. A 3-center experience. *Circulation*. 2010; 121: 892-7.
35. López-Wolf D, Vilacosta I, San Román JA, et al. Infective endocarditis in octogenarian patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(4): 329-33.
36. Ramírez-Duque E, García-Cabrera R, Ivanova-Georgieva R, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infection*. 2011; 63: 131-8.
37. Bassetti M, Venturini S, Crapis M, et al. Infective endocarditis in elderly: an Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 636-8.
38. Gregoratos G. Infective endocarditis in the elderly: diagnosis and management. *Amer J Geriatr Cardiol*. 2003; 3: 183-9.
39. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, 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). *Eur Heart J*. 2015; 1-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
40. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(2): 131-40.
41. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Amer J Med*. 1994; 96: 200-9.
42. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 633-8.
43. Miller L, George J. Infective endocarditis in the elderly. In: *Endocarditis*, ed. by F.R. Breijm-rquez, InTech, 2012; 2: 9-18.
44. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132: 1435-86.
45. Fowler VG, Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-21.
46. Bajillan H, High KP. Infective endocarditis in older adults. In: *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*. Ed. by WS Aronow, JL Fleg, MW Rich. CRC Press, 2013; 17: 415-25.
47. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 879-85.
48. Baron EJ, Miller M, Weinstein MP, et al. A Guide to Utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Guide to Utilization of the Microbiology Lab, CID*, Oxford University Press, 2013; 100 p.
49. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 269-89.
50. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2015; published online 01.09.2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7).