

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

СРАВНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФЛОРЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КЛАПАННЫХ СТРУКТУР СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Асанов М.А.,
Казачек Я.В.,
Евтушенко А.В.,
Теплова Ю.Е.,
Понасенко А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Асанов Максим Айдарович,
e-mail: asmaks988@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Инфекционный эндокардит (ИЭ) определяется как инфекция нативного или протезированного клапана сердца, поверхности эндокарда или постоянного аппарата для сердца. В настоящее время определение микроорганизмов, индуцирующих заболевание или вовлечённых в процесс патогенеза, методом ПЦР является одним из современных и быстрых тестов.

Цель исследования: установить и сравнить спектр инфекционных возбудителей в образцах гомогената нативных клапанов сердца и крови пациентов с ИЭ.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов с подтверждённым ИЭ, поступивших на госпитализацию в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово, Россия) в 2019 г. Спектр тестов, использованных в исследовании, был направлен на обнаружение таких микроорганизмов как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalacticae*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotomicron* и *Bacteroides ovatus*.

Результаты. В проведённом исследовании установлено, что 19 образцов клапанов сердца характеризовались наличием микроорганизмов из рода *Streptococcus spp.*, при этом *Streptococcus agalacticae* обнаружен у двух пациентов. *Staphylococcus spp.* обнаружен в 16 образцах гомогената клапана. При детекции других возбудителей выявлены только два случая *Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.* При анализе образцов крови пациентов с ИЭ не было выявлено ни одного инфекционного возбудителя. В проведённом исследовании было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$) между частотой встречаемости *Staphylococcus spp.* в образцах гомогената клапанов и периферической крови пациентов с ИЭ. Статистически значимое различие *Streptococcus spp.* ($p < 0,001$) также было и в образцах гомогената клапанов, и в периферической крови пациентов с ИЭ.

Заключение. Молекулярно-генетическое исследование с использованием технологий ПЦР имеет низкую эффективность в отношении обнаружения возбудителя в циркулирующем кровотоке, как и посев крови. Однако исследование гомогенизированных биоптатов клапанных структур сердца, удалённых во время операции, может позволить скорректировать анти-микробную тактику в раннем послеоперационном периоде протезирования.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, инфекционный эндокардит, полимеразная цепная реакция, клапан сердца, микробиота

Статья получена: 16.09.2021

Статья принята: 28.01.2022

Статья опубликована: 20.05.2022

Для цитирования: Асанов М.А., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Теплова Ю.Е., Понасенко А.В. Сравнение бактериальной флоры, выделенной из периферической крови и клапанных структур сердца пациентов с инфекционным эндокардитом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.10

COMPARISON OF MICROFLORA ISOLATED FROM PERIPHERAL BLOOD AND VALVULAR STRUCTURES OF THE HEART IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

Asanov M.A.,
Kazachek Ya.V.,
Evtushenko A.V.,
Teplova Yu.E.,
Ponassenko A.V.

Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
(Sosnoviy blvd 6, Kemerovo 650002,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maksim A. Asanov,
e-mail: asmaks988@gmail.com

ABSTRACT

Background. Infective endocarditis (IE) is defined as an infection of a native or prosthetic heart valve, endocardial surface, or permanent cardiac apparatus. Currently, the determination of microorganisms that induce a disease or are involved in the process of pathogenesis by PCR is one of the most modern and rapid tests.

The aim. To determine and to compare the spectrum of infectious pathogens in homogenate samples of native heart valves and blood of patients with IE.

Materials and methods. Twenty patients with confirmed IE diagnose were examined, admitted for hospitalization at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia) in 2019. The range of tests used in the study was aimed at detecting such microorganisms as *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, and *Bacteroides ovatus*.

Results. The study found that 19 samples of heart valves were characterized by the presence of microorganisms from the genus *Streptococcus spp.*, wherein *Streptococcus agalactiae* was found in two patients. *Staphylococcus spp.* were found in 16 samples of valve homogenate. Detection of other pathogens revealed only two cases of *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* When analyzing blood samples from patients with IE, not a single infectious agent was identified. The study revealed a statistically significant difference ($p < 0.001$) between the incidence of *Staphylococcus spp.* in samples of valve homogenate and peripheral blood of patients with IE. There was also a statistically significant difference ($p < 0.001$) for *Streptococcus spp.* both in samples of valve homogenate and peripheral blood from patients with IE. **Conclusion.** Molecular genetic research using PCR technologies has low efficiency in detecting the pathogen in the circulating bloodstream, as well as in blood culture. However, the study of homogenized biopsy specimens of the heart valve structures removed during surgery may allow correcting antimicrobial tactics in the early postoperative period of prosthetics.

Key words: cardiovascular diseases, infective endocarditis, bacterial microflora, polymerase chain reaction, heart valve, microbiota

Received: 16.09.2021
Accepted: 28.01.2022
Published: 20.05.2022

For citation: Asanov M.A., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Teplova Yu.E., Ponassenko A.V. Comparison of microflora isolated from peripheral blood and valvular structures of the heart in patients with infective endocarditis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 91-98. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.10

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) определяется как инфицирование нативного или протезированного клапана сердца, поверхности эндокарда или постоянно-го аппарата для сердца [1, 2]. В течение последнего десятилетия количество случаев заболеваемости и смертности от ИЭ не уменьшается, и ИЭ остаётся заболеванием, трудно поддающимся терапии со сложной инфекционной этиологией, несмотря на новые диагностические и терапевтические стратегии. Эпидемиология ИЭ постепенно менялась с годами, более вирулентные и устойчивые виды *Staphylococcus* становятся более распространёнными (~26,6 % всех случаев), чем *Streptococcus*, чувствительный к пенициллину [3], в частности *Streptococcus viridans* и энтерококки.

Эпидемиология ИЭ, которая изменилась в последние годы, должна направлять диагностическое тестирование. Сегодня стафилококки и стрептококки в совокупности являются причиной 80 % случаев ИЭ. *Staphylococcus aureus* остаётся доминирующим патогеном, ассоциированным с ~25–30 % случаев, в то время как коагулазонегативные стафилококки составляют ~11 % случаев [4, 5]. Стрептококки, прежде всего стрептококки группы виридов, вызывают примерно в 30 % случаев ИЭ, причём *Streptococcus gallolyticus* (член группы *Streptococcus bovis*) участвует от 20 до 50 % случаев стрептококков [4, 5, 6]. Энтерококки, особенно *Enterococcus faecalis*, составляют около 10 % случаев [4, 5]. Грамотрицательные бактерии составляют около 5 % случаев и включают организмы группы НАСЕК (виды *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*) и, реже, грамотрицательные бактерии, не относящиеся к НАСЕК, такие как энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии. Грибы являются редкими причинами ИЭ, при этом грибы рода *Candida* являются наиболее распространёнными. Ряд некультивируемых или сложных для культивирования организмов, таких как *Coxiella burnetii*, виды *Bartonella* и *Tropheryma whipplei* [6], так же вызывают ИЭ.

ИЭ чаще всего поражает аортальные или митральные клапаны, при этом поражение трикуспидального клапана составляет менее 10 % случаев, часто связанных с употреблением инъекционных наркотиков [4, 6, 7]. ИЭ, связанный с протезированными клапанами или сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами, составляет приблизительно одну треть случаев и чаще всего вызывается стафилококками [4, 7]. Коагулазонегативные стафилококки являются более частой причиной протезного и нативного эндокардита клапанов, в то время как стрептококки группы вириданов чаще вызывают нативный эндокардит протезов клапанов.

ИЭ чаще развивается в пожилом возрасте, у той части населения, которая имеет ослабленный иммунитет в совокупности с несколькими хроническими заболеваниями и регулярно сталкивается с большим количеством инфекций, связанных с медицинским обслуживанием. Современные схемы классификации различны,

но все они основаны на различии между ИЭ нативного и протезированного клапана. ИЭ, связанный с употреблением инъекционных наркотиков, как правило, рассматривается отдельно. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению факторов риска развития ИЭ и изменению их соотношения. Согласно большинству исследований, ведущим возбудителем на данный момент является *Staphylococcus aureus* [8, 9], сместив представителей группы *Streptococcus*, чему послужил ряд факторов, таких как инвазивные медицинские манипуляции, кардиохирургические вмешательства, инъекционная наркомания.

Основополагающим принципом терапевтического ведения пациентов с ИЭ является адекватная по назначению, дозе и времени проведения антимикробная терапия. Важно, что терапия, включающая антибактериальные препараты, характеризуется этиотропным методом лечения [10], что не всегда возможно в современных условиях, однако необходимость точного установления этиологии возбудителя в настоящее время актуальна.

Эндокардит – это эндovasкулярная инфекция, связанная с постоянным присутствием заражающих микроорганизмов в крови [6]. По этой причине посев крови является стандартным тестом для определения микробиологической этиологии ИЭ. В настоящее время определение микроорганизмов, индуцирующих заболевание или вовлечённых в процесс патогенеза, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени является одним из современных и быстрых тестов [1]. Чаще всего для посева и для ПЦР используются образцы крови пациента с ИЭ, однако они не дают точных результатов по ряду причин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить и сравнить спектр инфекционных возбудителей в образцах гомогената нативных клапанов сердца и крови пациентов с ИЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа состояла из 20 пациентов (средний возраст – 58 лет) с установленным диагнозом ИЭ, госпитализированных в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в 2019 г. Подробная характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

В качестве материала исследования использовался гомогенат нативных клапанов сердца и венозная кровь пациентов с ИЭ. Образцы крови для анализа структуры выделенных микроорганизмов у всех участников исследования собирали из локтевой вены в вакутейнер с ЭДТА. Фрагмент повреждённого клапана помещался в физраствор для дальнейшей гомогенизации. Все образцы были получены после антибактериальной терапии пациентов.

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИЦ,
ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель		Мужчины	Женщины	Всего
Количество пациентов		15	5	20
Возраст, лет		58 ± 2	60 ± 3	58 ± 2
Локализация поражения	Митральный клапан	12	3	15
	Аортальный клапан	3	2	5
Этиология	<i>Staphylococcus</i> spp.	12	4	16
	<i>Streptococcus</i> spp.	14	5	19
	другой возбудитель	1	1	2

TABLE 1
CLINICAL AND ANAMNESTIC INDICATORS OF PATIENTS
INCLUDED IN THE STUDY

Лабораторные методы описаны ранее [11] и включали в себя гомогенизацию материала тканей удалённых створок клапана сердца, выделение ДНК и типирование методом ПЦР в реальном времени.

Перед началом выделения ДНК вакутейнеры с кровью помещали на 1 ч в холодильник с температурой 4 °С, после аккуратно перемешивали. Затем образец крови в объёме 1,5 мл помещали в пробирку «Эппендорф». Экстракция ДНК из цельной крови проводилась с использованием наборов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО ДНК-Технология, г. Москва), с последующим хранением образцов при –20 °С.

Для гомогенизации фрагментов клапана (≈5 мг), с последующим выделением ДНК, используются пробирки «Metal Bead Lysing Matrix D», которые помещают в гомогенизатор «FastPrep-24 5G» (MP Biomedicals, Индия). Экстракция нуклеиновых кислот проводилась по стандартному протоколу наборов «ДНК-СОРБЕНТ» (ООО НПФ «Литех», г. Москва). Образцы ДНК также хранились при –20 °С.

Определение патогенной бактериальной флоры проводилась методом ПЦР-РВ с использованием ряда ПЦР-тестов ООО НПФ «Литех», комплектация OneStep (г. Москва), направленных на обнаружение следующих микроорганизмов: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalacticae*, *Staphylococcus* spp. Наборы содержат в себе пробирки с готовой смесью, пробирки с отрицательным контрольным образцом и с положительным. Образцы ДНК объёмом 7 мкл, как и контрольные образцы, добавляют в пробирки со смесью. Для работы с наборами используют каналы FAM (специфический сигнал) и HEX (сигнал внутреннего контроля).

ПЦР-амплификация производилась на анализаторе Real-time CFX96 Touch («Bio-Rad Laboratories», США) с использованием программы Bio-Rad CFX Manager 3.1. Протокол представлен в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2
ПРОТОКОЛ АМПЛИФИКАЦИИ

TABLE 2
AMPLIFICATION PROTOCOL

Температура	Время (мин, с)	Количество циклов
+95 °С	1,30	
+95 °С	0,15	
+60 °С	0,30*	40
+72 °С	0,40	

Примечание. * – считывание сигнала.

Анализ результатов исследования проводили с помощью программы Bio-Rad CFX Manager 3.1. («Bio-Rad Laboratories», США). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (BXXR210F562022FA-A; StatSoft Inc., США). Критерий χ^2 Пирсона применялся для определения статистической значимости между относительными показателями. Для уменьшения вероятности ошибки первого типа в случаях, когда ожидаемые явления принимали значения от 10 до 5, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса; менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данная работа согласуется с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и соответствует международному стандарту «Good Clinical Practice», а также внутренним этическим нормативам ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 1 от 20.01.2019). Все участники исследования включены в исследование после получения добровольного письменного информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе установлено, что встречаемость микроорганизмов в гомогенате из рода *Streptococcus* в исследуемой группе составила 95 % (19 человек), при этом *Streptococcus agalacticae* обнаружен у двух пациентов. Также довольно часто встречается *Staphylococcus* spp., возбудитель обнаружен в 16 образцах гомогената клапана. При детекции других возбудителей, как и в предыдущей нашей работе [11] по выявлению микроорганизмов в общем кровотоке, выявлены только два случая *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. (без идентификации вида, в связи с ограниченностью наборов для молекулярного типирования), *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*,

Bacteroides thetaiotomicron и *Bacteroides ovatus* не показали положительных результатов. При анализе образцов нуклеиновых кислот, выделенных из крови пациентов с ИЭ, не было выявлено ни одного инфекционного возбудителя.

Двое пациентов имели в составе микробиоты, помимо инфекции из рода стафилококковых, бактерии из рода стрептококковых *Streptococcus agalacticae*. Этиология данных пациентов характеризовалась более редкими патогенными микроорганизмами из таких родов как *Enterobacter* spp. и *Klebsiella* spp.

Результаты ПЦР в режиме настоящего времени по определению спектра бактериальной флоры гомогената клапанов сердца и периферической крови пациентов с ИЭ представлены в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 3
БАКТЕРИАЛЬНАЯ ФЛОРА**

**TABLE 3
BACTERIAL FLORA**

№	<i>Streptococcus pyogenes</i> (гомогенат)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (кровь)	<i>Streptococcus agalacticae</i> (гомогенат)	<i>Streptococcus agalacticae</i> (кровь)	Энтеропол (<i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.) (гомогенат)	Энтеропол (<i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.) (кровь)	<i>Staphylococcus</i> spp. (гомогенат)	<i>Staphylococcus</i> spp. (кровь)	Стрептопол (<i>Streptococcus</i> spp.) (гомогенат)	Стрептопол (<i>Streptococcus</i> spp.) (кровь)	Бактопол-4 (гомогенат)	Бактопол-4 (кровь)
1	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
2	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
8	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит – это заболевание, при котором в клапанах, эндокарде и внутренней мембране крупных кровеносных сосудов образуется растительность, содержащая бактерии, и оно связано с различными симптомами, такими как бактериемия, эмболизация и сердечное расстройство [7]. ИЭ не является широко распространённым заболеванием, но может быть смертельным заболеванием и вызывать различные осложнения при его развитии. Наиболее важными аспектами, которые следует учитывать перед лечением ИЭ, являются соответствующая профилактика для пациентов с высоким риском, соответствующий диагноз, выбор эффективных антибактериальных препаратов, раннее выявление осложнений и своевременное сердечно-сосудистое хирургическое вмешательство. Считается, что бактерии в основном проникают в кровеносные сосуды из полости рта [12] и кишечного тракта [13]. Сообщается, что грамположительные бактерии, такие как *Streptococcus viridians*, *Streptococcus bovis* и *Staphylococcus aureus*, в основном являются патогенными бактериями для ИЭ [12]. Однако грибы и ранее упоминающийся организм группы НАСЕК являются низкопатогенными грамотрицательными бактериями, которые также обнаруживаются при исследовании посева крови [14].

Для диагностики ИЭ важную роль играют критерии Дьюка, разработанные в 1994 г. [15] и модифицированные в 2000 г. [16]. Невозможность культивирования микроорганизмов, вызывающих ИЭ, является серьёзной проблемой, затрудняющей диагностику и препятствующей своевременному и эффективному лечению, в основном из-за предшествующего применения антибиотиков [17].

В изучаемой группе пациентов с ИЭ детекция микроорганизмов в периферической крови не дала результатов. Данный факт может быть обусловлен несколькими факторами: во-первых, как было сказано выше, имело место дооперационное лечение антибиотиками, во-вторых, – специфическая локализация бактериемии при ИЭ. Отрицательные результаты характерны для образцов крови. Так, посев крови с использованием обычных лабораторных методов остаётся стерильным и может составлять от 2,5 до 70 % всех случаев ИЭ [18]. Антибактериальная терапия эффективно действует на микробные клетки в крови, но малоэффективна в терапии инфекции, непосредственно локализованной в клапане сердца, т. к. вегетация, биоплёнка, выросший слой коллагена защищают бактериальную флору [19].

Согласно результатам ПЦР образцов гомогената клапанов сердца отмечается небольшое преобладание случаев обнаружения стрептококковой инфекции над стафилококковой. Ранее проводимое нами исследование показало двукратное превосходство стафилококков над стрептококками, однако 79 % случаев приходилось на пациентов с инъекционной наркозависимостью [11]. *Streptococcus spp.* может вызывать как поверхностные, так и инвазивные инфекции, часто с очагом в мягких тканях [20]. Тяжёлым типом инфекции, вызываемой

Streptococcus spp., является ИЭ. Orregaard O. et al. описали случаи ИЭ, вызванного стрептококковыми инфекциями, и сообщили, что начало симптомов было быстрым, а течение болезни – тяжёлым [21].

В проведённом нами исследовании при расчёте χ^2 Пирсона были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между частотой встречаемости представителей рода стафилококковых и стрептококковых в образцах гомогената клапанов и периферической крови пациентов с ИЭ. Во многих предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что ПЦР в реальном времени, нацеленная на конкретные микроорганизмы, более чувствительна, чем обычная ПЦР для диагностики ИЭ [22, 23], поэтому бактериологическое исследование потенциально инфицированной ткани клапанов сердца является более эффективным методом в диагностике ИЭ.

Проведённое исследование имеет ряд ограничений, такие как ограниченность выборки, небольшой спектр диагностических наборов для обнаружения микроорганизмов методом ПЦР, отсутствие в данном исследовании тестов на устойчивость микроорганизмов к антибиотикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подострой фазе течения ИЭ молекулярно-генетическое исследование с использованием технологий ПЦР так же неэффективно в отношении обнаружения возбудителя в циркулирующем кровотоке, как и посев крови. Отсутствие молекулярных маркеров возбудителей в периферической крови показывает бесперспективность проведения рутинных микробиологических исследований на данном этапе течения заболевания. При отсутствии данных о возбудителе, полученных на момент острого развития процесса и лихорадки, исследование гомогенизированных биоптатов клапанных структур сердца, удалённых во время операции, может позволить скорректировать антимикробную тактику в раннем послеоперационном периоде протезирования. Дополнительно, полученные нами данные свидетельствуют о сочетанном поражении клапанов, когда в одной вегетации присутствуют микроорганизмы разной родовой принадлежности, что ставит перед исследователями, кардиохирургами, кардиологами и клиническими фармакологами новые задачи по определению тактики ведения таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биохимические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения забо-

леваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021): 882-893. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
2. Yang E, Frazee BW. Infective endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(4): 645-663. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.002
3. Selton-Suty C, Célarde M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-1239. doi: 10.1093/cid/cis199
4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, 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(5): 463-473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603
5. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(10): 5238-5242. doi: 10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005
6. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(9): 2599-2608. doi: 10.1128/JCM.00635-17
7. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001; 345(18): 1318-1330. doi: 10.1056/NEJMra010082
8. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62(1-2): 30-34.
9. Данилов А.И., Козлов С.Н. Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(2): 57-60. doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60
10. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. *Кардиология*. 2019; 59(3): 68-77. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245
11. Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Тхоренко Б.А., Одаренко Ю.Н., Понасенко А.В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(10): 636-640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640
12. Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, Shinobe M, Nakaniishi N, Nakanishi I, et al. Assessment of pathogenesis of infective endocarditis by plasma IgG antibody titer test against periodontal bacteria. *Clin Case Rep*. 2017; 5(10): 1580-1586. doi: 10.1002/ccr3.1066
13. Akuzawa N, Kurabayashi M. Native valve endocarditis due to *Escherichia coli* infection: A case report and review of the literature. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 195. doi: 10.1186/s12872-018-0929-7
14. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving

the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(47): e8392. doi: 10.1097/MD.00000000000008392

15. 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(3): 200-209. doi: 10.1016/0002-9343(94)90143-0

16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VGJ, Ryan T, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4): 633-638. doi: 10.1086/313753

17. Jang YR, Song JS, Ryu BH, Park SY, Lee SO, Choi SH, et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(34): e11881. doi: 10.1097/MD.00000000000011881

18. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1): 177-207. doi: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001

19. Murphy DJ, Din M, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. *J Nucl Cardiol*. 2019; 26(1): 303-308. doi: 10.1007/s12350-018-1333-5

20. Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia: An emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(8): 1303-1310. doi: 10.1007/s10096-014-2092-0

21. Oppegaard O, Mylvaganam HSS, Jordal S, Glambek M, Kittang BR. Clinical and molecular characteristics of infective β -hemolytic streptococcal endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 89(2): 135-142. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.015

22. Lang S, Watkin RW, Lambert PA, Bonser RS, Littler WA, Elliott TSJ. Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis. *J Infect*. 2004; 48(3): 269-275. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00102-6

23. Morel AS, Dubourg G, Prudent E, Edouard S, Gouriet F, Casalta JP, et al. Complementarity between targeted real-time specific PCR and conventional broad-range 16S rDNA PCR in the syndrome-driven diagnosis of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(3): 561-570. doi: 10.1007/s10096-014-2263-z

REFERENCES

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021): 882-893. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
2. Yang E, Frazee BW. Infective endocarditis. *Emerg Med Clin North Am*. 2018; 36(4): 645-663. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.002
3. Selton-Suty C, Célarde M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9): 1230-1239. doi: 10.1093/cid/cis199
4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, 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(5): 463-473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603
5. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(10): 5238-5242. doi: 10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005

6. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(9): 2599-2608. doi: 10.1128/JCM.00635-17
7. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001; 345(18): 1318-1330. doi: 10.1056/NEJMra010082
8. Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, Dekhnich AV. The practice of managing the patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2017; 62(1-2): 30-34. (In Russ.).
9. Danilov AI, Kozlov SN. General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis. *Clinical pharmacology and therapy.* 2019; 28(2): 57-60. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60
10. Rogolevich VV, Glushkova TV, Ponasenko AV, Ovcharenko EA. Infective endocarditis causing native and prosthetic heart valve dysfunction. *Kardiologiya.* 2019; 59(3): 68-77. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245
11. Sinitzky MY, Asanov MA, Tkhorenko BA, Odarenko YN, Ponasenko AV. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2018; 63(10): 636-640 (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640
12. Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, Shinobe M, Nakaniishi N, Nakaniishi I, et al. Assessment of pathogenesis of infective endocarditis by plasma IgG antibody titer test against periodontal bacteria. *Clin Case Rep.* 2017; 5(10): 1580-1586. doi: 10.1002/ccr3.1066
13. Akuzawa N, Kurabayashi M. Native valve endocarditis due to *Escherichia coli* infection: A case report and review of the literature. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 195. doi: 10.1186/s12872-018-0929-7
14. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(47): e8392. doi: 10.1097/MD.0000000000008392
15. 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(3): 200-209. doi: 10.1016/0002-9343(94)90143-0
16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VGJ, Ryan T, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(4): 633-638. doi: 10.1086/313753
17. Jang YR, Song JS, Ryu BH, Park SY, Lee SO, Choi SH, et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(34): e11881. doi: 10.1097/MD.00000000000011881
18. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(1): 177-207. doi: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001
19. Murphy DJ, Din M, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. *J Nucl Cardiol.* 2019; 26(1): 303-308. doi: 10.1007/s12350-018-1333-5
20. Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia: An emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33(8): 1303-1310. doi: 10.1007/s10096-014-2092-0
21. Oppegaard O, Mylvaganam HSS, Jordal S, Glambeek M, Kittang BR. Clinical and molecular characteristics of infective β -hemolytic streptococcal endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 89(2): 135-142. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.015
22. Lang S, Watkin RW, Lambert PA, Bonser RS, Littler WA, Elliott TSJ. Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis. *J Infect.* 2004; 48(3): 269-275. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00102-6
23. Morel AS, Dubourg G, Prudent E, Edouard S, Gouriet F, Casalta JP, et al. Complementarity between targeted real-time specific PCR and conventional broad-range 16S rDNA PCR in the syndrome-driven diagnosis of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(3): 561-570. doi: 10.1007/s10096-014-2263-z

Сведения об авторах

Асанов Максим Айдарович – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: asmaks988@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0747-2495>

Казачек Яна Владимировна – доктор медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: kazachek@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1491-0799>

Евтушенко Алексей Валерьевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией пороков сердца, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: AVE@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Теплова Юлия Евгеньевна – лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: teplovajulya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7549-8075>

Понасенко Анастасия Валерьевна – заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», e-mail: avapanass@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Information about the authors

Maxim A. Asanov – Junior Research Officer at the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: asmaks988@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0747-2495>

Yana V. Kazachek – Dr. Sc. (Med.), Scientific Secretary, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: kazachek@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1491-0799>

Aleksey V. Evtushenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: AVE@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yuliya E. Teplova – Laboratory Assistant at the Laboratory of Heart Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: teplovajulya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7549-8075>

Anastasiya V. Ponasenko – Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, e-mail: avapanass@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3002-2863>