

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, Н.А. Кашенцева, В. Мориц

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталия Семеновна Чипигина chipigina-natalia56@yandex.ru

Инфекционный эндокардит (ИЭ), вызванный грамотрицательными микроорганизмами, – редкая и недостаточно охарактеризованная форма эндокардита.

В обзоре литературы представлены данные о частоте, течении, факторах риска, диагностике и лечении как ИЭ, вызванного микроорганизмами группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), так и ИЭ, обусловленного другими грамотрицательными бактериями. Грамотрицательные возбудители вызывают 3,6–13,6 % случаев ИЭ (микроорганизмы группы HACEK – 0,8–3 % случаев ИЭ у взрослых, и грамотрицательные возбудители не группы HACEK – 1,8–3,9 %). Больные ИЭ, вызванным возбудителями группы HACEK, моложе, заболевание не связано с предшествующим лечением в стационаре, протекает подостро и имеет благоприятный прогноз (внутрибольничная летальность – 2–3 %). Возбудители группы HACEK в целом сохраняют достаточную чувствительность ко многим антибиотикам. Факторы риска ИЭ, вызванного возбудителями группы HACEK: стоматологические вмешательства, пороки сердца, протезы клапанов или другие имплантированные внутрисердечные устройства. ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями не группы HACEK, чаще возникает у людей старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, протекает обычно остро, внутрибольничная летальность составляет 13–36,5 %. Факторы риска ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не HACEK группы: протезы клапанов, электрокардиостимуляторы, катетеры венозные и центральные, недавнее лечение в стационаре, грамотрицательная бактериемия, нарушения иммунитета, наркомания, мочевая инфекция, алкоголизм, цирроз печени, удаленная селезенка, связь с укусами собак и кошек, работой с почвой. 28 % грамотрицательных возбудителей ИЭ не HACEK группы мультирезистентны (MDR/XDR) к антибиотикам.

Таким образом, грамотрицательные бактерии редко вызывают ИЭ, но при выборе эмпирической терапии ИЭ у больных с соответствующими факторами риска необходимо учитывать вероятность грамотрицательных возбудителей в этиологии ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; инфекционный эндокардит, вызванный бактериями HACEK группы; инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями; бактериемия, бактерии группы HACEK, эндокардит протезированного клапана, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, антибактериальная терапия, мультирезистентность

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Кашенцева Н.А. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями. Клиницист 2021;15(1–4)–K651. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651.

Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria

N.S. Chipigina, N. Yu. Karpova, N.A. Kashentseva, V. Morits

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalia Semyonovna Chipigina chipigina-natalia56@yandex.ru

Infective endocarditis (IE) caused by Gram-negative bacteria is a rare and insufficiently characterized form of endocarditis.

The literature review presents data on the frequency, course, risk factors, diagnosis and treatment of both IE caused by the HACEK microorganisms (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*) and other Gram-negative bacteria. Gram-negative bacteria are the cause of 3.6–13.6 % IE cases (HACEK microorganisms in 0.8–3 % of IE cases in adults, non-HACEK in 1.8–3.9 %). Patients with IE caused by the HACEK

microorganisms are younger, their disease is not associated with previous in-hospital treatment and is subacute with favorable prognosis (intra-hospital mortality is 2–3 %). HACEK microorganisms mostly retain sensitivity to many antibiotics. Risk factors of IE caused by HACEK microorganisms are dental interventions, heart disorders, valve prostheses and other implanted cardiac devices. IE caused by non-HACEK Gram-negative bacteria is more common in elderly with concomitant disorders and usually is acute; intra-hospital mortality is 13–36.5 %. Risk factors of IE caused by non-HACEK microorganisms are valve prostheses, electrical pacemakers, venous and central catheters, recent in-hospital treatment, Gram-negative bacteremia, decreased immunity, drug abuse, urinary infection, alcoholism, cirrhosis of the liver, removed spleen, consequences of dog and cat bites, working with the soil. Among Gram-negative non-HACEK bacteria causing IE, 28 % have multi-drug resistance (MDR/XDR) against antibiotics.

Therefore, Gram-negative bacteria rarely cause IE but during selection of empiric therapy in patients with IE with corresponding risk factors, probability of Gram-negative causative microorganisms in IE etiology should be taken into account.

Key words: infective endocarditis, HACEK endocarditis, Gram-negative infective endocarditis, bacteremia, HACEK group bacteria, prosthetic valve endocarditis, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, antibacterial therapy, multi-resistance

For citation: Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Kashentseva N.A. et al. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4)–K651. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, которое возникает при колонизации эндокарда микроорганизмами в результате бактериемии; инфицирование поверхностей клапанных протезов и других инородных материалов в сердце может происходить также непосредственно во время кардиохирургического вмешательства [1]. Хотя очень многие микроорганизмы, относящиеся к бактериям (включая кокциеллы, микоплазмы, хламидии, микобактерии, спирохеты), и грибы могут быть причиной развития ИЭ, в этиологии заболевания преобладают возбудители, которые наиболее часто вызывают бактериемию у человека, могут длительно сохраняться в кровотоке, а также способны прилипать к эндокарду и образовывать биопленки на эндокарде и поверхностях искусственных материалов в сердце [2–5].

Этиологическая структура современного инфекционного эндокардита

Транзиторная незначительная бактериемия (10^4 колониеобразующих единиц на мл), вызванная типичной микрофлорой полости рта и кишечника – стрептококками зеленышей группы, *Escherichia coli*, энтерококками, нередко наблюдается у человека после легких повреждений слизистых оболочек во время стоматологических, урологических, гинекологических вмешательств, при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта и даже может определяться после чистки зубов [6–8]. Однако в большинстве случаев такая бактериемия быстро элиминируется, например, с участием комплемент-опосредованной бактерицидной активности крови в случаях, вызванных грамотрицательными бактериями [9], и ее роль в генезе ИЭ оценивается противоречиво [1, 10]. Возбудителями, являющимися причиной бактериемии, ассоциированной с нестоматологическими медицинскими

инвазивными вмешательствами, чаще всего являются грамположительные кокки: *Staphylococcus aureus*, коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки [11, 12]. Спектр наиболее вероятных возбудителей ИЭ в каждом конкретном случае заболевания определяют источник бактериемии и эпидемиологическая ситуация, с которой было связано инфицирование эндокарда (см. таблицу) [13].

В этиологической структуре современного ИЭ, как и в прошлом, 80–90,3 % выделенных возбудителей составляют грамположительные кокки: стафилококки (*Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки), *Streptococcus viridans* и *Enterococcus* spp. [1, 2, 14–16], которые не только часто вызывают бактериемию у человека, но и обладают рядом изученных механизмов, облегчающих персистенцию в кровотоке и прилипание к эндокарду [17–19]. Грамположительные кокки являются преобладающими возбудителями во всех основных группах риска ИЭ [2] и во всех регионах мира, несмотря на определенные различия эпидемиологических ситуаций [1, 2, 20].

Частота ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями

Систематический обзор С.Т. Vogkou и соавт. 105 исследований ИЭ из 36 стран, опубликованных с 2003 по 2013 гг., включивший 33 214 больных ИЭ, показал, что 5 наиболее частых возбудителей ИЭ во всех исследованиях – это *Staphylococcus aureus*, стрептококки зеленышей группы, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp. и *Streptococcus bovis*. Грамотрицательные бактерии в этом систематическом обзоре в число 5 наиболее частых возбудителей ИЭ не вошли [21]. Тем не менее грамотрицательные бактерии группы HACEK – *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. (ранее *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* – традиционно входят в число типичных

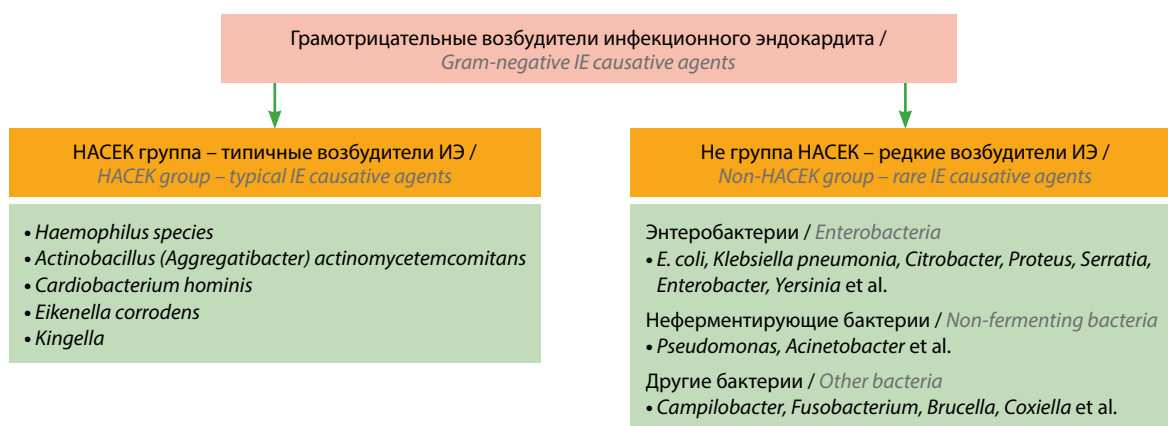
Наиболее вероятные возбудители ИЭ в группах больных в зависимости от эпидемиологических ситуаций (адаптировано из AHA Scientific Statement, 2005, 2015) [13, 52]

The most probable causative microorganisms for IE per patient groups depending on epidemiological situation (adapted from AHA Scientific Statement, 2005, 2015) [13, 52]

Эпидемиологический признак Epidemiological situation	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные, перенесшие операцию по протезированию клапанов сердца менее года назад (ранний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent valve prosthesis surgery less than a year prior (early prosthetic valve IE)	Коагулазонегативные стафилококки, <i>S. aureus</i> , аэробные грамтрицательные палочки , грибы, <i>Corynebacterium</i> Coagulase-negative staphylococci, <i>S. aureus</i> , aerobic Gram-negative rod-shaped bacteria , fungi, <i>Corynebacterium</i>
Больные, перенесшие операцию по протезированию клапанов сердца более года назад (поздний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent valve prosthesis surgery more than a year prior (late prosthetic valve IE)	<i>S. aureus</i> , стрептококки зеленыщей группы, энтерококки, грибы, НАСЕК группа <i>S. aureus</i> , α -hemolytic streptococci, enterococci, fungi, НАСЕК group
Наркоманы (внутривенное введение наркотиков), госпитализированные пациенты с внутривенными катетерами и другими внутрисосудистыми устройствами Drug addicts (intravenous drugs), hospitalized patients with intravenous catheters and other intravascular devices	<i>S. aureus</i> , включая оксациллинрезистентные штаммы; коагулазонегативные стафилококки, β -гемолитические стрептококки, грибы, аэробные грамтрицательные бактерии , включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , полимикробная ассоциация <i>S. aureus</i> , including oxacillin-resistant strains; coagulase-negative staphylococci, β -hemolytic streptococci, fungi, aerobic Gram-negative bacteria , including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , polymicrobial association
Больные с постоянными внутрисердечными устройствами (электрокардиостимуляторами) Patients with permanent intracardiac devices (electrical pacemakers)	<i>S. aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, грибы, аэробные грамтрицательные бактерии , <i>Corynebacterium</i> <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, fungi, aerobic Gram-negative bacteria , <i>Corynebacterium</i>
Пациенты с заболеваниями и инфекциями мочеполовой системы, после вмешательства на мочеполовых путях, родов, аборта Patients with diseases and infections of the urogenital tract, after urogenital interventions, labor, abortions	<i>Enterococcus</i> , стрептококки группы В (<i>S. agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , аэробные грамтрицательные бактерии , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Enterococcus</i> , group B streptococci (<i>S. agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , aerobic Gram-negative bacteria , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Больные хроническими заболеваниями кожи, включая инфекции Patients with chronic skin disorders including infections	<i>S. aureus</i> , β -гемолитические стрептококки <i>S. aureus</i> , β -hemolytic streptococci
Пациенты с плохим состоянием зубов, после стоматологических лечебных процедур Patients with poor condition of the teeth, after dental treatment	Стрептококки зеленыщей группы, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , НАСЕК группа α -hemolytic streptococci, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , НАСЕК group
Пациенты с заболеваниями кишечника Patients with intestinal disorders	<i>S. galolyticus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium septicum</i>
Больные алкоголизмом, циррозом печени Patients with alcoholism, liver cirrhosis	<i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>S. pneumoniae</i> , β -гемолитические стрептококки <i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>S. pneumoniae</i> , β -hemolytic streptococci
Больные с ожогами Patients with burns	<i>S. aureus</i> , грибы, аэробные грамтрицательные бактерии , включая <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , fungi, aerobic Gram-negative bacteria , including <i>P. aeruginosa</i>
Больные сахарным диабетом Patients with diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> , β -гемолитический стрептококк, <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> , β -hemolytic streptococci, <i>S. pneumoniae</i>
Больные после укусов собак и кошек Patients after dog and cat bites	<i>Bartonella</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i>
Контакт с зараженным молоком и инфицированными животными на фермах Contact with infected milk and animals on farms	<i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Erysipelothrix</i>

Окончание таблицы
The end of table

Эпидемиологический признак Epidemiological situation	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные с иммуносупрессивными состояниями (ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов, длительный прием глюкокортикоидов, цитостатиков) Patients with immunosuppressive conditions (HIV infection, solid tumors, organ transplants, long-term glucocorticoid, cytostatic drugs administration)	<i>S. aureus, Salmonella, S. pneumonia, Aspergillus, Candida, Enterococcus</i>
Больные пневмонией, менингитом Patients with pneumonia, meningitis	<i>S. pneumonia</i>



Грамотрицательные возбудители инфекционного эндокардита
Gram-negative IE causative agents

возбудителей ИЭ, и при росте в 2 отдельных посевах крови рассматриваются как большой диагностический признак в общепризнанных DUKE критериях ИЭ [22, 23]. Другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК, считаются редкими возбудителями ИЭ (см. рисунок).

В большинстве крупных исследований и систематических обзоров частота ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями, колеблется от 3,6 до 13,6 % [2, 24, 25]. В многоцентровом исследовании этиологии ИЭ, проведенном А.И. Даниловым и соавт. в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации, доля грамотрицательных бактерий составила 9,7 % всех выявленных возбудителей (в том числе 3,6 % в группе проспективного наблюдения и 13,6 % в группе ретроспективного анализа) [16]. В проспективном когортном исследовании, объединившем 25 больниц в Испании, у 93 (5,2 %) из 1804 больных ИЭ заболевание было вызвано грамотрицательными бактериями (*Acinetobacter, Actinobacillus, Bartonella, Brucella, Campylobacter, Coxiella, E. coli*, клебсиеллой, синегнойной палочкой и др.) [26]. При оценке этиологии заболевания у 409 умерших от ИЭ с 1983 по 2006 гг. в больнице г. Триеста (Италия)

Р. Bussani и соавт. идентифицировали грамотрицательные возбудители в 10,4 % случаев с доступными бактериологическими данными [27]. Более высокая частота грамотрицательного ИЭ описана в случаях полимикробного ИЭ (25 % против 4 % в случаях с одним возбудителем; $p < 0,001$) [28]. При анализе 1604 случаев ИЭ в Испании была отмечена тенденция к увеличению частоты ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями, после 2000 г. [29]. Кроме того, с учетом трудности культивации некоторых грамотрицательных бактерий, например *Coxiella burnetii, Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., бактерий группы НАСЕК, не исключается недооценка частоты грамотрицательного ИЭ и рекомендуется применение серологических и молекулярно-биологических методов идентификации этих возбудителей в случаях ИЭ с негативной гемокультурой [25, 30, 31].

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями группы НАСЕК

Бактерии группы НАСЕК – *Haemophilus parainfluenzae, Aggregatibacter* spp. (*A. actinomycetemcomitans,*

A. aphrophilus, *A. paraphrophilus*, *A. segnis*), *Cardiobacterium* spp. (*C. hominis*, *C. valvarum*), *Eikenella corrodens* и *Kingella* spp. (*K. kingae*, *K. denitrificans*) – относятся к обычной микрофлоре полости рта и верхних дыхательных путей [32, 33]; обладают низкой вирулентностью, способны к формированию биопленок, медленно растут в стандартных культурах крови, что может приводить к негативной гемокультуре в 1/4 посевов, поэтому для их идентификации может потребоваться инкубация посевов крови в течение 2 нед и более [31, 32, 34, 35]. Они входят в число типичных возбудителей ИЭ. Бактериемия, вызванная любым возбудителем из группы НАСЕК (кроме *Haemophilus influenzae*), при отсутствии какого-либо другого доказанного очага инфекции ассоциируется с 23–60 % вероятностью диагностики ИЭ [36, 37] и должна вызывать подозрение на ИЭ [13, 22, 23]. При этом риск развития ИЭ различен в зависимости от возбудителя, вызвавшего бактериемию: наибольший риск (33–50 %) характерен для бактериемии *Aggregatibacter* (особенно бактерий *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – 62–100 %), *Cardiobacterium* и *Kingella*, тогда как бактериемия *Haemophilus* и *Eikenella* реже приводит к ИЭ (14 и 6 % случаев соответственно) [36, 37]. Бактериемия *Haemophilus influenzae* редко является признаком ИЭ, поэтому этот возбудитель предлагают вообще не включать в группу НАСЕК [37, 38].

Микроорганизмы группы НАСЕК являются возбудителями 0,5–3 % случаев ИЭ у взрослых и до 7,8 % ИЭ у детей (за счет более высокой частоты ИЭ, вызванного *Kingella* spp.) [2, 32–34, 39–41] и вызывают примерно 1,0–1,4 случая ИЭ на 1 000 000 населения в год [37, 40, 42]. Традиционно считалось, что это типично подострый вторичный ИЭ со сравнительно благоприятным течением у молодых больных с пороками или (реже) протезами клапанов сердца после стоматологических процедур, воспалительных процессов в носоглотке или без явных входных ворот инфекции [32, 42, 43]. По данным крупного международного многоцентрового исследования International Collaboration on Endocarditis, опубликованного в 2013 г., микроорганизмы группы НАСЕК были возбудителем ИЭ у 1,3 % включенных в регистр больных (77 из 5591). Наиболее частыми возбудителями из группы НАСЕК были *Haemophilus* (40 %) и *Aggregatibacter* (34 %), тогда как *Cardiobacterium* (14 %), *Eikenella* (5 %) и *Kingella* (5 %) встречались реже; 2 % грамотрицательных микроорганизмов группы НАСЕК не были уточнены [34]. В этом исследовании при сравнении с группой 5514 больных ИЭ другой этиологии было показано, что больные ИЭ, вызванным бактериями группы НАСЕК, моложе (средний возраст 47 лет против 61 года; $p < 0,001$), у них была выше частота ИЭ механических протезов клапанов (30 % против 18 %; $p = 0,02$), чаще наблюдались иммунологические/сосудистые проявления ИЭ (32 % против 20 %; $p < 0,008$), был выше риск эмбологенного инсуль-

та (25 % против 17 %; $p = 0,05$) и, напротив, ниже риск развития сердечной недостаточности (15 % против 30 %; $p = 0,004$). Внутрибольничная летальность составила 3,4 % и была в 4 раза ниже, чем в контрольной группе больных ИЭ другой этиологии (18 %; $p = 0,001$) [34].

В 2021 г. А. Bläckberg и соавт. опубликовали сравнительный анализ 96 случаев ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК, включенных в Шведский национальный регистр ИЭ (Swedish Registry of Infective Endocarditis – SRIE), – это самое крупное к настоящему времени популяционное исследование ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК [40]. Как и в других исследованиях, частыми возбудителями НАСЕК ИЭ были *Haemophilus* (25 %), *Aggregatibacter* (51 %), а *Cardiobacterium* (14 %), *Eikenella* и *Kingella* выявлялись реже. Более высокую частоту *Aggregatibacter* в сравнении с *Haemophilus*, который ранее считался самым частым возбудителем ИЭ из этой группы бактерий, авторы объясняют обновлением таксономии бактерий группы НАСЕК [38]. Исследование подтвердило, что пациенты с НАСЕК ИЭ были моложе больных ИЭ другой этиологии ($p \leq 0,01$), реже имели сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, рак ($p \leq 0,05$). Среди них не было внутривенных наркоманов, но у них чаще имелись предрасполагающие к ИЭ заболевания сердца – клапанные пороки, протезированные клапаны, ранее перенесенный ИЭ, имплантированные электрокардиостимуляторы (в сравнении с ИЭ, вызванным *S. Aureus*; $p \leq 0,01$). Эндокардит, вызванный группой НАСЕК, в 1/3 случаев (значительно чаще, чем при ИЭ стафилококковой этиологии) был протезным (35 % против 14 %; $p < 0,001$). Большинство больных (87 %) получали монотерапию антибиотиками (обычно цефалоспорины 3-го поколения или ампициллин) в среднем в течение 32 (28–42) дней, пациентам с НАСЕК ИЭ чаще проводилось кардиохирургическое лечение (39 %) и у них отмечена очень низкая внутрибольничная летальность – 2,1 %, что было существенно ниже летальности при ИЭ другой этиологии в Шведском национальном регистре ИЭ и свидетельствует о достаточной эффективности монотерапии антибиотиком при ИЭ, вызванном бактериями группы НАСЕК. В отличие от более ранних исследований А. Bläckberg и соавт. не подтвердили повышенный риск кардиогенных эмболий при НАСЕК ИЭ [40].

Описания отдельных случаев и небольших серий наблюдения НАСЕК эндокардита привлекают внимание к вероятным особенностям течения заболевания в зависимости от типа микроорганизма НАСЕК группы. Так, для ИЭ, вызванного *H. Parainfluenzae*, отмечен более острый дебют, чем для ИЭ, обусловленного *A. actinomycetemcomitans* или *C. hominis* [42], а также множественные повторные системные эмболии [44, 45]. Описаны ассоциация *C. hominis* инфекции с преимущественным поражением аортального клапана и ассоциация *A. Actinomycetemcomitans* инфекции с протезным

эндокардитом и иммунокомплексными проявлениями эндокардита [31, 42, 46, 47]. L. Molet и соавт. описали парадокс, характерный для вызванного *Cardiobacterium* ИЭ, – развитие тяжелой деструкции клапана, несмотря на стертые проявления воспалительного синдрома [48]. L. Ni и соавт. также наблюдали случай ИЭ *Cardiobacterium valvarum*, возникший через 2 нед после посещения больным дантиста и протекавший без лихорадки, но с крупными вегетациями на клапане [49]. Однако в крупном исследовании A. Bläckberg и соавт. [40] также, как и при анализе регистра ICE [34], значимых различий в течении ИЭ, вызванного отдельными возбудителями группы НАСЕК, кроме более молодого возраста инфицированных *Haemophilus* spp., выделить не удалось.

Лечение инфекционного эндокардита, вызванного грамотрицательными бактериями группы НАСЕК

Выбор антибактериальной терапии при НАСЕК ИЭ, как и при ИЭ другой этиологии, определяется чувствительностью этих микроорганизмов к антибиотикам – важно, что возбудители группы НАСЕК в целом сохраняют достаточную чувствительность ко многим антибиотикам [22]. По данным S. T. Chambers и соавт., 96 % возбудителей НАСЕК ИЭ были чувствительны к пенициллину, 98 % – к ампициллину, 100 % – к цефтриаксону, 94 % – к гентамицину [34]. Но так как в последнее время чаще выявляются штаммы, продуцирующие бета-лактамазу, а кроме того, резистентность к ампициллину возможна и при отсутствии бета-лактамазной активности [50], ампициллин не рассматривается более как антибиотик 1-й линии для лечения НАСЕК ИЭ, хотя рандомизированных контролируемых испытаний ампициллина, как и других рекомендуемых для лечения НАСЕК ИЭ антибиотиков, не было [22, 51, 52]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) стандартная терапия НАСЕК ИЭ должна включать цефтриаксон (2 г/сут) в течение 4 нед при ИЭ естественного клапана и 6 нед при ИЭ клапанного протеза; если выделенные возбудители чувствительны к ампициллину, возможна терапия ампициллином (12 г/сут внутривенно) в комбинации с гентамицином (3 мг/кг/сут) в течение 4–6 нед; эффективность терапии цiproфлоксацином в дозе 400 мг внутривенно 2–3 раза в сутки либо внутрь в дозе 750 мг 2 раза в сутки эксперты ESC считают менее доказанной [22, 42, 47]. Эксперты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) рекомендуют при НАСЕК ИЭ назначать цефтриаксон или другие цефалоспорины 3-го поколения либо (при непереносимости цефалоспоринов) как альтернативу фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин); эксперты допускают применение ампициллина с сульбактамом при подтверждении чувствительности *in vitro*; добавлять при этом аминогликозиды, по их

мнению, нецелесообразно из-за нефротоксичности и подтвержденной эффективности монотерапии антибиотиком [51].

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК

Несмотря на то что грамотрицательные бактерии не группы НАСЕК достаточно часто являются причиной бактериемии, они редко вызывают эндокардит, так как быстро элиминируются из кровотока под действием бактерицидной активности крови, не имеют механизмов прилипания к измененному и неизменному эндокарду, ограниченно способны (кроме *Salmonella* spp.) к образованию биопленки [53]. Первоначально с 70-х годов, когда были описаны первые случаи ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*), он считался болезнью наркоманов; позднее была отмечена связь развития заболевания с медицинской помощью [54–56]. В начале 2000-х годов наблюдался дальнейший рост числа случаев бактериемии и ИЭ, вызванных грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, как ассоциированных с медицинской помощью, так и у внутривенных наркоманов, особенно ВИЧ-инфицированных [57–59]. В 2007 г. S. Morpeth и соавт. опубликовали результаты 1-го крупного проспективного многоцентрового когортного исследования ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, у 49 (1,8 %) из 2761 пациента ИЭ, включенного в исследование ICE на тот период [60]. Больше половины случаев (57 %) грамотрицательного ИЭ не НАСЕК группы были ассоциированы с медицинской помощью, тогда как связь с наркоманией оказалась редкой (4 %). Обращала внимание необычно высокая частота ИЭ протеза клапана (59 %) и случаев ИЭ имплантированного электрокардиостимулятора по сравнению с ИЭ другой этиологии (29 и 11 % соответственно; $p < 0,001$). Наиболее частыми возбудителями были *Escherichia coli* (29 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (22 %). Летальность составила 24 %, несмотря на высокую частоту кардиохирургического лечения (51 %) [60].

Более высокая частота ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, – 3,9 % (58 из 1722 больных ИЭ) – выявлена в проспективном когортном многоцентровом исследовании в Италии M. Falcone и соавт., опубликованном в 2018 г. [61]. В этиологии грамотрицательного ИЭ не НАСЕК группы преобладали *E. coli* – 31 %, *Pseudomonas* spp. – 19 %, *Klebsiella pneumoniae* – 10,3 %, *Citrobacter koseri* – 5,2 %; всего было выделено 16 разных грамотрицательных микроорганизмов (в том числе *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Campylobacter fetus*, *Brucella* spp. и др.), среди которых 27,6 % имели мультирезистентность к антибиотикам (multidrug

resistance – MDR) – резистентность по меньшей мере к 1 антибиотику в 3 и более категориях антимикробных препаратов [62]. Независимыми факторами риска ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, были мочевиная инфекция (отношение рисков (ОР) 13,59), иммуносупрессия (ОР 5,16), внутрисердечные электронные устройства (ОР 3,57). В отличие от случаев, вызванных грамположительными кокками, при ИЭ, связанном с имплантированными внутрисердечными электронными устройствами, у больных с грамотрицательной инфекцией микроорганизмы, выделенные из кровотока, чаще совпадали с микроорганизмами, полученными при исследовании инфицированной кожи и тканей локально в области кармана устройства. Поэтому, по мнению авторов, инфицирование внутрисердечных электродов и кармана электронного устройства должно вызывать клиническое подозрение на ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями не НАСЕК группы. Летальность при грамотрицательном не НАСЕК ИЭ была 13 % и не отличалась от летальности в группе ИЭ, вызванного другими возбудителями, но MDR была независимо ассоциирована с внутрибольничной летальностью (ОР 21,9; $p = 0,004$) и летальностью в течение 1-го года (ОР 4,4; $p = 0,005$). Летальность была меньше при лечении защищенными пенициллинами или цефалоспоридами, чем карбапенемом, поэтому авторы рекомендуют применять традиционные бета-лактамы антибиотиков [61].

Анализ в Испанском национальном проспективном когортном исследовании, опубликованный в 2021 г., выявил грамотрицательный ИЭ не НАСЕК группы у 104 пациентов, что составило 2,6 % больных ИЭ, включенных в исследование [63]. Эти больные были старше, чем пациенты с ИЭ другой этиологии, у них было больше сопутствующих заболеваний и наблюдалась более высокая летальность (36,5 % против 27,1 %; $p = 0,034$). Независимыми факторами риска внутрибольничной летальности были ИЭ протезированного клапана (ОР 2,31; $p = 0,080$) и отсутствие кардиохирургического лечения при наличии показаний (ОР 3,6; $p = 0,025$) [63].

К наиболее «частым» редким грамотрицательным возбудителям ИЭ относятся *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bartonella*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter* и в некоторых регионах *Coxiella* [26, 45, 53, 63–65]. Большинство случаев ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями не группы НАСЕК, возникают у людей старшего возраста, ассоциированы с медицинской помощью, в том числе являются внутрибольничными инфекциями, и наблюдаются у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в связи с трансплантацией органов. Грамотрицательный ИЭ не является болезнью наркоманов, но в регионах с высокой частотой внутривенной наркомании этот predisposing фактор может иметь значение [65].

Лечение инфекционного эндокардита, вызванного грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК

Успех лечения ИЭ во многом зависит от точности этиологической диагностики и возможности выбора этиотропной терапии с учетом чувствительности возбудителя. Истинная негативная гемокультура типична при ИЭ, вызванном *Bartonella*, *Chlamydia species*, *C. burnetii*, *Brucella species*, *Legionella* [31]. Дополнительные микробиологические исследования, направленные на диагностику грамотрицательных бактерий, наиболее оправданы в случаях негативной гемокультуры при ИЭ протезированных клапанов и кардиостимуляторов, на фоне гемодиализа и иммунодефицитных состояний, а также у людей, имеющих риск инфицирования *Bartonella*, *Brucella* или *Chlamydia* при контакте с животными [22, 51]. Помимо трудности бактериологической диагностики многих грамотрицательных возбудителей и, соответственно, вынужденной эмпирической терапии ИЭ в случаях с негативной гемокультурой, при лечении грамотрицательного не НАСЕК ИЭ врач сталкивается с резистентностью многих возбудителей к антибиотикам и отсутствием общепризнанных рекомендаций по терапии ИЭ с этими редкими возбудителями [65, 66]. Такие грамотрицательные бактерии, как *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, входят в группу 6 высоковирулентных и мультирезистентных к антибиотикам бактерий ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*), являющихся главной причиной тяжелых нозокомиальных, или внутрибольничных, инфекций [67].

По данным M. P. Veve и соавт., 7 % грамотрицательных возбудителей ИЭ не НАСЕК группы (все *P. aeruginosa*) были мультирезистентны к антибиотикам (MDR) [53]. В 48,2 % инфекций с бактериемией, вызванной грамотрицательными бактериями не НАСЕК группы, по данным M. Falcone и соавт., возбудители были MDR; независимыми факторами риска MRD-инфекции были длительное пребывание в учреждении по уходу (ОР 9,0; $p = 0,041$), лечение в стационаре в последние 3 мес (ОР 2,8; $p = 0,001$), мочевого катетер (ОР 2,3; $p = 0,012$), антибактериальная терапия в последние 3 мес (ОР 1,8; $p = 0,036$), возраст ≥ 75 лет (ОР 1,8; $p = 0,026$) [68]. Среди 53 изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в Греции, Италии и Испании у пациентов с внутрибольничной пневмонией в условиях искусственной вентиляции легких, 3,8 % изолятов были панрезистентны к антибиотикам (pandrug resistance – PDR), 35,8 % – экстремально резистентны к антибиотикам (extensively drug-resistant – XDR) и 30,2 % – мультирезистентны. 64 % изолятов были резистентны к имипенему, 55 % – к ципрофлоксацину, 23 % – к цефтолозану/тазобактаму и 25 % – к цефтазидиму/авибактаму. Наиболее эффективным антибиотиком против *P. aeruginosa*

в этом исследовании был колистин [69]. E. Durante-Mangoni и соавт. наблюдали 5 случаев ИЭ, вызванного грамотрицательными MDR/XDR-возбудителями: 2 случая – XDR *Pseudomonas aeruginosa*, по одному – XDR *Acinetobacter baumannii*, MDR *Burkholderia cepacia*, MDR *Escherichia coli*. Все случаи были ассоциированы с медицинской помощью: госпитализация в предшествующие 6 мес, гемодиализ, внутривенное введение лекарств; у всех больных были внутрисердечные устройства. Антибактериальная терапия включала колистин и/или карбапенем, у 3 больных наступил летальный исход [66].

Мы наблюдали случай ИЭ на протезе митрального клапана, вызванный редким возбудителем *Burkholderia cepacia*, который характеризуется мультирезистентностью к антибиотикам [70]. Неэффективность стандартной стартовой эмпирической терапии ИЭ протезированного клапана комбинацией рифампицина, ванкомицина и гентамицина косвенно свидетельствовала о возможном нетипичном возбудителе. Выявленный возбудитель был чувствителен *in vitro* только к хлорамфениколу и резистентен к амоксицилину/клавулановой кислоте, цефтриаксону, цефепиму, меронему, имипенему/циластатину, пиперациллину/тазобактаму, левофлоксацину, линезолиду, гентамицину, т.е. к большинству антибиотиков, которые обычно рекомендуют для лечения инфекций, вызванных *Burkholderia cepacia*. С учетом данных литературы о наибольшей эффективности в отдельных описанных ранее случаях ИЭ, вызванного этим возбудителем, лечения триметопримом-сульфаметоксазолом в дозах от 960 до 8400 мг/сут внутривенно как монотерапии, так и в комбинации с канамицином и/или полимиксином В (в течение 8–10 нед), мы были вынуждены начать лечение триметопримом-сульфаметоксазолом, которое быстро привело к нормализации температуры тела и уменьшению активности воспалительного процесса, однако течение ИЭ осложнилось тромбоэмболиями с летальным исходом [70]. Это наблюдение иллюстрирует необходимость бактериологической верификации диагноза ИЭ, особенно в случаях, резистентных к стандартной эмпирической терапии, и трудности ведения больного ИЭ, вызванным редким, экстремально резистентным к антибиотикам грамотрицательным возбудителем.

Общепринятых рекомендаций по лечению ИЭ, вызванного отдельными грамотрицательными возбу-

дителями не НАСЕК группы, нет. Эксперты Американской кардиологической ассоциации [51] предлагают в таких случаях терапию бета-лактамами антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины или карбапенемы) с аминогликозидами или фторхинолонами в течение 6 нед с учетом чувствительности микроорганизмов. Эмпирическая терапия антибиотиками острого ИЭ нативного клапана при наличии факторов риска грамотрицательного возбудителя не НАСЕК группы должна включать антибиотики, к которым чувствительны как грамотрицательные аэробные бактерии, так и наиболее вероятный возбудитель острого ИЭ *Staph. aureus* (ванкомицин, цефепим) [51].

Заключение

Грамотрицательные возбудители редко вызывают ИЭ: микроорганизмы группы НАСЕК – 0,8–3 % у взрослых, не группы НАСЕК – 1,8–3,9 %. Больные НАСЕК ИЭ моложе, заболевание не связано с предшествующим лечением в стационаре, протекает подостро с частыми сосудистыми проявлениями, имеет благоприятный прогноз (внутрибольничная летальность – 2–3 %). Возбудители группы НАСЕК в целом сохраняют достаточную чувствительность ко многим антибиотикам. Факторы риска ИЭ, вызванного возбудителями группы НАСЕК: стоматологические вмешательства, пороки сердца, протезы клапанов или другие имплантированные внутрисердечные устройства. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями не группы НАСЕК, напротив, чаще возникает у людей старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, протекает обычно остро, внутрибольничная летальность составляет 13–36,5 %. Факторы риска ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не НАСЕК группы: протезы клапанов, электрокардиостимуляторы, катетеры венозные и центральные, недавнее лечение в стационаре, грамотрицательная бактериемия, нарушения иммунитета, наркомания, мочевиная инфекция, алкоголизм, цирроз печени, удаленная селезенка, связь с укусами собак и кошек, работой с почвой. 28 % грамотрицательных возбудителей ИЭ не НАСЕК группы полирезистентны (MDR/XDR) к антибиотикам. При эмпирической терапии ИЭ необходимо учитывать вероятность грамотрицательных возбудителей в этиологии ИЭ при соответствующих факторах риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16059. DOI: 10.1038/nrdp.2016.59.
- Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. 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):463–73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603.
- Scheld W.M., Strunk R.W., Balian G. et al. Microbial adhesion to fibronectin *in vitro* correlates with production of endocarditis in rabbits. Proc Soc Exp Biol Med 1985;180(3):474–82. DOI: 10.3181/00379727-180-42205.

4. Fong I.W. New perspectives of infections in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev* 2009;5(2):87–104. DOI: 10.2174/157340309788166679.
5. Nienaber J.J., Sharma Kuinkel B.K., Clarke-Pearson M. et al. International collaboration on endocarditis-microbiology investigators. Methicillin-susceptible staphylococcus aureus endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis* 2011;204(5):704–13. DOI: 10.1093/infdis/jir389.
6. Forner L., Larsen T., Kilian M. et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33(6):401–7. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.
7. Poveda-Roda R., Jiménez Y., Carbonell E. et al. Bacteremia originating in the oral cavity: A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(6):355–62. PMID: 18521055.
8. Parahitiyawa N.B., Jin L.J., Leung W.K. et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(1):46–64. DOI: 10.1128/CMR.00028-08.
9. Durack D.T., Beeson P.B. Protective role of complement in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect Immun* 1977;16(1):213–7. DOI: 10.1128/iai.16.1.213-217.1977.
10. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387(10021):882–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
11. Jensen U.S., Knudsen J.D., Ostergaard C. et al. Recurrent bacteraemia: A 10-year regional population-based study of clinical and microbiological risk factors. *J Infect* 2010;60(3):191–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.007.
12. Cervera C., Almela M., Martínez-Martínez J.A. et al. Risk factors and management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(4):26–30. DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70562-X.
13. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for Healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, and the Councils on Clinical cardiology, stroke, and Cardiovascular surgery and anesthesia, American heart association – Executive summary. *Circulation* 2005;111(23):394–434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564.
14. Fernández-Hidalgo N., Tornos M.P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(9):728–33. DOI: 10.1016/j.rec.2013.05.002.
15. Damlin A., Westling K., Maret E. et al. Associations between echocardiographic manifestations and bacterial species in patients with infective endocarditis: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):1052. DOI: 10.1186/s12879-019-4682-z.
16. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. и др. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;62:1–2. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N. et al. Practice of infective endocarditis treatment in the Russian Federation. *Antibiotics and chemotherapy* 2017;62:1–2. (In Russ.)].
17. Rupp M.E., Ulphani J.S., Fey P.D. et al. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular, hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model. *Infect Immun* 1999;67(5):2627–32. DOI: 10.1128/IAI.67.5.2627-2632.1999.
18. Fowler V.G. Jr, McIntyre L.M., Yeaman M.R. et al. *In vitro* resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlated with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;182(4):1251–4. DOI: 10.1086/315812.
19. Piroth L., Que Y.A., Widmer E. et al. The fibrinogen- and fibronectin-binding domains of *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein A synergistically promote endothelial invasion and experimental endocarditis. *Infect Immun* 2008;76(8):3824–31. DOI: 10.1128/IAI.00405-08.
20. Ma L., Ge Y., Ma H. et al. Infective endocarditis at a tertiary-care hospital in China. *J Cardiothorac Surg* 2020;15(1):135. DOI: 10.1186/s13019-020-01183-2.
21. Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaiodimos L. et al. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(8):1227–45. DOI: 10.1007/s10096-016-2660-6.
22. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Scientific document group. 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). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
23. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):633–8. DOI: 10.1086/313753.
24. Tinica G., Tarus A., Enache M. et al. Infective endocarditis after TAVI: A meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21(2):263–74. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.02.68.
25. Tran H.M., Truong V.T., Ngo T.M.N. et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. *PLoS One* 2017;12(12):0189421. DOI: 10.1371/journal.pone.0189421.
26. Muñoz P., Kestler M., de Alarcon A. et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: A Multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):1816. DOI: 10.1097/MD.0000000000001816.
27. Bussani R., DE-Giorgio F., Pesel G. et al. Overview and comparison of infectious endocarditis and non-infectious endocarditis: A review of 814 autopsic cases. *In Vivo* 2019;33(5):1565–72. DOI: 10.21873/invivo.11638.
28. García-Granja P.E., López J., Vilacosta I. et al. Polymicrobial infective endocarditis: Clinical features and prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(49):2000. DOI: 10.1097/MD.0000000000002000.
29. Noureddine-López M., de la Torre-Lima J., Ruiz-Morales J. et al. Left endocarditis, changes in the new millennium. *Med Clin (Barc)* 2019;153(2):63–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.04.018.
30. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности предотвращения и роль микробиологистики. *Кардиология* 2021;61(1):87–97. [Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Infective endocarditis of unknown etiology: possibilities for cure and the role of microbiologicals. *Kardiologia* 2021;61(1):87–97. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1218.
31. 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.
32. Revest M., Egmann G., Cattoir V. et al. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert rev anti-infect ther* 2016;14(5):523–30. DOI: 10.1586/14787210.2016.1164032.
33. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 358 с. [Tyurin V.P. Infectious endocarditis. M.: GEOTAR-Media, 2012. 358 p.].
34. Chambers S.T., Murdoch D., Morris A. et al. HACEK infective endocarditis: Characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One* 2013;8(5):63181. DOI: 10.1371/journal.pone.0063181.
35. Kaplan J.B., Sampathkumar V., Bendaoud M. et al. In vitro characterization of biofilms formed by *Kingella*

- kingae. *Mol Oral Microbiol* 2017;32(4):341–53. DOI: 10/1111/omi.12176.
36. Sen Yew H., Chambers S.T., Roberts S.A. et al. Association between HACEK bacteraemia and endocarditis. *J Med Microbiol* 2014;63(6):892–5. DOI: 10.1099/jmm.0.070060-0.
 37. Berge A., Morenius C., Petropoulos A. et al. Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: A Population-based retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(3):525–34. DOI: 10.1007/s10096-020-04035-y.
 38. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):214–40. DOI: 10.1128/CMR.00103-13.
 39. Ambrosioni J., Martinez-Garcia C., Llopis J. et al. HACEK infective endocarditis: Epidemiology, clinical features, and outcome. A case-control study. *Int J Infect Dis* 2018;76:120–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.08.013.
 40. Bläckberg A., Morenius C., Olaison L. et al. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria—a registry – based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(9):1919–24. DOI: 10.1007/s10096-021-04240-3.
 41. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1):54–79. DOI:10.1128/CMR.00028-14.
 42. Das M., Badley A.D., Cockerill F.R. et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33. DOI:10.1146/annurev.med.48.1.25.
 43. Lynn D.J., Kane J.G., Parker R.H. *Haemophilus parainfluenzae* and *influenzae* endocarditis: A review of forty cases. *Medicine (Baltimore)* 1977;56(2):115–28. DOI: 10.1097/00005792-197703000-00003.
 44. Barreto C.M., Teixeira V., Fernandes S.R. et al. *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis with systemic embolisation following maxillary sinusitis. *BMJ Case Rep* 2016;2016:2016216473. DOI: 10.1136/bcr-2016-216473.
 45. Loubet P., Lescure F., Lepage L. et al. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6 year period: Clinical characteristics and outcome. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(12):889–95. DOI: 10.3109/23744235.2015.1075660.
 46. Malani A.N., Aronoff D.M., Bradley S.F. et al. *Cardiobacterium hominis* endocarditis: Two cases and a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(9):587–95. DOI: 10.1007/s10096-006-0189-9.
 47. Paturel L., Casalta J.P., Habib G. et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Lin Microbiol Infect* 2004;10(2):98–118. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x.
 48. Molet L., Revest M., Fournet M. et al. A case of tricuspid valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* which emphasizes the shift between the poverty of clinical symptoms and the severity of cardiac damages. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74(6):693–6. DOI: 10.1684/abc.2016.1187.
 49. Ni L., Xie X., Ouyang N. et al. A case of *Cardiobacterium valvaris* endocarditis with cerebral hemorrhage after MVR, TVR and vegetation removal operation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17(1):11. DOI: 10.1186/s12941-018-0263-z.
 50. Coburn B., Toye B., Rawte P. et al. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1989–91. DOI: 10.1128/AAC.00111-13.
 51. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. 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(15):1435–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296.
 52. Sharara S.L., Tayyar R., Kanafani Z.A. et al. HACEK endocarditis: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(6):539–45. DOI: 10.1080/14787210.2016.1184085.
 53. Veve M.P., McCurry E.D., Cooksey G.E. et al. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One* 2020;15(3):0230199. DOI: 10.1371/journal.pone.0230199.
 54. Mills J., Drew D. Serratia marcescens endocarditis: A regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med* 1976;84(1):29–35. DOI: 10.7326/0003-4819-84-1-29.
 55. Wieland M., Lederman M.M., Kline-King C. et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986;65(3):180–9. DOI: 10.1097/00005792-198605000-00006.
 56. Komshian S.V., Tablan O.C., Palutke W. et al. Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Reviews of Infectious Diseases* 1990;12(4):693–702.
 57. Reyes M.P., Reyes K.C. Gram-negative endocarditis *curr infect. Dis Rep* 2008;10(4):267–74. DOI: 10.1007/s11908-008-0044-5.
 58. Prendergast B.D. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92(7):879–85. DOI: 10.1136/hrt.2005.067256.
 59. Wu C.J., Lee H.C., Lee N.Y. et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996–2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(2):135–43. PMID: 16604246.
 60. Morpeth S., Murdoch D., Cabell C.H. et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147(12):829–35. DOI: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002.
 61. Falcone M., Tiseo G., Durante-Mangoni E. et al. Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli: Data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort antimicrob agents. *Chemother* 2018;62(4):02208–17. DOI: 10.1128/AAC.02208-17.
 62. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
 63. Calder n P.J., de Castro-Campos D., Mu oz G.P. et al. Non-HACEK gram negative bacilli endocarditis: Analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med* 2021;92:71–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.04.021.
 64. Limonta S., Cambau E., Erpelding M. et al. Infective endocarditis related to unusual microorganisms: A prospective population-based study. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):127. DOI: 10.1093/ofid/ofaa127.
 65. Bouza E., Munoz P., Burillo A. Gram-negative endocarditis: Disease presentation, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2021;34(6):672–80. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000788.
 66. Durante-Mangoni E., Andini R., Agrusta F. et al. Infective endocarditis due to multidrug resistant gram-negative bacilli: Single centre experience over 5 years. *Eur J Intern Med* 2014;25(7):657–61. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.015.
 67. De Rosa F.G., Corcione S., Pagani N. et al. From ESKAPE to ESCAPE, from KPC to CCC. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1289–90. DOI: 10.1093/cid/ciu1170.
 68. Falcone M., Tiseo G., Dentali F. et al. Predicting resistant etiology in hospitalized patients with blood cultures positive for Gram-negative bacilli. *Eur J Intern Med* 2018;53:21–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.029.
 69. Pérez A., Gato E., Pérez-Llarena J. et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1244–52. DOI: 10.1093/jac/dkz030.

70. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Леонтьева Н.П. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный редким возбудителем *Burkholderia Cepacia*. Архивъ внутренней медицины

2018;8(4):317–22.
DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322. [Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Leontieva N.P. et al. Infective Endocarditis caused by a rare agent

Burkholderia Cepacia. The Russian Archives of Internal Medicine 2018;8(4):317–22.
DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-22. (In Russ.)].

Вклад авторов:

Чипигина Н.С.: поиск и анализ литературы, планирование и написание статьи;

Карпова Н.Ю.: поиск и анализ литературы;

Кашенцева Н.А.: поиск и анализ литературы;

Мориц В.: поиск и анализ литературы.

Authors' contribution:

Chipigina N.S.: search and analysis for literary sources, planning and writing text;

Karpova N.Yu.: search for literary sources;

Kashentseva N.A.: search for literary sources;

Morits V.: search for literary sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Н.Ю. Карпова / N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0001-7841-8966>

Н.А. Кашенцева / N.A. Kashentseva: <https://orcid.org/0000-0003-4702-3579>

В. Мориц / V. Morits: <https://orcid.org/0000-0001-5675-9487>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Conflict of interests. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 20.12.2021. **Принята к публикации:** 28.12.2021.

Article submitted: 20.12.2021. **Accepted for publication:** 28.12.2021.