

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.126-002-022.7-078.3

Синицкий М. Ю.^{1,2}, Асанов М. А.^{1,2}, Тхоренко Б. А.¹, Одаренко Ю. Н.¹, Понасенко А. В.¹

МИКРОФЛОРА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово;

²Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, 650000, Кемерово

*Инфекционный эндокардит – тяжёлое воспалительное заболевание, связанное с поражением клапанов сердца и других частей эндокарда. Обследован 91 пациент с подтверждённым диагнозом «инфекционный эндокардит», госпитализированный в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Россия) с 2010 по 2015 г. Определение спектра микроорганизмов в образцах периферической крови пациентов проводили методом ПЦР с использованием наборов реагентов ООО НПФ «Литех» (Москва, Россия), позволяющих обнаруживать в образцах биологического материала *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalacticae*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Статистическую обработку результатов исследования выполняли в программе StatSoft STATISTICA 10. У 83,5% пациентов в периферической крови обнаружено наличие *Staphylococcus* spp., остальные возбудители отмечены значительно реже (от шести случаев выявления энтерококков до одного случая выявления *Streptococcus agalacticae* и *Proteus* spp.). У девяти пациентов ни один из анализируемых возбудителей не выявлен, у ряда пациентов определено наличие микробных ассоциаций. Не обнаружено достоверных данных о различии состава микрофлоры в зависимости от пола, наркозависимости, типа инфекционного эндокардита, поражённого клапана. Результаты ПЦР образцов периферической крови и культурального исследования тканей поражённых клапанов, удалённых в ходе кардиохирургического вмешательства, значительно различаются. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более углублённых исследований, включающих ПЦР-анализ образцов периферической крови, смывов с поражённых клапанов, гомогенизированных образцов ткани клапана, что позволит получить более подробные данные и сделать вывод о возможности использования ПЦР образцов крови в качестве диагностического теста для раннего определения возбудителя.*

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; инфекционный эндокардит; бактериальная микрофлора; полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: 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: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640>

Sinitsky M. Yu.^{1,2}, Asanov M. A.^{1,2}, Tkhorenko B. A.¹, Odarenko Y.N.¹, Ponasenko A. V.¹

MICROFLORA OF PERIPHERAL BLOOD OBTAINED FROM PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

¹The Federal State Budget Scientific Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 650002, Kemerovo, Russia;

²The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, 650000, Kemerovo, Russia

*Infective endocarditis is a serious inflammatory disease associated with damage of heart valves and other parts of endocardium. This study included 91 patients with a confirmed diagnosis of «infectious endocarditis» and hospitalized at the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease (Kemerovo, Russia) from 2010 to 2015. The determination of the spectrum of microorganisms in the samples of patients' peripheral blood was carried out using the PCR method using reagents produced by Lyteh Ltd. (Moscow, Russia) allowing detect *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalacticae*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* in the samples of biological material. Statistical analysis was performed in the StatSoft STATISTICA 10 software. 83.5% of patients were characterized by presence *Staphylococcus* spp. in the peripheral blood; the other pathogens were detected much less often (from six cases of enterococci detection to one case of *Streptococcus agalacticae* and *Proteus* spp.). In nine patients, none of the analyzed pathogens was detected, and a number of patients were characterized by the simultaneous presence of several pathogens. There was no reliable data on the difference in microflora structure depending on sex, drug addiction, the type of infective endocarditis and the damaged valve. It was established that the results of PCR of peripheral blood samples and microbiological examination of the tissues of damaged valves that were removed during cardiac surgery, differ significantly. The obtained results testify to the need for more in-depth studies including PCR analysis of peripheral blood samples, flushing from damaged valves, and also homogenized valve tissue samples, which will allow us to obtain more detailed data and conclude that PCR can be used as a diagnostic test for early detection microbiological agent as causative.*

Key words: cardiovascular diseases; infective endocarditis; bacterial microflora; polymerase chain reaction.

For citation: Sinitsky M.Y., Asanov M.A., Tkhorenko B.A., Odarenko Y.N., Ponasenko A.V. 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: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640>

For correspondence: Asanov M. A., junior researcher of the Laboratory of Genome Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; e-mail: asanma@kemcardio.ru

Information about authors:

Sinitsky M.Y., <http://orcid.org/0000-0002-4824-2418>
Tkhorenko B.A., <http://orcid.org/0000-0002-5243-2599>
Ponassenko A.V., <http://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Asanov M.A., <http://orcid.org/0000-0002-0747-2495>
Odarenko Y.N., <http://orcid.org/0000-0001-5624-4539>

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental subject of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 546-2015-0011*

Received 03.10.2018
Accepted 15.10.2018

Введение. Инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжёлое воспалительное заболевание инфекционного генеза, связанное преимущественно с поражением клапанов сердца, в более редких случаях – других частей эндокарда [1]. ИЭ является полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого участвует большое количество различных возбудителей [2]. К числу приоритетных патогенов, вызывающих ИЭ, относятся *Streptococcus viridans* (около 45% от общего числа возбудителей), *Streptococcus bovis* (10%), *Staphylococcus aureus* (около 15%), *Enterococcus spp.* (6–10%). К числу редких патогенов ИЭ относятся *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella spp.*, *Kingella spp.*, которые высеваются примерно в 3% случаев [2–5]. Отмечается тенденция к увеличению доли ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus* [6], смертность от которого остаётся довольно высокой (30–40%), что в 4 раза превышает смертность от ИЭ, вызванного стрептококками [7]. Инфицирование нативных клапанов *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus spp.* встречается достаточно редко [3, 4]. У инъекционных наркоманов значительно увеличивается доля ИЭ, вызванного микроорганизмами, колонизирующими поверхность кожи, в частности *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (50–60% от общего числа патогенов), при этом стрептококки и энтерококки встречаются значительно реже, примерно в 20% случаев [5]. В 5% случаев причиной ИЭ становятся грибы, часто в ассоциации с бактериями [5; 8].

Отдельную проблему для современной медицины представляют протезный ИЭ, составляющий до 20% от всех случаев заболевания ИЭ. Патогенная микрофлора отмечается в крови пациентов и на удалённых протезах в течение года после имплантации искусственного клапана. Приоритетными патогенами раннего протезного ИЭ являются *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, инфицирование которыми происходит во время операции или в раннем послеоперационном периоде; поздний протезный ИЭ возникает на фоне транзиторной бактериемии и характеризуется спектром патогенов, сходным с таковым при ИЭ нативных клапанов [3, 4].

Заболеваемость ИЭ в мире составляет около 7 случаев на 100 тыс. человек, причём в последние годы наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от данной патологии (особенно в группах повышенного риска), доли пациентов, нуждающихся в оперативном лечении. Данная ситуация усугубляется растущей резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам, что негативно сказывается на эффективности консервативного лечения ИЭ [2, 6]. Всё это обуславливает необходимость изучения патогенеза ИЭ и поиск путей более эффективной диагностики и лечения данной патологии.

Диагностика ИЭ проводится культуральным методом. Одним из быстрых и современных методов детекции патогенных микроорганизмов в исследуемом биологическом материале является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [2], при этом остаётся неизученным вопрос, насколько сопоставимы данные, полученные в ходе такого анализа, с результатами культурального метода.

Цель исследования – изучить спектр бактериальной микрофлоры в образцах периферической крови пациентов с ИЭ как нативных, так и искусственных клапанов сердца.

Материал и методы. Материалом исследования служили образцы периферической крови 91 пациента с подтверждённым диагнозом ИЭ, госпитализированного в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Россия) в период 2010–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 46 ± 2 года. По результатам посевов образцов ткани поражённых клапанов сердца у 71% пациентов этиология ИЭ не установлена, у 15% заболевание вызвано стафилококками, по 7% случаев приходилось на стрептококки и прочих возбудителей (*Neisseria meningitidis*, *Actinobacter baumani*, *Spingobacterium multiverum*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus faecium*). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Проведено выделение ДНК из сыворотки крови пациентов с использованием наборов «ДНК-СОРБЕНТ» (ООО НПФ «Литех», г. Москва, Россия). Вакутейнеры с цельной кровью размораживались и отстаивались в течение 1 ч при температуре 4°C, центрифугирование проводилось при 3000 об/мин в течение 20 мин. Сыворотку переносили в отдельную пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл и использовали для выделения ДНК по стандартному протоколу производителя наборов «ДНК-СОРБЕНТ». Выделенную ДНК хранили при температуре -20°C.

Индикация возбудителей в исследуемых образцах проводилась методом ПЦР-РВ с использованием ПЦР-тестов ООО НПФ «Литех» (г. Москва, Россия). Использованы ПЦР-тесты: «СТАФИПОЛ-species-РВ» (*Staphylococcus spp.*), «СТАФИПОЛ-РВ» (*Staphylococcus aureus*), «СТРЕПТОПОЛ-А-РВ» (*Streptococcus pyogenes*), «СТРЕПТОПОЛ-В-РВ» (*Streptococcus agalactiae*), «ЭНТЕРОПОЛ-РВ» (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*), «ПРОТЕПОЛ-РВ» (*Proteus spp.*), «ИНФЛЮЭНЗА-РВ» (*Haemophilus influenza*), «ЭНКОПОЛ-РВ» (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*). ПЦР-тесты представляют собой пробирки типа Эппендорф вместимостью 200 мкл с добавленной в них готовой амплификационной смесью. Пробирки размораживались, в них добавляли

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Число обследованных (n)	62	29	91
Возраст, годы (M ± m)	44 ± 2	50 ± 3	46 ± 2
Число наркозависимых (n)	13	1	14
Тип ИЭ (n)			
Нативных клапанов	56	22	78
Искусственных клапанов	6	7	13
Поражённый клапан (n)			
МК	16	15	31
АК	16	7	23
ТК	15	2	17
МК + АК	14	3	17
МК + ТК	1	1	2
АК + ТК	0	1	1
Этиология (n)			
Не установлена	42	23	65
<i>Staphylococcus spp.</i>	13	1	14
<i>Streptococcus spp.</i>	3	3	6
Другой возбудитель	5	1	6

7 мкл ДНК с концентрацией 10 нг/мкл. В качестве отрицательного и положительного контроля использовали соответственно разбавитель и положительный контрольный образец ДНК, входящие в состав ПЦР-теста. Амплификацию образцов проводили на детектирующем амплификаторе ДТ-96 («ДНК-Технология», г. Москва, Россия) в течение 40 циклов по следующему протоколу: денатурация – 10 с при 94°C, отжиг – 23 с при 64°C, элонгация – 20 с при 72°C. Анализ результатов исследования проводили с помощью программы RealTime PCR v7.9 («ДНК-Технология», г. Москва, Россия).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы StatSoft STATISTICA 10. Статистическая значимость различий между относительными показателями рассчитывалась с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона. Для уменьшения вероятности ошибки первого типа в случаях, когда ожидаемые явления принимали значения от 10 до 5, использовали критерий χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса; менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПСЗ. До включения в исследование у всех участников получено добровольное письменное информированное согласие.

Результаты. Установлено, что у подавляющего большинства пациентов с ИЭ (76 человек, что составило 83,5% от общего числа обследованных) в периферической крови отмечается наличие *Staphylococcus spp.*, причём *Staphylococcus aureus* выявлен только у трёх пациентов. Остальные возбудители выявляются значительно реже (от шести случаев выявления энтерококков до одного случая выявления *Streptococcus agalacticae* и *Proteus spp.*) (табл. 2). У девяти пациентов не удалось выявить ни одного из анализируемых возбудителей. В

образцах крови ряда пациентов определялось несколько микроорганизмов. *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* одновременно встречались у пяти пациентов; *Staphylococcus spp.* и *Haemophilus influenza* – у двух, у трёх пациентов одновременно определено наличие возбудителей из трёх родов: *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* (без идентификации вида в связи с ограниченностью наборов для молекулярного типирования).

Шесть пациентов продемонстрировали бактериемию *Staphylococcus spp.* в ассоциации с другими микроорганизмами – каждое сочетание встретилось в единственном случае. У одного пациента определена бактериемия *Staphylococcus spp.* (молекулярно-генетическое типирование позволило определить вид *Staphylococcus aureus*) и *Streptococcus agalacticae*; в одном случае – *Staphylococcus spp.* (определён *Staphylococcus aureus*) и *Streptococcus pyogenes*; в одном случае – *Staphylococcus spp.* (*Staphylococcus aureus*) и *Haemophilus influenza*; в одном случае *Staphylococcus spp.* (без определения видовой принадлежности) и *Streptococcus pyogenes*; в одном случае определены микроорганизмы, принадлежащие к *Staphylococcus spp.* и *Proteus spp.*

Спектр бактериальной микрофлоры периферической крови пациентов с ИЭ представлен в табл. 2. Не выявлено статистически значимых различий в структуре возбудителей у пациентов различных подгрупп.

Сопоставлены результаты посевов образцов ткани удалённых в ходе кардиохирургического вмешательства клапанов, на основе которых определялась этиология ИЭ у пациентов (результаты бактериологического исследования крови не являлись информативным, так как ни в одном случае роста на питательных средах после трехкратного посева крови не получено, что связано с наличием антибактериальной терапии на догоспитальном этапе), и результатов ПЦР образцов периферической крови. В 26 случаях, когда возбудитель ИЭ был выделен, методом ПЦР удалось подтвердить только три: два случая стрептококковой инфекции и один – стафилококковой. Практически у всех пациентов, у которых результаты посевов образцов поражённого клапана оказались отрицательными, в образцах крови обнаружена ДНК микроорганизмов, в шести случаях результаты ПЦР отрицательные.

Обсуждение. Диагностика ИЭ основана на критериях Дьюка, разработанных в 1994 г в США [9] и модифицированных в 2000 г. [10]. Выделение гемокультуры является одним из двух важных диагностических критериев ИЭ. Культуральный метод позволяет выявить возбудитель ИЭ и определить его чувствительность к антибиотикам, однако он занимает много времени, что является его недостатком. Для выделения культуры необходимо провести три последовательных забора периферической крови в течение суток с интервалом не менее 15 мин; причём успех роста гемокультуры возрастает с каждым последующим посевом крови от 80 до 99%. В ряде случаев культуральный метод может не дать положительных результатов. Это может свидетельствовать о том, что этиология ИЭ обусловлена бактериями, редко ассоциирующимися с эндокардитом (*Lactobacillus spp.*, *Klebsiella spp.*), микроорганизмами требовательными к составу питательных сред (бактерии группы НА-СЕК), грибами, внутриклеточными паразитами (*Coxiella burnetti*, *Chlamidia*, *Tropheryma whipplei*), выделить которые в обычной клинической практике сложно [11]. Вышеперечисленные возбудители могут быть выявлены

Микрофлора пациентов с ИЭ

Показатель	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus agalacticae</i>	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
Пол								
Мужской	51	2	3	0	2	1	4	3
Женский	25	1	1	1	3	0	0	3
Наркозависимость								
Да	11	1	1	0	0	0	1	1
Нет	65	2	3	1	5	1	3	5
Тип ИЭ								
Нативных клапанов	64	3	4	1	4	1	4	6
Искусственных клапанов	12	0	0	0	1	0	0	0
Поражённый клапан	28	2	2	1	2	0	2	1
МК	19	0	1	0	0	0	0	4
АК	15	1	0	0	0	0	1	1
ТК	12	0	0	0	3	1	1	0
МК + АК	2	0	0	0	0	0	0	0
МК + ТК	0	0	1	0	0	0	0	0
АК + ТК								
Общая выборка	76	3	4	1	5	1	4	6

Примечание. АК – аортальный клапан; ИЭ – инфекционный эндокардит; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.

путём углублённых бактериологических исследований с использованием элективных питательных сред, иммунологических и иммуногистохимических методов, ПЦР образцов крови и удалённых при кардиохирургических вмешательствах тканей клапанов [12].

В изучаемой группе пациентов бактериологическое исследование ткани клапанов сердца, удалённых в ходе кардиохирургического вмешательства, в 71% случаев не позволило установить этиологию ИЭ. Среди оставшихся случаев выявлено двукратное преобладание стафилококков над стрептококками и другими возбудителями, что несколько противоречит имеющимся данным о стрептококке как о ведущем этиологическом агенте ИЭ, однако последующий углублённый анализ показал, что 79% случаев выявления стафилококков приходилось на выборку инъекционных наркоманов ($p = 0,0025$), что полностью соответствует данным литературы [5].

Согласно результатам ПЦР образцов периферической крови пациентов с ИЭ в большинстве образцов отмечено наличие стафилококков, однако расчёт χ -квадрата Пирсона показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) между частотой встречаемости данного возбудителя в группе инъекционных наркоманов и пациентов без наркозависимости, в выборках пациентов с ИЭ нативных клапанов и протезов (согласно данным литературы, доля ИЭ стафилококковой этиологии повышается у больных ранним и поздним ИЭ искусственных клапанов сердца) [5]. Стафилококковый ИЭ характеризуется наиболее острым течением, быстрым разрушением клапанов, большим количеством осложнений, зачастую ассоциирован с госпитальными инфекциями, особенно у пожилых пациентов [11, 13]. Учитывая, что остальные изученные возбудители выявлялись в образцах крови обследованных пациентов значительно реже, чем представители рода *Staphylococcus*, представляет

интерес детальное изучение видового состава микроорганизмов данной группы.

Отдельный интерес представляет сопоставимость данных, полученных в результате молекулярно-биологического анализа спектра микроорганизмов периферической крови пациентов с ИЭ и результатов культурального исследования тканей поражённого клапана. Культуральный метод является общепринятым и в зарубежных лабораториях обладает 95% эффективностью определения этиологии ИЭ [14], в подавляющем большинстве Российских медицинских учреждений в силу объективных причин добиться такого показателя невозможно [5]. Это обуславливает необходимость разработки и внедрения более эффективных методов диагностики возбудителей у пациентов с ИЭ, которые бы позволили на раннем этапе, до начала лечения, определить этиологию заболевания и выбрать соответствующую терапию, специфичную для конкретного возбудителя. К числу таких методов можно отнести метод ПЦР, являющийся достаточно точным и позволяющим получить результаты в короткий срок. Необходимо понимать, насколько данные, полученные в ходе ПЦР образцов периферической крови пациентов и характеризующие спектр возбудителей (которые необязательно являются причиной ИЭ), присутствующие в кровотоке, соответствуют результатам посевов ткани поражённого клапана. Методом ПЦР удалось подтвердить возбудителя ИЭ, выделенного при посеве образца поражённого клапана только в трёх случаях, общее количество пациентов, у которых удалось установить спектр микроорганизмов методом ПЦР, оказалось значительно больше, чем пациентов, у которых этиология заболевания установлена культуральным методом. Это может быть связано с методологическими особенностями и сложностями. Нельзя исключать ложноположительные результаты ПЦР, когда возбудитель присутствует в кровотоке за счёт несанированных очагов хронической ин-

фекции, но на поверхности клапана не локализуется и не является этиологическим фактором ИЭ.

Заключение. Определён спектр микрофлоры периферической крови пациентов с ИЭ. Не обнаружено достоверных различий спектра возбудителей в зависимости от пола, наркозависимости, типа ИЭ, поражённого клапана. Результаты молекулярно-генетического исследования образцов периферической крови методом ПЦР и культурального исследования тканей поражённых клапанов, удалённых в ходе кардиохирургического вмешательства, значительно различаются. Полученные результаты обуславливают необходимость дальнейших углублённых исследований, включающих молекулярно-генетический анализ образцов периферической крови, смывов с поражённых клапанов, гоменизированных образцов тканей клапана, что позволит получить более подробные данные и сделать вывод о возможности применения ПЦР образцов крови в качестве диагностического теста для раннего определения возбудителей ИЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-4, 6, 9, 10, 13, 14 (пп. 1-4, 9, 10, 13, 14 см. REFERENCES))

- Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: этиология, патогенез, клиническая картина (часть I). *Современная ревматология*. 2008; 2: 32-8.
- Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Головкин А.С. Связь полиморфизма гена TREM-1 с инфекционным эндокардитом. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5: 331-8.
- Завырылина И.Н., Барбараш Н.А., Начева Л.В. Паразитарные поражения сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; 2: 60-3.
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 1: 80-9.
- Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: особенности течения, критерии диагноза, дифференциальная диагностика (часть II). *Современная ревматология*. 2008; 2: 22-8.

REFERENCES

- Golovkin A.S., Ponasenko A.V., Yuzhalin A.E., Salakhov R.R., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., et al. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine*. 2015; 71: 16-21.
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G.J., Tleyjeh I.M., Rybak M.J., 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.
- Ananthasubramaniam K., Beattie J.N., Rosman H.S., Jayam V., Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest*. 2001; 119: 478-84.
- Snygg-Martin U., Gustafsson L., Rosengren L., Alsiö A., Ackerholm P., Andersson R., et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 23-30.
- Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: etiology, pathogenesis, clinical picture (part I). *Sovremennaya revmatologiya*. 2008; 2: 32-38. (in Russian)
- Bai A.D., Agarwal A., Steinberg M., Showler A., Burry L., Tomlinson G.A. et al. Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23: 900-6.
- Ponasenko A.V., Kutihin A.G., Hutornaya M.V., YUzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Golovkin A.S. Association of TREM-1 gene polymorphism with infective endocarditis. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5: 331-8. (in Russian)
- Zavyrylina I.N., Barbarash N.A., Nacheva L.V. The parasitic heart lesions. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; 2: 60-63. (in Russian)
- Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am. J. Med.* 1994; 96: 200-9.
- Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., Fowler V.G.J., Ryan T. et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 633-8.
- Vatutin N.T., Taradin G.G., CHaus E.A., Smirnova A.S. Infective endocarditis in elderly: from etiology to treatment and prevention. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016; 1: 80-9. (in Russian)
- Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: the specific features of its course, the criteria for diagnosis, differential diagnosis (part II). *Sovremennaya revmatologiya*. 2008; 2: 22-8. (in Russian)
- Di Salvo G., Thuny F., Rosenberg V., Pergola V., Belliard O., Derumeaux G., et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1576-83.
- Hoen B., Selton-Suty C., Lacassin F., Etienne J., Briançon S., Lepoort C., et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures; analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 501-6.

Поступила 03.10.18
Принята к печати 15.10.18