

Роголевич В. В., Глушкова Т. В., Понасенко А. В., Овчаренко Е. А.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, возбудители, бактериальная вегетация, биопленка.

Ссылка для цитирования: 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.

РЕЗЮМЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, сопровождающееся высокой госпитальной смертностью. Одним из основных осложнений ИЭ, требующих хирургического вмешательства, является дисфункция пораженных клапанов сердца – как нативных, так и протезных. В обзоре рассматриваются причины возникновения и течение ИЭ. В частности, рассмотрена роль сопутствующих инфекционных очагов в формировании и развитии ИЭ, описаны механизмы взаимного перехода подострой и острой клинических форм, современные принципы и методы диагностики на основе системы критериев Дьюка, а также сложности, которыми сопровождается оценка клинического статуса пациента. Подробно рассмотрены участие нормобиоты организма человека и возможности для их идентификации методом микробиологического посева и полимеразной цепной реакции. В соответствии с современными исследованиями сделан вывод о вкладе облигатно анаэробных бактерий, грибов и вирусов в развитие эндокардита. На основании анализа данных литературы представлены предположительные принципы формирования дисфункции клапанов сердца в результате метаболической активности клеток возбудителей ИЭ: к стенозу клапана может приводить вегетация, сформированная *Staphylococcus aureus*, а к регургитации – разрушение структуры клапана сердца под действием гиалуронидаз, коллагеназ; способность клеток возбудителей заболевания избегать ответной реакции иммунной системы человека обусловлена образованием биопленок, фибриновых вегетаций и выработкой целого ряда ферментов – цитотоксинов (стрептолизина, лейкоцидин и др.). Сделано предположение об участии медиаторов воспаления и лейкоцитарных клеток в разрушении нативной и протезной тканей вследствие недоступности возбудителей ИЭ для иммунокомпетентных клеток.

Rogolevich V. V., Glushkova T. V., Ponasenkov A. V., Ovcharenko E. A.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

INFECTIVE ENDOCARDITIS CAUSING NATIVE AND PROSTHETIC HEART VALVE DYSFUNCTION

Keywords: infective endocarditis; diagnostic; pathogen; bacterial vegetation; biofilm.

For citation: Rogolevich V. V., Glushkova T. V., Ponasenkov A. V., Ovcharenko E. A.
Infective Endocarditis Causing Native and Prosthetic Heart Valve Dysfunction. Kardiologiia. 2019;59(3):68–77.

SUMMARY

Infective endocarditis (IE) is the disease that has high inhospital mortality. Heart valves dysfunction – both native and prosthetic – is the primary IE complication requiring a surgical intervention. The IE causes and its course have been discussed in this review. In particular, the role of concomitant infectious foci in the formation and development of IE have been considered, the mechanisms of mutual transition of subacute and acute clinical forms have been described. Modern diagnostic principles and methods based on the Duke criteria system have been mentioned, as well as the difficulties that follow the patient's clinical status evaluation. The normobiotic microbiota participation, as well as the possibilities for their identification using blood culture and PCR technique, have been closely reviewed. According to modern researches and publications, there have been made the conclusion about the contribution of obligate anaerobic bacteria, fungi and viruses to the development of endocarditis. There have been described the hypothesis about the presumptive strategy for the cardiac dysfunction formation as a result of the IE causative agents cells metabolic activity based on a literature data analysis in the article: vegetation formed by *Staphylococcus aureus* can lead to the heart valve stenosis, and the influence of hyaluronidases, collagenases on a heart valve structure can lead to regurgitation. The pathogens cells ability to avoid the human immune system response is caused by the biofilms, fibrin vegetations formation and the enzymes production – cytotoxins (streptolysins, leukocidin, etc.). It has been suggested that the mediators of inflammation and leukocyte cells participate in the destruction of native and prosthetic tissues due to an IE pathogens inaccessibility for immunocompetent cells.

Несмотря на все достижения медицины, инфекционный эндокардит (ИЭ) остается крайне опасным заболеванием, летальность при котором составляет 10–30% [1–3].

Наиболее распространенными причинами летального исхода ИЭ являются множественные осложнения: эмболии различной локализации, в том числе мозговых артерий

(с наличием или в отсутствие таких клинических проявлений, как токсическая энцефалопатия, внутримозговые кровоизлияния), аневризмы, токсические поражения селезенки, миокардит и перикардит, острая почечная недостаточность [2, 3]. Основным осложнением ИЭ, обуславливающим нарушение центральной гемодинамики, является дисфункция створчатого аппарата клапанов сердца вследствие провоспалительного иммунного ответа, разрушения тканевой структуры и накопления слоев фибрина на поверхности клеток микроорганизмов [4]. Развившиеся дегенеративные изменения приводят к несостоятельности клапанов вследствие снижения подвижности створок или их перфораций [4–6], что ведет соответственно к развитию стеноза или возникновению регургитации [4, 7–9]. Важно отметить, что ИЭ поражает как нативные клапаны сердца, так и их протезы.

В конечном счете большинство пациентов с ИЭ нуждаются в протезировании или репротезировании клапанов сердца. В 2015 г. доля пациентов, прооперированных по причине клапанного ИЭ, составила 10,1% от всех прошедших лечение по поводу приобретенных пороков сердца, и 10,8% от перенесших протезирование клапана. На долю применения биологических клапанов сердца (БКС) в России приходится до 70% случаев от общего числа протезирований в зависимости от региона [10].

Настоящая статья посвящена анализу этиологии и патогенеза ИЭ, являющегося одной из основных причин развития дисфункции нативных и протезных клапанов сердца.

Этиология и особенности клинического течения инфекционного эндокардита

ИЭ возникает в условиях длительной персистенции в кровеносном русле бактериальных, грибковых или вирусных агентов. Наиболее характерными возбудителями ИЭ являются представители резидентной микрофлоры полости рта, верхних дыхательных путей или кишечника человека, которые способны попадать в системный кровоток при нарушениях целостности слизистых оболочек [2, 11]. Одним из диагностических критериев служит наличие вегетации, состоящей из бактериальных колоний, прикрытых слоем фибрина [12].

По происхождению различают первичный, вторичный и протезный ИЭ. Первичный ИЭ возникает вследствие септического воздействия на структурно не измененный клапан, в то время как вторичный ИЭ развивается на основе врожденных или приобретенных пороков сердца [13]. При протезном ИЭ, как следует из названия, поражается протез клапана сердца [1].

По клиническому течению ИЭ подразделяется на подострый и острый [12].

Подострый эндокардит проявляется как хроническая форма заболевания. Причинами возникновения подострого ИЭ могут служить хронический тонзиллит [14], перио-

донтит [15], пульпит [16]. Длительная бактериемия также может возникнуть при инфекционных циститах, холециститах, уретритах, энтероколитах вследствие нарушения целостности слизистых оболочек [17, 18]. Например, образование паратонзиллярных абсцессов при обострении хронического тонзиллита [17] или ухудшение барьерной функции мукополисахаридного слоя мочевого пузыря при инфекциях мочевыводящих путей [18].

При подостром ИЭ диагностика заболевания затруднена. По причине низкоуровневой бактериемии симптоматика либо слабо выражена и может проявляться под прикрытием острой респираторной вирусной инфекции, сезонных обострений хронических заболеваний, либо отсутствует [19].

Острый эндокардит характеризуется быстро манифестирующей клинической картиной с фебрильной или пиретической температурой тела [20–22]. Основными причинами возникновения острого ИЭ служат такие заболевания, при которых уровень микробной активности достигает критических значений, например, сепсис, перитонит [2].

Переход подострой формы в острую обусловлен недостаточной активностью иммунной системы по отношению к бактериям, попадающим в кровеносное русло, поэтому к группе риска относятся пациенты с выраженным врожденным или приобретенным иммунодефицитом, в частности, с ВИЧ-инфекцией [23].

Не меньшее опасение вызывает переход острой формы ИЭ в подострую, одной из причин которого является способность некоторых бактерий образовывать L-формы (бактерии, частично или полностью лишенные клеточной стенки, но сохранившие способность к росту и пролиферации) под воздействием антибиотиков [24, 25]. Образование L-форм может быть обусловлено воздействием β-лактамов и гликопептидных антибиотиков или лизоцима, механизм действия которых состоит в ингибировании образования клеточной стенки. Культивирование L-форм бактерий возможно только на специальных средах, что осложняет диагностику заболевания и идентификацию возбудителя [26]. В то же время при успешной антибиотикотерапии гибнут циркулирующие в крови бактерии, однако развивающиеся под фибриновым слоем колонии остаются нетронутыми, что также может обуславливать переход острой формы в подострую [2].

Диагностика

Клиническая картина ИЭ отличается разнообразием и в ряде случаев скудными инфекционно-токсическими проявлениями, что существенно затрудняет постановку диагноза. К таким неспецифичным клиническим проявлениям ИЭ можно отнести жар с ознобом, плохой аппетит, снижение массы тела [2]. Тем не менее существуют классические признаки эндокардита: шумы в сердце, гломерулонефрит, подногтевые кровоизлияния, – которые все реже встречаются у больных ИЭ в экономически развитых странах [2].

В случае с протезным ИЭ частота выявления до настоящего времени является очень низкой – всего 1–6% [27]. В связи с этим требуется выработанная стратегия диагностики, которая должна быть, с одной стороны, чувствительной к различным проявлениям заболевания, а с другой – достаточно специфичной, чтобы его исключить. С этой целью в 1994 г. была введена система критериев Дьюка, выделяющая в соответствии с наличием тех или иных критериев 3 состояния: «определенный ИЭ», «возможный ИЭ», «ИЭ отвергается» [2]. Сама идея диагностической ценности системы критериев Дьюка основывалась на комплексном анализе данных эхокардиографии (ЭхоКГ), клинических показателей (сосудистые и иммунологические феномены, лихорадка), а также результатов посевов крови и серологических тестов [28]. Однако критерии Дьюка характеризовались низким уровнем диагностики на ранних клинических стадиях заболевания, особенно при протезном ИЭ, при котором ЭхоКГ в 30% случаев не выявляла патологию или давала недостаточно информации для дифференциальной диагностики [29, 30].

Еще одной причиной трудностей в выявлении ИЭ является сложный многостадийный процесс микробиологического контроля (рис. 1). Так, бактериальный посев крови может давать отрицательный рост, главным образом, вследствие активной антибиотикотерапии. По данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), отсутствие роста встречается в 31% случаев ИЭ [2]. Кроме того, причиной эндокардита с отрицательным ростом могут быть грибы или внутриклеточные бактерии. В подобных случаях необходимо провести

серологический тест на атипичные бактерии (роды *Coxiella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Aspergillus* и др.) с последующим выполнением полимеразной цепной реакции (ПЦР) [31].

В 2015 г. ЕОК выпустило обновленные рекомендации по ведению больных с ИЭ, в которых был предложен вариант модифицированной системы критериев Дьюка, включающий методы компьютерной диагностики у пациентов с установленным БКС при состоянии «возможный ИЭ»: результаты компьютерной томографии всего тела или сердца, магнитной резонансной томографии головного мозга для выявления эмболических осложнений, 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ), позитронно-эмиссионной томографии и радиомеченных лейкоцитов в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (рис. 2) [2]. Это связано с тем, что до внедрения данных методов диагностики было трудно отследить эмболии и сделать заключение о наличии ИЭ при отрицательных или спорных данных ЭхоКГ. Однако на основании данных, опубликованных в рекомендациях ЕОК, можно сделать вывод, что даже в этом случае большую роль в определении ИЭ играют результаты ЭхоКГ и повторных микробиологических анализов крови.

Возбудители

Условно возбудителей ИЭ можно классифицировать в соответствии с характеристикой течения заболевания: вызывающие острую и подострую формы.

При подострой форме ИЭ бактериемия первоначально носит характер транзиторной, возникающей вследствие нару-

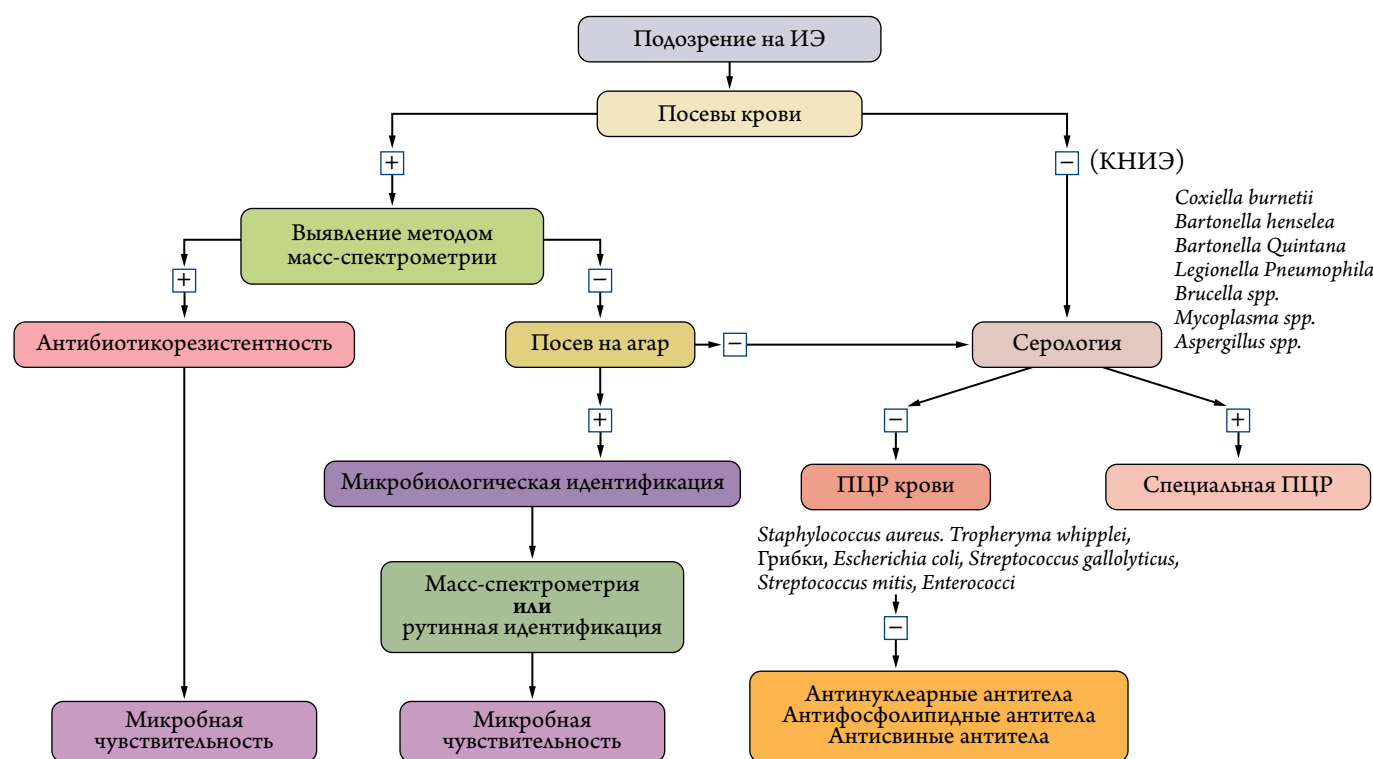


Рис. 1. Алгоритм микробиологической диагностики при культуронегативном и культуropозитивном ИЭ.

КНИЭ – культуронегативный эндокардит, ИЭ – инфекционный эндокардит, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

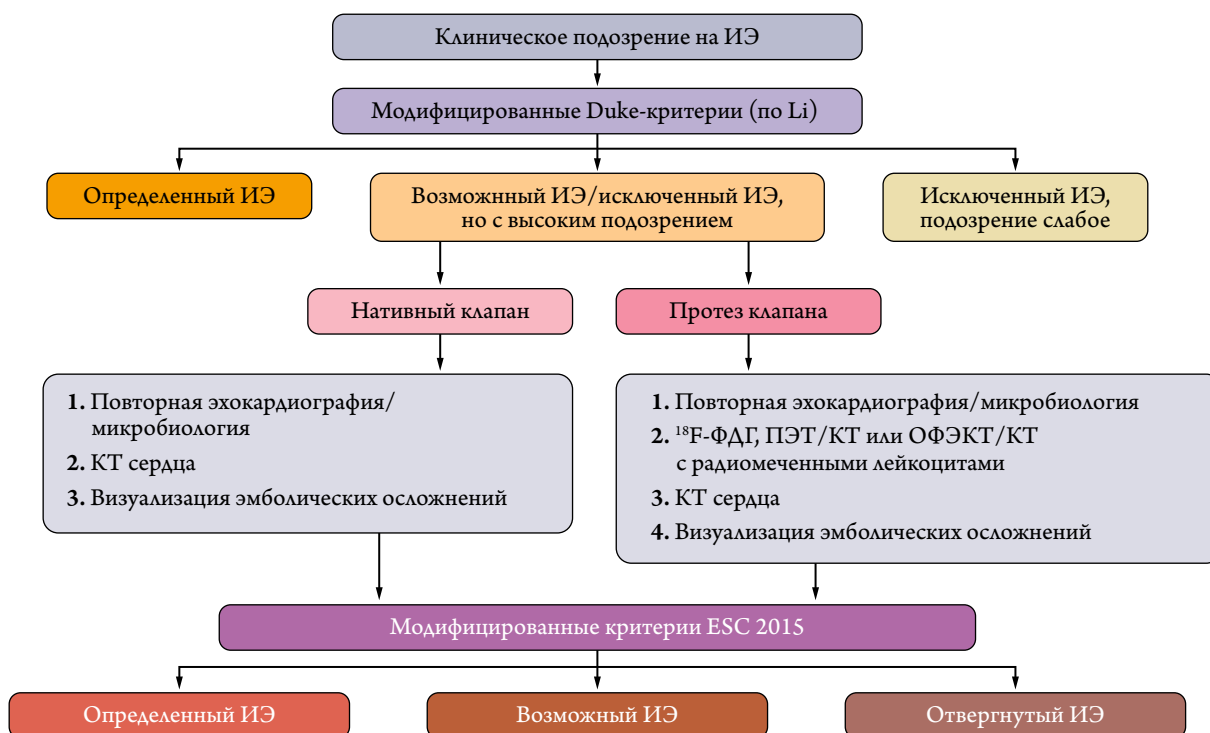


Рис. 2. Алгоритм Европейского общества кардиологов (2015) по диагностике ИЭ.

ФДГ – фтордезоксиглюкоза, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

шения целостности тканевого покрова и слизистых оболочек при выполнении ежедневных действий (например, вследствие чистки зубов [32]) или при проведении малых хирургических вмешательств, приводящих к опосредованному контакту с кровеносным руслом (тонзиллэктомия, колоноскопия, бронхоскопия) [2]. При явлении массивной контаминации кровеносного русла либо недостаточной активности иммунной системы по отношению к контаминантам, бактериемия переходит из состояния транзиторной в постоянную низкоуровневую. Особого внимания при этом требуют следующие микроорганизмы, являющиеся причиной ИЭ: нормобиота полости рта и верхних дыхательных путей (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Neisseria elongate*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.* и др.), кожных покровов (*Staphylococcus epidermidis*, *Peptococcus endocarditis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*), микробиота кишечника (*Escherichia coli*, *Corynebacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.* и др.) [3, 33–36]. Кроме того, при попадании нормобиоты организма в не свойственный ей биотоп возникает инфекционно-воспалительный очаг, который опосредованно также может привести к развитию ИЭ. Так, некоторые бактерии, вызывающие циститы и уретриты (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *S. saprophyticus*, *Corynebacterium urealyticum* и др.), в ряде случаев выявлены как возбудители ИЭ [3, 37–39].

Следует также упомянуть о резидентном носительстве *S. aureus* (20–25% населения [40]) и наличии хронического

тонзиллита, вызываемого *Streptococcus pyogenes*, у населения холодных климатических зон с повышенной влажностью, которые определяют таких людей в группу риска возникновения ИЭ [41, 42]. Это объясняется также систематическим повреждением слизистых оболочек и, как следствие, контаминацией кровеносного русла.

Возбудителями острой формы ИЭ являются микроорганизмы, которые, с одной стороны, могут вызывать такие заболевания, как пневмония (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus spp.*), синусит (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Candida spp.*), менингит (*Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*), гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*) и др. [33, 35, 43, 44], с другой стороны, при достижении критического значения контаминации вызывать острую форму ИЭ могут те же бактерии, что и подострую форму ИЭ. Данное состояние может возникнуть в случае длительной низкоуровневой бактериемии и недостаточного иммунного ответа (в частности, у людей с врожденными или приобретенными иммунодефицитами). При этом происходят рост и размножение микроорганизмов в труднодоступных для иммунокомпетентных клеток тканях внутренних органов. В данном случае речь не идет о таких тяжелых состояниях организма, как сепсис или септикопиемия, однако и они могут быть источником возникновения острого ИЭ [2].

Наиболее частыми микроорганизмами, идентифицируемыми при ИЭ, являются *Staphylococcus spp.* (36%) и *Streptococcus spp.* (25%) [3]. Предположительно это объясняется высокой обсемененностью бактериями био-

топов вблизи часто травмируемых слизистых оболочек (например, полость рта) и высокой степени резидентного носительства при наличии большого числа факторов вирулентности. Ко всему прочему, бактерии вида *S. aureus* способны производить до 5 различных двухкомпонентных цитотоксинов, направленных на разрушение фагоцитирующих клеток организма, что позволяет защититься им от иммунного ответа на время роста [45]. Этим можно объяснить одинаково высокий процент стафилококкового ИЭ у лиц как со сниженным иммунитетом (пациенты со злокачественными опухолями или ВИЧ-инфекцией), так и без выявленной патологии иммунной системы [23].

Протезный ИЭ чаще всего возникает вследствие жизнедеятельности *Staphylococcus spp.* Это объясняется тем, что стафилококки, кроме указанных цитотоксинов, имеют большое количество факторов адгезии [46–48], которые помогают бактериям осажаться на протезах и раневых поверхностях, образованных после протезирования. Затем они начинают создавать биопленку, которая представляет собой внеклеточный полисахаридный матрикс, и секретировать экзоферменты. Одним из субстратов данного процесса является гепарин, используемый в покрытии центральных венозных катетеров для предотвращения тромбоза [49]. Образовавшаяся биопленка выступает в качестве барьера для доступа антибактериальных препаратов и может препятствовать естественной защите организма с помощью иммунокомпетентных клеток [27]. Кроме того, есть предположение, что такая биопленка является аттрактантом для бактерий других родов, вызывая тем самым эффект «снежного кома». На это указывает наличие ассоциированных со *Staphylococcus spp.* случаев ИЭ при участии других бактерий, которые практически не имеют факторов адгезии [50].

Во всемирную статистику также включены исследования, подтверждающие редкое участие бактерий НАСЕК (*Haemophilus influenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) в образовании ИЭ [36, 51–53].

В соответствии с нашими исследованиями в Кемеровской области спектр бактерий, выделенных при посевах крови, при ИЭ нативного клапана выглядит следующим образом: самым частым возбудителем является *S. aureus* (51,1%), затем *Enterococcus faecium* (8,5%). При стратификации по родам: *Staphylococcus* – 57,4% (27 из 47)¹, *Enterococcus* – 10,6% (5 из 47)², *Streptococcus* – 12,8% (6 из 47)³. Таким образом, можно сделать вывод, что не только сама структура бактериальной клетки, но и популяционные генетические особенности иммунной системы (в том числе микрофлоры) играют роль в уязвимости организма к бактериальной

ной адгезии при транзиторной бактериемии, что приводит к возникновению острой формы ИЭ.

Несмотря на то что большинство возбудителей ИЭ являются аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами, известен вклад облигатно анаэробных бактерий в формирование ИЭ. В большинстве случаев степень разрушения клапана сердца при ИЭ, вызванном анаэробными бактериями, значительно меньше, чем в случаях, ассоциированных со стрептококками, энтерококками и грамотрицательными аэробами. Однако смертность все равно остается достаточно высокой, в среднем 21–43%, и обуславливается многочисленными осложнениями, схожими с ИЭ, вызванным факультативно анаэробными бактериями: микотическими аневризмами, системными эмболиями, кардиогенным и септическим шоком.

Несмотря на это, ИЭ, вызванный некоторыми облигатными анаэробами, имеет гораздо большую вероятность летального исхода. Так, смертность при участии *Bacillus fragilis* и *Fusobacterium necrophorum* составляет 46 и 75% соответственно [54]. Высокую опасность представляют также анаэробные бактерии рода *Clostridium*, которые обладают способностью быстро расти и размножаться благодаря большому набору гликолитических ферментов (α - и β -галактозидазы, α - и β -глюкозидазы, пулуланаза, α -маннозидаза и др.), которые позволяют перерабатывать большой спектр сахаров, содержащихся в крови. К тому же аминокислоты, образовавшиеся в результате протеолиза, транспортируются в бактериальную клетку для дальнейшего синтеза белковых структур. Это имеет большое значение для *Clostridium spp.* вследствие недостатка ферментов, позволяющих синтезировать аминокислоты [54].

Анаэробную атмосферу в аэробной среде организма и тканях носителя позволяет поддерживать CO_2 , вырабатываемый анаэробными бактериями в результате окисления пирувата в ацетил-КоА [54].

Особое внимание следует уделить ИЭ, вызываемому грибами родов *Candida* и *Aspergillus* [35, 55]. В этом случае смертность чрезвычайно высока (50% [56]), а клинические проявления очень сходны с таковыми при бактериальном ИЭ. Это может затруднить диагностику и, как следствие, своевременную адекватную терапию антимикотиками. В группу риска попадают пациенты, получающие парентеральное питание, иммуносупрессивные препараты, перенесшие имплантацию или реимплантацию протезного клапана сердца либо установку венозного катетера [55].

Кроме того, некоторые исследования подтверждают наличие в анализируемых образцах тканей клапанов сердца ДНК вирусов (вирус герпеса [57], цитомегаловирус [58]) у пациентов с установленным диагнозом «эндокардит»,

¹ – Среди них *S. aureus* (24), *S. epidermidis* (1), *S. haemolyticus* (2).

² – Среди них *E. faecium* (4) и *E. faecalis* (1).

³ – Среди них *Streptococcus viridans* (3), *Streptococcus equi* (2), *Streptococcus mitis* (1).

В скобках указано число выявленных случаев.

в связи с чем целесообразно упомянуть вирусный эндокардит. Так как обнаружение вирусных клеток возможно только с помощью ПЦР, а лечение кардинально вирусного эндокардита отличается от лечения бактериального, вирусный эндокардит представляет особую опасность для пациента [57, 58].

Механизмы развития дисфункции клапанов сердца

Наиболее частым следствием ИЭ является нарушение нормального функционирования клапана сердца [11]. Структура соединительной ткани у протезного и нативного клапанов схожая: коллаген, протеогликаны, гликопротеины, металлопротеины, эластин, гликозаминогликан [59]. Одним из вариантов дезинтеграции ткани клапана при ИЭ является перфорация створок клапана с последующим разрывом [5, 6] и, как следствие, клиническое проявление – регургитация [7–9].

Предположительно в случае с ИЭ, связанным со *S. aureus* (наиболее частые случаи, как упоминалось ранее), причиной дегенеративных изменений ткани являются экзоферменты, выделяемые бактериями этого рода. Первым в данном ряду является фермент гиалуронидаза, расщепляющий гликозаминогликаны [60] – одну из составляющих ткани как нативного, так и протезного клапана. Этот же фермент встречается у *Streptococcus spp.* и *Clostridium spp.* [54, 61–63]. Другим ферментом, играющим ключевую роль в дезинтеграции соединительной ткани, является коллагеназа, расщепляющая коллаген [54, 64, 65].

Кроме того, некоторые экзоферменты позволяют бактериям разных родов избегать воздействия клеток, формирующих защитные механизмы организма, и даже разрушать их. Бактерии рода *Staphylococcus* могут продуцировать плазмокоагулазу – фермент, который связывается с протромбином и трансформирует фибриноген в фибрин, вследствие чего образуется вегетация [667]. *Streptococcus spp.* и *S. aureus* вырабатывают гемолитический фермент лейкоцидин, который разрушает лейкоциты [67, 68]. Кроме того, существенный цитолитический эффект дают ферменты стрептолизин S и стрептолизин O, синтезируемые стрептококками группы A, которые вызывают гемолиз, т. е. разрушение эритроцитов, лизис фаговых клеток и кардиомиоцитов [69, 70]. Особый интерес представляет то, что при воздействии стрептолизина O на кардиомиоциты происходят нарушение функционирования кальциевого канала и резкое повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что может иметь связь с кальцификацией [70].

Тем не менее существует бактериальный фермент, позволяющий снизить влияние плазмокоагулазы в образовании фибриновой вегетации, – стрептокиназа. Этот фермент вырабатывается β -гемолитическими стрептококками (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*) и дает фибринолитический эффект за счет протеолиза фибриногена, волокон фибрина и дру-

гих плазменных белков, в том числе факторов свертывания V и VII. Стрептокиназа обычно используется стрептококками для разрушения тромбов и проникновения в стерильные участки организма, например, в раневую поверхность. Из-за антигенной структуры фермент может инактивироваться под воздействием антител человека [71].

Более редким вариантом развития ИЭ является стеноз клапана – как нативного, так и протезного. Подвижность створок клапанов может снижаться при образовании вегетации. Однако в литературе указано, что наиболее часто это явление возникает вследствие эндокардита, вызванного грибами [72].

При ИЭ существует вероятность образования вегетации, формирование которой представляет собой многоступенчатый процесс. На первом этапе по ряду причин повреждается эндотелиальный слой эндокарда. Наиболее распространенный механизм такого повреждения – развитие турбулентного кровотока вследствие приобретенной или врожденной внутрисердечной аномалии. При этом самый уязвимый участок находится в зоне коаптации створок (место закрытия) клапана, как правило, со стороны предсердий на поверхности атриовентрикулярных клапанов или желудочковой поверхности клапанов аорты и ствола легочной артерии. Кроме того, эндокард может быть поврежден при применении внутрисосудистого катетера или образовании раневой поверхности после имплантации протеза. Для потребителей инъекционных наркотиков дополнительным повреждающим фактором могут служить механические включения, попадающие в кровотоки при применении инъекции, очищенной в недостаточной степени. Наиболее часто подобного рода повреждениям подвержен трикуспидальный клапан [12].

Повреждение эндокарда способствует тромбообразованию путем агрегации фибрина и тромбоцитов на его поверхности. Однако тромб иногда возникает и без прямой травмы. Например, к эндокардиальному тромбозу более склонны больные со злокачественными новообразованиями, ревматическими заболеваниями и пациенты с уремией [12].

Микроорганизмы, находящиеся в крови, могут либо адгезироваться непосредственно на поврежденной поверхности эндокарда, либо колонизировать тромб. Адгезивная способность бактерий основывается на характеристиках поверхности бактериальной клетки и факторах вирулентности. Адгезивные свойства бактерий связаны с количеством декстрана, содержащегося в клеточной стенке, наличием пилей, а также с белками специфических поверхностей (такими, как FimA) [73–75].

После адгезии бактерий происходит образование вегетации посредством трансформации фибриногена в фибрин, дополнительного осаждения фибрина на поверхности бактериальных клеток и пролиферации бактерий. Так как большинство из них находится под поверхностью вегетированной ткани, защищающей от фагоцитов и высо-

кой концентрации антибиотиков, а отсутствие сосудистой сети в структуре нативных створок и тканей БКС редко приводит к проникновению фагоцитарных клеток, то в структуре поврежденной ткани обнаруживаются в основном фибрин, тромбоциты и бактерии [12].

Обсуждение

Существует несколько проблем в диагностике, которым следует уделить внимание. Для исчерпывающего ответа с точки зрения оценки микробиологической диагностики стоит рассмотреть возможность образования L-форм бактерий. Как упоминалось ранее, такие бактерии можно культивировать только на специальных средах с добавлением регулирующих осмотическое давление компонентов для предотвращения гибели клеток микроорганизмов с истонченной или отсутствующей клеточной стенкой [26]. Опубликованные отчеты по обнаружению вирус-ассоциированного эндокардита также дают основания полагать, что микробиологический посев не будет информативным. В связи с этим следует рассматривать метод ПЦР как необходимый диагностический анализ, а не только как дополняющий анализ при отрицательном результате микробиологического посева. Это связано с возможностью ПЦР определять следовые количества микробных клеток, в том числе не проявляющих жизнеспособность [76, 77]. Однако стоит заметить, что ПЦР-диагностика является высокочувствительным методом, позволяющим захватывать даже случайные контаминанты из окружающей среды, вследствие чего стоит соблюдать особые требования к персоналу, помещениям и зонам проведения анализа. Еще одним следствием высокой чувствительности метода ПЦР является его способность к обнаружению в крови даже транзитной бактериемии, и вполне вероятно, что она может не соответствовать потенциально развивающемуся возбудителю ИЭ, который уже находится под фибриновым слоем или в составе биопленки на поверхности клапана сердца или эндокарда.

Современная диагностика не позволяет представить полностью развитие ИЭ. Многие исследователи и врачи, курирующие пациентов с ИЭ, полагают, что наличие вегетации является одним из необходимых критериев оценки в соответствии с системой Дьюка для постановки диагноза «подтвержденный эндокардит». Однако вегетация в текущем представлении – это осажденный фибриновый слой на клапанах сердца, эндокарде, раневых поверхностях. С точки зрения серологической оценки возбудителей, способностью осаждать фибрин посредством связи с протромбином обладает фермент плазмокоагулаза, который имеется только у *S. aureus* и некоторых других редких представителей, не связанных с развитием ИЭ [78]. Из этого следует, что образование вегетации возможно только при развитии ИЭ, ассоциированного со *S. aureus*. В связи с этим обсуждается включение лиц с отсутствующей вегетацией, но при симптоматике

клапанного порока (например, с ревматической болезнью сердца) в список пациентов с подозрением на ИЭ.

Следует уделить внимание некоторым аспектам терапии и ведения пациентов. Как указывалось ранее, развитие ИЭ связано с переходом транзитной бактериемии в постоянную и/или «незамеченную»: т.е. в случае, если иммунная система человека не дала полноценный ответ на проникновение в кровеносное русло контаминантов. Наличие ИЭ в анамнезе пациента позволяет судить о возможности повторного снижения иммунного ответа до такого уровня, при котором транзитная бактериемия даже вследствие малых хирургических вмешательств (тонзиллэктомия, колоноскопия, бронхоскопия) была потенциальной причиной рецидивирующего ИЭ. В связи с этим целесообразны анализ иммунного статуса пациента и возможное назначение иммуностимуляторов. Однако иммуностимулирующий эффект дает неоднозначные последствия у пациентов, находящихся в периоде реабилитации после имплантации протезного клапана сердца: с одной стороны, наличие большого количества случаев послеоперационного рецидивирующего ИЭ в мировой практике позволяет сделать вывод о корректности использования иммуностимулирующей терапии; с другой стороны, в этом случае существует вероятность развития эндокардита неинфекционной природы – по сути, формирования отсроченного воспалительного ответа по отношению к имплантированному протезу.

Механизм дисфункции клапана вследствие воспалительной реакции при иммунном ответе на ИЭ еще не изучен. Однако встречаются публикации, посвященные неинфекционным осложнениям при острой форме ИЭ с последующим разрывом свободной стенки миокарда, вследствие перехода воспалительного процесса в миокард [79]. В связи с этим можно сделать предположение о том, что вероятен вклад иммуновоспалительной реакции и в развитие такого дегенеративного изменения клапана, как перфорация с последующим разрывом. В пользу этого свидетельствуют исследования, подтверждающие развитие вальвулита в результате внезапного возникновения аутоиммунной реакции после перенесенной вирусной инфекции [80]. Кроме того, *S. ureus*, будучи самым частым возбудителем, продуцирует от 1 до 23 антигенных структур, которые вызывают ответную реакцию организма [81]. Таким образом, активность лейкоцитарных клеток и антител при острой форме ИЭ нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Комплексное изучение этиологии и патогенеза инфекционного эндокардита и сопряженной с ним дисфункции клапанов сердца открывает множество перспектив. Определение полного спектра возбудителей инфекционного эндокардита, способов их адгезии и факторов вирулентности позволит повысить качество диагностики

данного заболевания, разработать рациональную антибиотикотерапию и найти подход к модификации имплантируемых биологических клапанных протезов для повышения их устойчивости к возбудителям инфекции.

На возбудителей инфекционного эндокардита зачастую воздействует не вся эффективная доза антибиотика в крови, а лишь ее часть, так как вегетация и биопленка защищают микробные клетки от прямого контакта с компонентами крови. Поэтому особого внимания требует разрешение проблемы выработки антибиотикорезистентности и появления устойчивых штаммов; это особенно касается таких распространенных возбудителей больничных инфекций, как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Для более детального понимания развития дисфункции клапанов сердца следует изучить вклад иммунного ответа. Предположительно недоступность возбудителей инфекционного эндокардита для иммунокомпетентных клеток провоцирует усиленную выработку медиаторов воспаления и лейкоцитарных клеток, которые теоретически могут принимать участие в разрушении нативной и протезной тканей. И если в случае с нативным клапаном возможна естественная

регенерация ткани, то при установленном протезном клапане замещение поврежденного участка однородной тканью вызывает сомнение, поскольку ткань, используемая при изготовлении протеза, не способна к регенерации, а вклад клеток реципиента в данный процесс не изучен. Кроме того, недостаточно изучены процессы формирования дисфункции вследствие инфекционного эндокардита и вклад бактерий в деградацию ткани. Расширенный анализ структуры ткани является неотъемлемой частью исследования причин формирования дегенеративных изменений клапанов сердца.

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».

Information about the authors:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Department of Experimental and Clinical Cardiology

Rogolevich Vladislav V. – junior researcher at the Laboratory of Novel Biomaterials.

E-mail: vladv3842@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fauchier L, Pericart L, Bourguignon T, Genet T, Bisson A, Bernard A et al. Comparison of Outcome of Possible Versus Definite Infective Endocarditis Involving Prosthetic or Bioprosthetic Heart Valves. The American Journal of Cardiology. 2017;120(10):1884–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.100
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
3. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. Annals of Intensive Care. 2015;5(1). DOI: 10.1186/s13613-015-0091-7
4. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Medicine. 1996;22(7):707–10. PMID: 8844239
5. Kharwar RB, Mohanty A, Sharma A, Narain VS, Sethi R. Ruptured anterior mitral leaflet aneurysm in aortic valve infective endocarditis—evaluation by three-dimensional echocardiography. Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.). 2014;31(3):E72–76. PMID: 24749164
6. Amat-Santos IJ, Cortés C, Varela-Falcón LH. Delayed left anterior mitral leaflet perforation and infective endocarditis after transapical aortic valve implantation—Case report and systematic review: IE in TAVI Complicated with Mitral Perforation. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2017;89(5):951–4. DOI: 10.1002/ccd.26410
7. Eisen A, Shapira Y, Sagie A, Kornowski R. Infective Endocarditis in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era: Comprehensive Review of a Rare Complication. Clinical Cardiology. 2012;35(11):E1–5. DOI: 10.1002/clc.22052
8. Sousa MJ, Alves V, Cabral S, Antunes N, Pereira LS, Oliveira F et al. Mitral valve aneurysm: A serious complication of aortic valve endocarditis. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2016;35(11):621.e1–621.e5. DOI: 10.1016/j.repc.2016.02.006
9. Cortés CM, Casabé JH, Favaloro RR, Raffaelli H, Dulbecco E, Abud J et al. Acute aortic regurgitation due to infective endocarditis. Medicina. 2017;77(5):373–81. PMID: 29044013
10. Bokeria L. A., Gudkova R. G. Cardiovascular surgery-2015. Disease and congenital anomalies of circulatory system. -M.: A. N. Bakoulev SCCS; 208 s. [Russian: Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. –М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 208с]. ISBN 978-5-7982-0367-3
11. Stafford WJ, Petch J, Radford DJ. Vegetations in infective endocarditis. Clinical relevance and diagnosis by cross sectional echocardiography. British Heart Journal. 1985;53(3):310–3. PMID: 3970787
12. McDonald JR. Acute Infective Endocarditis. Infectious Disease Clinics of North America. 2009;23(3):643–64. DOI: 10.1016/j.idc.2009.04.013

13. Vinogradova T. L. Infective endocarditis: modern course. Clinician. 2011;(3):4–10. [Russian: Виноградова Т. Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. 2011;3:4–10]
14. Vucicevic Z, Jajic-Bencic I, Kruslin B, Degoricija V. Toxic shock syndrome due to group A streptococcal pharyngitis and bacteraemia in adults. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 2009;42(3):276–9. PMID: 19812863
15. Hansen GM, Nilsson M, Nielsen CH, Holmstrup P, Helqvist S, Tolker-Nielsen T et al. Absence of Bacteria on Coronary Angioplasty Balloons from Unselected Patients: Results with Use of a High Sensitivity Polymerase Chain Reaction Assay. PLOS ONE. 2015;10(12):e0145657. DOI: 10.1371/journal.pone.0145657
16. Kérourédan O, Jallon L, Perez P, Germain C, Péli J-F, Oriez D et al. Efficacy of orally administered prednisolone versus partial endodontic treatment on pain reduction in emergency care of acute irreversible pulpitis of mandibular molars: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017;18(1). DOI: 10.1186/s13063-017-1883-x
17. Bobrov V. M. Paratonsillitis: Analysis of the ENT hospital performance. Russian otorhinolaryngology. 2007;6(31):21–4. [Russian: Бобров В. М. Паратонзиллит: анализ показателей работы ЛОР-стационара. Российская отоларингология. 2007;6(31):21–4]
18. Lala V, Minter DA. Cystitis, Acute. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. PMID: 29083726.
19. Bessen DE, Carapetis JR, Beall B, Katz R, Hibble M, Currie BJ et al. Contrasting Molecular Epidemiology of Group A Streptococci Causing Tropical and Nontropical Infections of the Skin and Throat. The Journal of Infectious Diseases. 2000;182(4):1109–16. DOI: 10.1086/315842
20. Al-Osail AM, Al-Zahrani IM, Al-Abdulwahab AA, Alhajri SM, Al-Osail EM, Al-Hwiesh AK et al. Successful treatment of acute renal failure secondary to complicated infective endocarditis by peritoneal dialysis: a case report. BMC Research Notes. 2017;10(1). DOI: 10.1186/s13104-017-2773-8
21. Ndiaye MB, Diao M, Pessinaba S, Bodian M, Kane AD, Mbaye A et al. Epidemiological, clinical and ultrasonographic aspects of right-sided infective endocarditis in Senegal: 6 cases. Medecine Tropicale: Revue Du Corps De Sante Colonial. 2011;71(5):484–6. PMID: 22235623
22. Mizokami K, Gotoh M, Mitsui Y, Yoshikawa I, Uryu T, Shirahama M et al. Infective Endocarditis Presenting as Right Shoulder Pain: A Case Report. The Kurume Medical Journal. 2015;62(1.2):33–6. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS64007
23. Cecchi E, Imazio M, Tidu M, Forno D, De Rosa FG, Dal Conte I et al. Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria: Journal of Cardiovascular Medicine. 2007;8(3):169–75. DOI: 10.2459/01.JCM.0000260824.14596.86
24. Butler HM, Blakey JL. A review of bacteria in L-phase and their possible clinical significance. The Medical Journal of Australia. 1975;2(12):463–7. PMID: 1105102
25. Markova ND. L-form bacteria cohabitants in human blood: significance for health and diseases. Discovery Medicine. 2017;23(128):305–13. PMID: 28715646
26. Errington J. Cell wall-deficient, L-form bacteria in the 21st century: a personal perspective. Biochemical Society Transactions. 2017;45(2):287–95. DOI: 10.1042/BST20160435
27. Perrotta S, Zubrytska Y. Valve selection in aortic valve endocarditis. Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016;3:203–9. DOI: 10.5114/kitp.2016.62605
28. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. Clinical Infectious Diseases. 2000;30(4):633–8. DOI: 10.1086/313753
29. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods M-C. Abscess in infective endocarditis: The value of transesophageal echocardiography and outcome. American Heart Journal. 2007;154(5):923–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.028
30. Vieira MLC. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart. 2004;90(9):1020–4. DOI: 10.1136/hrt.2003.025585
31. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C et al. Contribution of Systematic Serological Testing in Diagnosis of Infective Endocarditis. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43(10):5238–42. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5238-5242.2005
32. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology. 2012;39(3):213–28. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x
33. Paluszkievicz L, Börgermann J, Płońska-Gościński E, Gummert J. Infekcyjne zapalenie wsierdza wywołane Streptococcus agalactiae. Kardiologia Polska. 2013;71(10):1096–1096. DOI: 10.5603/KP.2013.0273
34. Yoo YP, Kang K-W, Yoon HS, Yoo S, Lee M-S. Infective Endocarditis Caused by Neisseria elongata on a Native Tricuspid Valve and Confirmed by DNA Sequencing. Texas Heart Institute Journal. 2014;41(2):227–30. DOI: 10.14503/THIJ-13-3153
35. Ganesan V, Ponnusamy SS, Sundaramurthy R. Fungal endocarditis in paediatrics: a review of 192 cases (1971–2016). Cardiology in the Young. 2017;27(08):1481–7. DOI: 10.1017/S1047951117000506
36. Brook I. Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. Archives of Cardiovascular Diseases. 2008;101(10):665–76. DOI: 10.1016/j.acvd.2008.08.008
37. Marcon J, Stief CG, Magistro G. Harnwegsinfektionen: Was ist gesucht in der Therapie? Der Internist. 2017;58(12):1242–9. DOI: 10.1007/s00108-017-0340-y
38. Notario R, Borda N, Gambandé T. Prosthetic valve endocarditis caused by Corynebacterium urealyticum. Medicina. 1996;56(1):57–8. PMID: 8734934
39. Ramos Tuarez FJ, Bhimji SS. Abscess, Cardiac. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. –2018.
40. Lister JL, Horswill AR. Staphylococcus aureus biofilms: recent developments in biofilm dispersal. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2014;4. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00178
41. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G et al. Severe Streptococcus pyogenes Infections, United Kingdom, 2003–2004. Emerging Infectious Diseases. 2008;14(2):202–9. DOI: 10.3201/eid1402.070888
42. Siljander T, Lyytikäinen O, Vähäkuopus S, Snellman M, Jalava J, Vuopio J. Epidemiology, outcome and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2010;29(10):1229–35. DOI: 10.1007/s10096-010-0989-9
43. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective Endocarditis in the U.S., 1998–2009: A Nationwide Study. PLoS ONE. 2013;8(3):e60033. DOI: 10.1371/journal.pone.0060033
44. Inoue K, Hagiwara A, Kimura A, Ohmagari N. A complication of meningitis and infective endocarditis due to Streptococcus pyogenes. BMJ Case Reports. 2017;bcr-2017-220847. DOI: 10.1136/bcr-2017-220847
45. Badarau A, Trstenjak N, Nagy E. Structure and Function of the Two-Component Cytotoxins of Staphylococcus aureus – Learnings for Designing Novel Therapeutics. Singapore: Springer Singapore, 2017. –P. 15–25. ISBN: 978-981-10-6921-5
46. Madani A, Garakani K, Mofrad MRK. Molecular mechanics of Staphylococcus aureus adhesin, CNA, and the inhibition of bacterial adhesion by stretching collagen. PLOS ONE. 2017;12(6):e0179601. DOI: 10.1371/journal.pone.0179601
47. Burian M, Rautenberg M, Kohler T, Fritz M, Krismer B, Unger C et al. Temporal Expression of Adhesion Factors and Activity of Global Regulators during Establishment of Staphylococcus aureus Nasal Colonization. The Journal of Infectious Diseases. 2010;201(9):1414–21. DOI: 10.1086/651619
48. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. The Lancet. Infectious Diseases. 2002;2(11):677–85. PMID: 12409048

49. Mishra S, Horswill AR. Heparin Mimics Extracellular DNA in Binding to Cell Surface-Localized Proteins and Promoting *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *mSphere*. 2017;2(3). DOI: 10.1128/mSphere.00135-17
50. Trifunovic D, Vujisic-Tesic B, Obrenovic-Kircanski B, Ivanovic B, Kalimanovska-Ostic D, Petrovic M et al. The relationship between causative microorganisms and cardiac lesions caused by infective endocarditis: New perspectives from the contemporary cohort of patients. *Journal of Cardiology*. 2018;71(3):291–8. DOI: 10.1016/j.jcc.2017.08.010
51. Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, Kanj SS. HACEK endocarditis: a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016;14(6):539–45. DOI: 10.1080/14787210.2016.1184085
52. Moral Cuesta D, Rodríguez-Sánchez I, Fernández de Bobadilla J. Absceso anular en la endocarditis por microorganismo del grupo HACEK. *Medicina Clínica*. 2017;149(2):91–2. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.02.010
53. Choi HN, Park K-H, Park S, Kim J-M, Kang HJ, Park JH et al. Prosthetic Valve Endocarditis caused by HACEK Organisms: a Case Report and Systematic Review of the Literature. *Infection & Chemotherapy*. 2017;49(4):282. DOI: 10.3947/ic.2017.49.4.282
54. Shimizu T, Ohtani K, Hirakawa H, Ohshima K, Yamashita A, Shiba T et al. Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(2):996–1001. DOI: 10.1073/pnas.022493799
55. Yuan S-M. Fungal Endocarditis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016; DOI: 10.5935/1678-9741.20160026
56. Badiie P, Amirghofran AA, Ghazi Nour M, Shafa M, Nemati MH. Incidence and outcome of documented fungal endocarditis. *International Cardiovascular Research Journal*. 2014;8(4):152–5. PMID: 25614858
57. Zhirekhina O.V., Chukhlovina A.V., Sysoev K.A., Gritsenko V.V., Totolyan A.A. Detection of Infectious Agents in Heart Valves During Endocarditis Using PCR Technique. *Microbiology, epidemiology and immunobiology journal*. 2008;(4):96–7. [Russian: Жирехина О.В., Чухловина А.В., Сысоев К.А., Гриценко В.В., Тотолян А.А. Выявление инфекционных агентов в сердечных клапанах при эндокардите методом ПЦР. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;4:96–7]
58. Stear TJ, Shersher D, Kim GJ, Smego DR. Valvular Cytomegalovirus Endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(2):e105–7. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.01.074
59. Mendoza-Novelo B, Valerio J. Decellularization, Stabilization and Functionalization of Collagenous Tissues Used as Cardiovascular Biomaterials. In *Biomaterials – Physics and Chemistry*. – InTech, 2011. – P.159-182. ISBN: 978-953-307-418-4
60. Ibberson CB, Parlet CP, Kwiecinski J, Crosby HA, Meyerholz DK, Horswill AR. Hyaluronan Modulation Impacts *Staphylococcus aureus* Biofilm Infection. *Infection and Immunity*. 2016;84(6):1917–29. DOI: 10.1128/IAI.01418-15
61. Hynes WL, Dixon AR, Walton SL, Aridgides LJ. The extracellular hyaluronidase gene (*hylA*) of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Microbiology Letters*. 2000;184(1):109–12. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb08999.x
62. Maneerat K, Yongkiettrakul S, Kramomtong I, Tongtawe P, Tapchaisri P, Luangsuk P et al. Virulence Genes and Genetic Diversity of *Streptococcus suis* Serotype 2 Isolates from Thailand. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2013;60:69–79. DOI: 10.1111/tbed.12157
63. Pecharki D, Petersen FC, Scheie AA. Role of hyaluronidase in *Streptococcus intermedius* biofilm. *Microbiology*. 2008;154(3):932–8. DOI: 10.1099/mic.0.2007/012393-0
64. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*. 2014;17:32–7. DOI: 10.1016/j.mib.2013.11.004
65. Arciola CR. Host defense against implant infection: the ambivalent role of phagocytosis. *The International Journal of Artificial Organs*. 2010;33(9):565–7. PMID: 20963722
66. Malachowa N, Kobayashi SD, Porter AR, Braughton KR, Scott DP, Gardner DJ et al. Contribution of *Staphylococcus aureus* Coagulases and Clumping Factor A to Abscess Formation in a Rabbit Model of Skin and Soft Tissue Infection. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0158293. DOI: 10.1371/journal.pone.0158293
67. Czarnetzky EJ, Morgan IM, Mudd S. A stable hemolysin-leucocidin and its crystal-line derivative isolated from beta hemolytic streptococci. *The Journal of Experimental Medicine*. 1938;67(4):643–57. PMID: 19870745
68. Thapaliya D, O'Brien AM, Wardyn SE, Smith TC. Epidemiology of necrotizing infection caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* at an Iowa hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2015;8(6):634–41. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.06.003
69. Flaherty RA, Puricelli JM, Higashi DL, Park CJ, Lee SW. Streptolysin S Promotes Programmed Cell Death and Enhances Inflammatory Signaling in Epithelial Keratinocytes during Group A Streptococcus Infection. *Infection and Immunity*. 2015;83(10):4118–33. DOI: 10.1128/IAI.00611-15
70. Bolz DD, Li Z, McIndoo ER, Tweten RK, Bryant AE, Stevens DL. Cardiac Myocyte Dysfunction Induced by Streptolysin O Is Membrane Pore and Calcium Dependent: Shock. 2015;43(2):178–84. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000266
71. Cook SM, Skora A, Gillen CM, Walker MJ, McArthur JD. Streptokinase variants from *Streptococcus pyogenes* isolates display altered plasminogen activation characteristics – implications for pathogenesis: Streptokinase variation affects pathogenesis. *Molecular Microbiology*. 2012;86(5):1052–62. DOI: 10.1111/mmi.12037
72. Hart MA, Shroff GR. Infective endocarditis causing mitral valve stenosis – a rare but deadly complication: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11(1). DOI: 10.1186/s13256-017-1197-3
73. Herzberg MC. Platelet-streptococcal interactions in endocarditis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists*. 1996;7(3):222–36. PMID: 8909879
74. Burnette-Curley D, Wells V, Viscount H, Munro CL, Fenno JC, Fives-Taylor P et al. Fima, a major virulence factor associated with *Streptococcus parasanguis* endocarditis. *Infection and Immunity*. 1995;63(12):4669–74. PMID: 7591121
75. Chung PY, Toh YS. Anti-biofilm agents: recent breakthrough against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Pathogens and Disease*. 2014;70(3):231–9. DOI: 10.1111/2049-632X.12141
76. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014;44(4):290–4. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003
77. Boujelben I, Gdoura R, Hammami A. A broad-range PCR technique for the diagnosis of infective endocarditis. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(3):534–43. DOI: 10.1016/j.bjm.2017.03.019
78. Bayliss BG, Hall ER. Plasma coagulation by organisms other than *staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. 1965;89:101–5. PMID: 14255647
79. Zambon E, Abate E, Gatti G, Pinamonti B, Bussani R, Pappalardo A et al. Immunologic response and myocardial free wall rupture in infective endocarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18(10):800–2. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000000
80. Myers JM, Fairweather D, Huber SA, Cunningham MW. Auto-immune Myocarditis, Valvulitis, and Cardiomyopathy. *Current Protocols in Immunology*. 2013;101(1):15.14.1-15.14.51. DOI: 10.1002/0471142735.im1514s101
81. Goldmann O, Medina E. *Staphylococcus aureus* strategies to evade the host acquired immune response. *International Journal of Medical Microbiology*. 2018;308(6):625–30. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.09.013

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)