

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-24-35

УДК 616.126-002-022.6-07

EDN: LDUSQI



И.В. Ракитская¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Е.Ю. Пономарева³,
С.О. Куликова¹

¹— ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
Донецк, Донецкая Народная Республика

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака»,
Донецк, Донецкая Народная Республика

³— ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,
Саратов, Россия

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

I.V. Rakitskaya¹, G.G. Taradin^{*1,2}, E.Yu. Ponomareva³,
S.O. Kulikova¹

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk
National Medical University», Donetsk, Donetsk People's Republic

²— State Institution «Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak»,
Donetsk, Donetsk People's Republic

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

Etiological Structure of Infective Endocarditis in Certain Categories of Patients (Literature Review)

Резюме

В обзоре представлена информация о наиболее частых возбудителях инфекционного эндокардита (ИЭ) среди отдельных категорий пациентов. Основываясь на анализе современных отечественных и зарубежных источников, посвященных изучению ИЭ, в статье описываются условия, предрасполагающие к доминированию тех или иных микроорганизмов у потребителей инъекционных наркотиков, ВИЧ-инфицированных пациентов, пациентов на гемодиализе, с клапанными протезами, пациентов с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, пожилых пациентов и у беременных.

Рассматривается распределение как типичных для ИЭ (стафилококки, стрептококки, энтерококки), так и редких микроорганизмов, а также полимикробного эндокардита в перечисленных группах. Обсуждаются возможные причины преобладания метициллин-чувствительных или метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* у разных категорий пациентов с ИЭ, развития заболевания, инициированного редкими для него формами микробных агентов у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенности микробной флоры в зависимости от сроков развития клапанной инфекции после протезирования. Несмотря на представления о преобладании того или иного микроорганизма как возбудителя ИЭ в конкретной клинической ситуации, при оказании помощи таким пациентам следует стремиться к точной верификации этиологического фактора для выбора эффективной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, этиология, внутривенные наркоманы, ВИЧ-инфицированные, пожилые, беременность, сахарный диабет, злокачественные опухоли, гемодиализ, инфекция протезированных клапанов

*Контакты: Тарадин Геннадий Геннадьевич, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 08.06.2022 г.

Принята к публикации 25.07.2022 г.

Для цитирования: Ракитская И.В., Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю. и др. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 24-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-24-35. EDN: LDUSQI

Abstract

The review contains information about the most common pathogens of infective endocarditis (IE) in certain categories of patients. Basing on analysis of current national and foreign sources concerning IE study there are description of conditions favoring to dominance of various microorganisms in intravenous drug users, HIV-infected patients, patients on hemodialysis, with valve prostheses, diabetes mellitus and malignant neoplasm patients, elderly patients, and pregnant women.

Distribution of both as typical for IE (*staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*) and rare microorganisms as well polymicrobial endocarditis in mentioned above groups is considered. There is discussion about possible reasons of prevalence of methicillin-sensitive or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* species in different IE patient categories, disease development initiated by rare forms of microbial agents in immunosuppressive patients, microbial flora features depending on terms valvular infection after valve prosthetics. Despite on consideration about predominance of one or another microorganism as an etiologic agent of IE in given clinical situation, during medical help providing it should strive for precise verification of an etiologic factor for choice of effective antibacterial treatment.

Key words: *infective endocarditis, etiology, intravenous drug users, HIV-infected, elderly, pregnancy, diabetes mellitus, malignant tumors, hemodialysis, prosthetic valve infection*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.06.2022

Accepted for publication on 25.07.2022

For citation: Rakitskaya I.V., Taradin G.G., Ponomareva E.Yu. et al. Etiological Structure of Infective Endocarditis in Certain Categories of Patients (Literature Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 24-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-24-35. EDN: LDUSQI

АРВТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГД — гемодиализ, ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЭПК — инфекционный эндокардит протезированного клапана, ПИН — потребитель инъекционных наркотиков, СД — сахарный диабет

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является относительно редким (частота в общей популяции варьирует в диапазоне от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения) и, в то же время, достаточно тяжелым заболеванием с сохраняющимся высоким уровнем госпитальной (6,9–20 %) и годичной (до 40 %) летальности [1]. Среди основных причин неблагоприятного исхода выделяют тяжелую клапанную дисфункцию, тромбоэмболические осложнения, сепсис и полиорганную недостаточность. Течение ИЭ в каждом конкретном случае зависит от нескольких факторов: особенностей возбудителя заболевания, фоновой и сопутствующей патологии, наличия иммунодефицитных состояний и, вероятно, генетической предрасположенности у отдельных пациентов [1, 2]. Очевидно, свойства микроорганизма-возбудителя (разнообразие факторов патогенности и вирулентности, массивность и путь проникновения в кровоток, устойчивость к антибиотикам) в значительной степени определяют тот или иной клинический сценарий ИЭ, а борьба с инфекционным агентом, т.е. рациональная антибактериальная терапия, остается основным направлением лечения заболевания и в XXI столетии. Установление этиологического фактора по результатам

бактериологического, реже — серологического исследования крови является «большим» диагностическим критерием ИЭ, определенным в международных согласительных документах [3, 4]. Однако в реальной клинической практике нередко приходится начинать антибактериальную терапию ИЭ в эмпирическом режиме (до получения результатов посева крови или при негативной гемокультуре) [5, 6], ориентируясь на наиболее вероятного в конкретном случае возбудителя. В таких ситуациях максимально верное предположение вероятного этиологического фактора, основанное на оценке анамнестических данных и клинической ситуации, может существенно помочь в выборе оптимального режима эмпирической антибактериальной терапии, следовательно, положительно сказаться на исходе заболевания [7].

Этиология ИЭ с момента первого проведенного бактериологического исследования в конце XIX века за период изучения претерпела определенные изменения [8]. Так, стрептококки, будучи явными «лидерами» инфекционного процесса при ИЭ в конце XIX — начале XX столетия, уступили место стафилококкам [9]. Однако и сегодня ИЭ остается преимущественно грамположительной инфекцией с ведущей этиологической

ролью стафилококков, стрептококков и энтерококков [2]. Изменения в этиологической структуре ИЭ связывают с увеличением числа инвазивных диагностических и лечебных процедур: кардиохирургических операций, имплантаций кардиостимуляторов, гемодиализа, а также с внутривенным введением лекарственных препаратов и наркотиков [2].

Пациенты с сахарным диабетом (СД), инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), принимающие препараты, подавляющие иммунитет (например, в случаях аутоиммунных, злокачественных заболеваний, трансплантации органов и др.) относятся к группе максимального общего (некардиального) риска ИЭ. В обзоре приведена современная информация, касающаяся наиболее вероятных возбудителей заболевания у отдельных категорий пациентов, в частности, у пациентов, принимающих внутривенные наркотики, ВИЧ-инфицированных, пациентов, находящихся на гемодиализе, пациентов с СД, злокачественными новообразованиями, а также у беременных и пожилых.

Роль микробиологического исследования в диагностике инфекционного эндокардита

С 2000г. диагностика ИЭ базируется на использовании модифицированных критериев диагностики Дьюка (разработанные в Университете Дьюка, г.Дарем, США), которые были дополнены обнаружением в гемокультуре *S. aureus*, независимо от пути инфицирования, бактериологическими и/или серологическими доказательствами *Coxiella burnetii* и данными трансэзофагеальной эхокардиографии (Табл. 1) [3].

Положительная культура крови является одним из двух больших диагностических критериев ИЭ, в связи с чем, определение возбудителя является важнейшим этапом диагностики заболевания и надежным ориентиром выбора оптимального антибактериального препарата. Посев крови позволяет выявить возбудитель и провести тест на его чувствительность к антибиотикам.

Отсутствие роста культуры при рутинном микробиологическом исследовании позволяет предположить в качестве этиологического фактора возбудителей, редко ассоциирующихся с эндокардитом. Например, нетоксигенные, экстрацеллюлярные бактерии, требующие сложные питательные условия для роста в лаборатории, а также грибковую флору или внутриклеточных возбудителей (в частности, *Coxiella burnetii*, *Chlamidia*, *Tropheryma whippelii*), определить которых невозможно в обычной клинической практике [10].

С целью выявления указанных микроорганизмов рекомендуется углубленное бактериологическое исследование, включая посев крови на шоколадный агар, серологические, иммунологические, иммуногистохимические методы. Неоспоримую важность имеют результаты полимеразной цепной реакции при исследовании крови и резецированного при оперативных вмешательствах материала тканей клапанов или эмболических фрагментов [11].

Этиология и особенности патогенеза инфекционного эндокардита в общей популяции

Среди возбудителей ИЭ преобладает кокковая флора: стафилококки и стрептококки ответственны за 70-80 % случаев [12]. *S. aureus* остается доминирующим патогеном, вызывающим ИЭ в 25-30 % случаев, при этом доля коагулазонегативных стафилококков составляет 8-11 % [12]. Стрептококки, в основном группы *Viridans*, вызывают заболевание примерно в 30 % случаев. Грамотрицательные микроорганизмы, включая представителей группы HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и подвиды *Kingella*), являются возбудителями ИЭ в 3-5 % случаев, и намного реже — не-HACEK патогены, такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* и др. [10].

Грибковая флора редко выступает в роли этиологического фактора ИЭ (до 2 %) и выявляется преимущественно у иммуносупрессивных пациентов [5].

Согласно современным представлениям, формирование микробной вегетации начинается с попадания бактерии в системный кровоток из полости рта, гастроинтестинального или урогенитального тракта, либо через кожу (микротравмы, гнойничковые инфекции), венозные катетеры или после инвазивных диагностических или хирургических манипуляций. Бактериемия, являясь первым этапом в событиях патогенеза, инициирует последующие, а именно — адгезии и колонизации [13]. Во время второго этапа — адгезии — бактерии (особенно грамположительные) с помощью поверхностных адгезинов прикрепляются к аномальному или поврежденному эндотелию [13]. Эти специализированные белки являются связующим звеном бактериальной адгезии с белками внеклеточного матрикса хозяина, чему способствуют тромбоцитарные микротромбы и фибрин. Наконец, бактериальная адгезия способствует росту колоний микроорганизмов, при котором бактериальное размножение происходит параллельно с миграцией лейкоцитов, инфильтрацией, воспалением, приводящими в итоге к образованию зрелой вегетации [14]. Защиту от иммунного ответа хозяина обеспечивает биоплёнка, которую способны продуцировать большинство микроорганизмов, вызывающих ИЭ. Этот защитный механизм позволяет бактериальному скоплению проникать в экстрацеллюлярный слизеподобный матрикс с дистанционными межмикробными взаимодействиями и синхронизированной экспрессией генов, ускоряющей образование и созревание вегетации [14].

Инфекционный эндокардит у лиц, применяющих внутривенные наркотики

Проблема незаконного использования наркотиков в современном мире не утрачивает своей актуальности. В международном отчете [15] сообщается, что в 2019г.

Таблица 1. Модифицированные критерии Дюка с дополнениями ESC 2015г. [4].

Большие критерии
Положительная культура крови для ИЭ a. Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: - Viridans streptococci, Streptococcus gallolyticus (bovis), т, Staphylococcus aureus или - внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции или b. Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из постоянно положительной культуры крови: - две и более положительные культуры из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или - все три или большая часть 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученных с интервалом в 1 ч и более) или c. Единичная положительная культура крови на Coxiella burnetii или титр антител IgG 1 фазы > 1:800
Методы визуализации позитивные для ИЭ a. Позитивная эхокардиограмма для ИЭ: - вегетация - абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула - перфорация или аневризма клапана - новая частичная несостоятельность протезированного клапана. b. Аномальная активность вокруг места имплантации искусственного клапана, обнаруженная с помощью ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ (только если протез был установлен более трех месяцев назад) или с помощью радиоактивно меченых лейкоцитов при выполнении ОФЭКТ/КТ. c. Выраженное паравальвулярное поражение, определяемое с помощью КТ.
Малые критерии
1. Предрасположенность, такие как предшествующее состояние сердца или инъекционное применение наркотиков. 2. Лихорадка, определяемая как температура выше 38°C. 3. Сосудистые явления (включая диагностированные только с помощью методов визуализации): массивные артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, инфекционные (микотические) аневризмы, внутрисердечные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джейнуэя. 4. Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор. 5. Микробиологические признаки: положительная культура крови, не соответствующая большому критерию, отмеченному выше, или серологические признаки активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ.
Диагноз ИЭ считается окончательным при наличии: 2 больших критериев или 1 большого и 3 малых критериев или 5 малых критериев Диагноз ИЭ считается возможным при наличии: 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев

Примечания: курсивом выделены дополнения European Society of Cardiology [4]
¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза; HACEK — Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; ИЭ — инфекционный эндокардит; КТ — компьютерная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

в общей сложности 275 млн человек употребляли запрещенные наркотики, что на 22 % больше показателя 2010г. Количество людей, использующих наркотики инъекционно, составляет более 11,0 млн (диапазон от 8,9 до 14,2 млн) [15]. Наиболее серьезными бактериальными осложнениями у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) являются эндоваскулярные инфекции, в том числе ИЭ, частота которого у этой категории пациентов составляет 8-37,8 % от общего числа случаев заболевания [16].

Table 1. Modified Duke criteria with 2015 ESC additions [4].

Major criteria
Blood culture positive for IE a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: - Viridans streptococci, Streptococcus bovis, HACEK group, Staphylococcus aureus or - community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus or b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows: - at least 2 positive cultures of blood samples drawn 12 h apart or - all of 3 or a majority of >4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart) or c. Single positive blood culture for Coxiella burnetii or antiphase I IgG antibody titer 11 : 800
Imaging methods are positive for IE a. Echocardiogram positive for IE - vegetation - abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula - perforation or valve aneurysm - new partial dehiscence of prosthetic valve. b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by 18F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.
Minor criteria
1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use. 2. Fever as temperature >38°C. 3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions. 4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor. 5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.
The diagnosis of IE is considered definitive if: 2 major criteria or 1 major criterion and 3 minor criteria or 5 minor criteria The diagnosis of IE is considered possible in the presence of: 1 major criterion and 1 minor criterion or 3 minor criteria

Note: additions of the European Society of Cardiology are in italics [4]
¹⁸F-FDG — fluorodeoxyglucose; HACEK — Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; IE — infective endocarditis; CT — computed tomography; SPECT — single photon emission computerized tomography; PET — positron emission tomography

Условиями развития бактериемии у ПИН являются инфекции кожи и мягких тканей, применение слюны в качестве растворителя наркотического вещества, выполнение инъекций в нестерильных условиях, повторное использование приспособлений для приготовления вводимых препаратов [17]. ПИН находятся в группе риска развития ИЭ в связи с нередкими сопутствующими заболеваниями, оказывающими иммуносупрессивное воздействие (ВИЧ-инфекция, гепатит С). Перечисленные особенности таких пациентов объясняют высокую

заболеваемость ИЭ, которая почти в 20 раз выше, чем у населения в целом (от 1,5 до 3,3 случаев на 1000 ПИН в год) [16].

ИЭ ПИН имеет определенные отличия от ИЭ общей популяции пациентов. Заболевание чаще встречается среди молодых пациентов [18], известно преобладание поражения правых отделов сердца (до 76-90 % случаев) с развитием тяжелых осложнений — сепсиса, сердечной недостаточности (СН), эмболий [19]. Кроме того описаны случаи ИЭ среди инъекционных наркоманов, протекающие атипично, без лихорадки [20].

Подобно ИЭ в общей популяции, *S. aureus* является микроорганизмом, наиболее часто вызывающим ИЭ у ПИН (до 77,2% случаев ИЭ у потребителей наркотиков против 39,6% среди пациентов общей популяции) [8, 21, 22]. Это связано с более высоким уровнем колонизации кожи *S. aureus* (вероятно, из-за частого нарушения её целостности) у ПИН по сравнению с лицами, использующими наркотики только перорально. Нарушение кожного барьера иглой обеспечивает прямое попадание микроорганизмов в кровоток. В работах, посвященных анализу заболевания у ПИН, опубликованных в последние годы, прослеживается преобладание метициллин-чувствительного штамма *S. aureus* над метициллин-резистентным [18, 21-23]. W. Lorson et al. (2019) подчеркивают этиологическое значение метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и *Pseudomonas* в развитии ИЭ у ПИН и необходимость применения антибиотиков с активностью в отношении этих возбудителей [22].

Стрептококки также могут выступать в роли этиологического фактора ИЭ у ПИН. Частота выявления представителей группы стрептококков (группа *Viridans*, энтерококки, другие стрептококки) в проанализированных работах колебалась от 2 до 20 % (Рис. 1) [18, 21-24].

Streptococcus pyogenes или *Streptococcus* группы А ранее считались достаточно редкими возбудителями ИЭ как в общей популяции, так и у ПИН. Однако в сообщении M. Rebecchi et al. (2021) отмечен рост случаев ИЭ, вызванных *S. pyogenes* или *S.* группы А, причем из 18 пациентов с ИЭ указанной этиологии, 16 (89 %) -принимали инъекционные наркотики[25].

Помимо стафилококков и стрептококков, ИЭ у ПИН может быть вызван редкими возбудителями с более высокой частотой обнаружения псевдомонадных, грибковых штаммов и полимикробных комбинаций [26].

Полимикробный эндокардит встречается редко, но характеризуется высокой летальностью, особенно в случаях присутствия в составе комбинации микроорганизмов разновидности семейства *Candida* [26]. Чаще встречается комбинация *S. aureus* и *S. pneumoniae*, вторым по частоте встречаемости описывают сочетание *S. aureus* и синегнойной палочки [22]. Полимикробный эндокардит описан именно у ПИН и нередко протекает с поражением нескольких клапанов сердца [26]. Лечение таких пациентов сопряжено со значительными сложностями, обусловленными, в первую очередь, резистентностью к обычно применяемым комбинациям

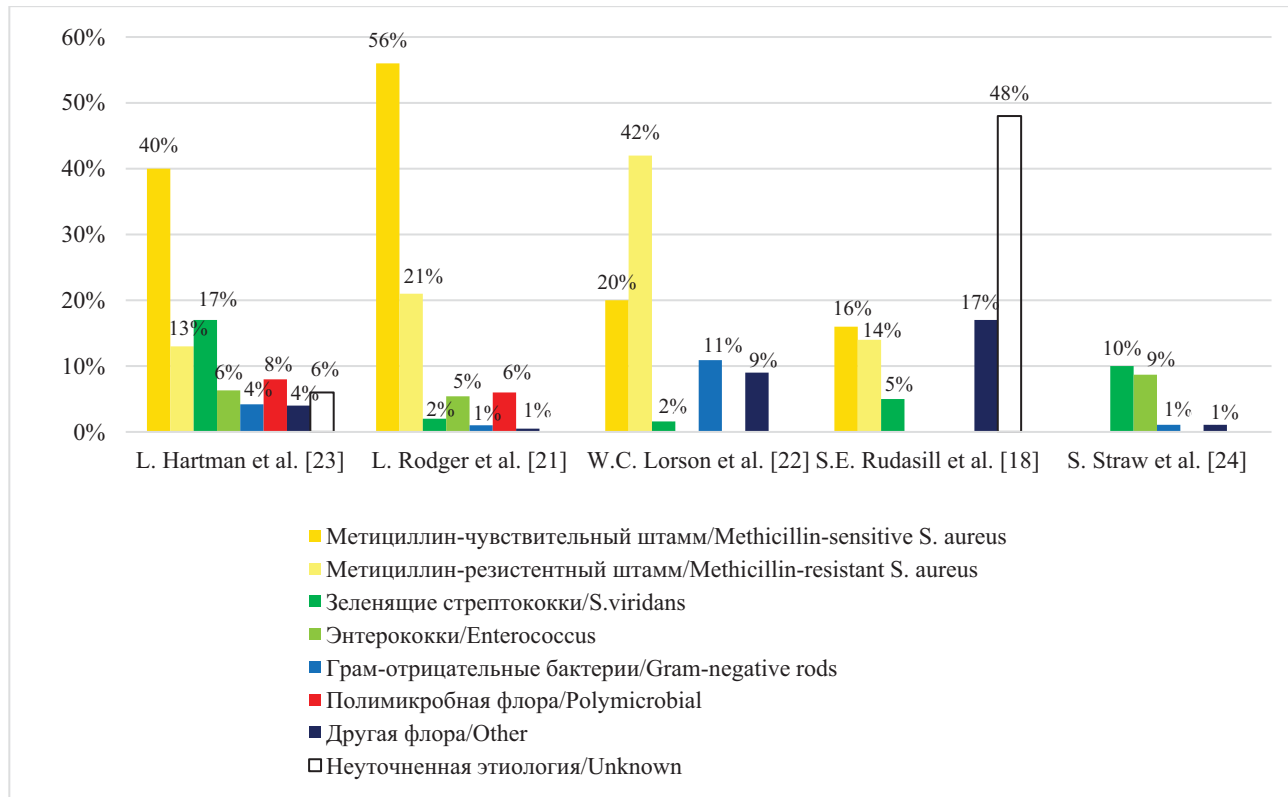


Рисунок 1. Этиологическая структура инфекционного эндокардита у людей, принимающих внутривенные наркотики

Picture 1. The etiological structure of infective endocarditis in injection drug users

антибактериальных препаратов. Только сочетание длительного внутривенного введения антибиотиков в комбинации с противогрибковыми препаратами, а при необходимости — своевременное хирургическое лечение, увеличивают шансы на благоприятный исход заболевания [26].

Использование слюны в качестве растворителя при внутривенных инъекциях наркотиков может вызывать при ИЭ ПИН культивирование классически непатогенных организмов, таких как *Haemophilus parainfluenzae*, *Eikenella corrodens* и *Streptococcus miller* [16, 17].

Очевидно, что при поражении правых отделов сердца и имеющихся сведениях или подозрении на возможность внутривенного введения наркотиков, либо наличии установленного венозного катетера, первоначальный выбор эмпирической антимикробной терапии предусматривает воздействие на *S. aureus*.

Этиология инфекционного эндокардита на фоне ВИЧ-инфекции

При анализе этиологического аспекта ИЭ у этой категории пациентов следует учитывать как фактор внутривенного употребления наркотиков, так и состояние иммунной системы, в том числе наличие/отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ). ИЭ у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречается нечасто [4], преимущественно у ПИН [27]. Поэтому преобладающим этиологическим фактором у этого контингента пациентов являются стафилококки [4]. Определенная этиологическая роль в возникновении ИЭ на фоне иммуносупрессии принадлежит и патогенным дрожжевым грибам (особенно при использовании внутривенного введения героина, растворенного в лимонном соке), и грамотрицательной флоре [4, 22]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, особенно при отсутствии АРВТ, возрастает этиологическое значение других микроорганизмов, не являющихся актуальными возбудителями ИЭ у пациентов без иммуносупрессии. Например, описаны случаи сальмонеллезного ИЭ в поздних стадиях ВИЧ/СПИДа при отсутствии АРВТ у пациентов с диареей, вызванной одновременным поражением кишечника цитомегаловирусами [28]. Энтерококковый ИЭ у пациентов, не являющихся ПИН, в поздней стадии ВИЧ-инфекции также объясняется тяжелым поражением кишечника [28]. Вероятность энтерококкового генеза ИЭ возрастает у пациентов с ВИЧ-инфекцией и при использовании частых повторных курсов антибиотиков для профилактики и лечения разнообразных инфекций, что подавляет рост других микроорганизмов [8, 28]. Менее распространенными или редкими этиологическими факторами являются *Pseudomonas spp*, *Xanthomonas maltophilia*, *Neisseria spp*, *Corynebacterium spp*, коагулазонегативные стафилококки, *Erysipelothrix* зрелые, *Gemella morbillorum*, *Citrobacter spp*, *Haemophilus spp* и *Eikenella corrodens* [22]. Наконец, примерно в 5 % случаев регистрируется ИЭ, вызванный полимикробной инфекцией [28].

Инфекционный эндокардит у пациентов на гемодиализе

Все пациенты, получающие заместительную почечную терапию, подвержены риску инфекций, в том числе ИЭ. Предрасполагающими условиями являются особенности проведения того или иного метода: гемодиализ (ГД) требует повторного доступа к сосудистой системе через внутривенный катетер или постоянную артериовенозную фистулу, приводящие к частым эпизодам бактериемии, перитонеальный диализ — размещения диализного катетера в брюшной полости, а трансплантация почки предполагает пожизненную иммуносупрессивную терапию. Еще одним фактором риска развития ИЭ служит кальцификация клапанов сердца у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [29], обусловленная нарушениями фосфорно-кальциевого обмена на фоне вторичного гиперпаратиреоза и хронического воспаления.

Источником бактериемии, нередко наблюдающейся среди пациентов, находящихся на системном ГД (более чем в 70 % случаях при центральном катетере) [30], могут являться как эндогенные (условно-патогенная флора кожных покровов), так и экзогенные очаги инфекции (руки медицинского персонала, оборудование).

Условно-патогенная микрофлора кожных покровов и *S. aureus* является основной причиной бактериемии, связанной с сосудистым доступом, у пациентов, длительно получающих ГД (до 75 % случаев) [30, 31]. Другими бактериями, вызывающими ИЭ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, являются коагулазонегативные стафилококки, группы *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa* [30, 31].

В последние годы у пациентов на ГД увеличилась частота метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, и по данным разных авторов этот показатель достигает 40 % случаев ИЭ [31]. Представители *Candida* встречаются крайне редко. Вместе с тем, отмечается относительно высокая частота отрицательных посевов крови, что чаще всего связывают с предшествующим применением антибактериальных препаратов, значительно осложняющим лечение пациентов в дальнейшем [32].

В работе Н. Jeon et al. (2020), изучалась взаимосвязь варианта сосудистого доступа (временный/катетер или постоянный доступ) и пути заражения у пациентов, проходящих процедуру ГД, госпитализированных с диагнозом ИЭ (96 человек) [33]. Из них 57 имели постоянный катетер для диализа. В большинстве случаев (82 %) место доступа для диализа было определено как основной источник инфекции. Наиболее частым возбудителем эндокардита как в группе катетерного диализного доступа, так и в группе постоянного диализного доступа был метициллин-чувствительный *S. aureus*, на долю которого приходилось более трети случаев заболевания. В группе катетерного диализа отмечено больше случаев энтерококкового эндокардита по сравнению с группой пациентов постоянного

доступа (27 % vs 8 %, $p = 0,03$). Всего было зарегистрировано 4 случая ИЭ, вызванного энтерококками, резистентными к ванкомицину.

Инфекционный эндокардит нативных клапанов у пациентов с сахарным диабетом

Необходимость изучения особенностей ИЭ у пациентов с СД продиктована в первую очередь значительным количеством таких пациентов и динамикой увеличения распространенности СД во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2014г. диабетом болели 422 млн человек, при этом с 1980г. этот показатель вырос в три раза [34]. Наблюдающееся старение населения и повсеместное увеличение ожирения очевидно будут поддерживать сохраняющуюся на сегодняшний день тенденцию роста заболеваемости СД. Нарушение иммунитета при СД способствует развитию инфекционных осложнений, в том числе сепсиса и ИЭ. Кроме того, пациенты с СД склонны к тяжелой эндотелиальной дисфункции, которая является одним из центральных патогенетических этапов в развитии ИЭ. Фактически, СД был идентифицирован как фактор риска неблагоприятного прогноза при различных бактериальных инфекциях, включая ИЭ [35].

Высокую распространенность СД среди пациентов с ИЭ подтверждают крупные исследования последних лет, проведенные Т. Abe et al. (США) [36] и J. De Miguel-Yanes et al. (Испания) [37]. В ходе изучения особенностей ИЭ на фоне СД авторы этих двух анализов также сравнили этиологическую структуру заболевания в группах пациентов с сопутствующим СД и без него.

Среди пациентов группы с СД в испанском анализе преобладающими микроорганизмами были *S. aureus* (14,7 % vs 13,2 %; $p = 0,07$) и энтерококки (16,2 % vs 14,2 %; $p = 0,02$), тогда как *Viridans streptococci* (18,9 % vs 21,8 %; $p = 0,003$) чаще выявляли среди пациентов без сопутствующего СД [37].

Схожее распределение возбудителей ИЭ обнаружено и в анализе американских исследователей. У пациентов с СД чаще выявлялись *S. aureus* (35,6 % vs 33,1 %; $p < 0,001$), другие стафилококки (6,7 % vs 5,4 %; $P < 0,001$), энтерококки (7,6 % vs 6,5 %; $p < 0,001$), стрептококки группы В (1,6 % vs 1,3 %; $p < 0,001$) и грамотрицательные организмы (4,8 % vs 3,8 %; $p < 0,001$) [36].

Авторы делают вывод, что причиной более высоких показателей выявления стафилококков, энтерококков и грамотрицательных микроорганизмов могут служить более частые госпитализации пациентов с СД по различным причинам, что способствует развитию у них внутрибольничных инфекций. Высокая вероятность заражения золотистым стафилококком является одной из причин неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с СД и ИЭ, в связи со склонностью к формированию абсцесса, деструкции клапанов, что требует агрессивной антибактериальной терапии и раннего хирургического лечения [36].

Инфекционный эндокардит у беременных

Знания об ИЭ во время беременности ограничиваются чрезвычайно низкой распространенностью заболевания в этой группе (≈ 1 случай ИЭ на 100 тыс. беременных) [38]. Заболевание, как правило, развивается на фоне ранее существующего поражения клапанного аппарата сердца, врожденного, реже — ревматического, внутрисердечных инородных тел или вследствие внутривенного употребления наркотиков. Как и в общей популяции небеременных с ИЭ, отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев ИЭ у беременных, связанных с внутривенным употреблением наркотиков [38, 39].

Несмотря на невысокий уровень заболеваемости ИЭ при беременности, материнская смертность составляет 33 %, кроме того, у беременных с ИЭ отмечена высокая частота эмболических осложнений и микотических аневризм [39]. Ошибочная интерпретация некоторых неспецифических симптомов внутрисердечной инфекции (тахикардия, одышка) как гемодинамических изменений, распространенных при беременности, нередко затрудняет диагностику ИЭ и своевременное назначение антибактериальной терапии [40].

В систематическом обзоре случаев ИЭ у беременных и женщин в послеродовом периоде, выполненном К. Kebed et al. (2014), изучались материнские факторы риска, микробиологический профиль, исходы как со стороны матери, так и плода [39].

Среди беременных, а также у женщин в послеродовом периоде было выявлено 90 случаев ИЭ. Возбудителями, выявляемыми чаще других, были стрептококки и стафилококки у 39 (43,3 %) и 23 (25,6 %) женщин соответственно. У 8 женщин (8,9 %) результаты посевов были отрицательными и у 3 (3,3 %) женщин обнаружен полимикробный ИЭ.

Локализация ИЭ в левых отделах сердца (43 эпизода с локализацией на одном клапане и 6 случаев с поражением двух клапанов) чаще наблюдалась при обнаружении стрептококковых, чем стафилококковых возбудителей.

По результатам анализа данных литературы за 15 лет (1997–2013гг.) S. Yuan изучил 30 случаев ИЭ у беременных на разных сроках [41]. Среди них один или два патогена обнаруживались в посеве крови или культуре из вегетации у 21 пациентки. Согласно выводам, сделанным автором, преобладающим инфекционным агентом у беременных с ИЭ был золотистый стафилококк (38,1 %), вторым по частоте являлся зеленящий стрептококк (19 %). С одинаковой частотой (9,5 %) высевались следующие микроорганизмы *S. mitis*, *S. aureus* в сочетании с *H. parainfluenzae*, α -гемолитические стрептококки группы А, *S. agalactiae*, *S. mutans* в сочетании с *S. sobrinus*, *S. sanguis*, *Salmonella typhi* и *H. parainfluenzae*. В целом стрептококки разных видов в исследовании S. Yuan ответственны за 48 % случаев ИЭ. Золотистый стафилококк в отдельности или в сочетании выделен в 9 (43 %) случаях ИЭ.

ИЭ трикуспидального клапана при беременности и после аборта чаще обусловлен стрептококками группы В. Эти бактерии могут быть изолированы из

генитальной зоны у 5–40 % женщин и ответственны также за развитие неонатального сепсиса, хориоамнионита, эндометрита и бактериемии матери. Иногда эндокардит беременных вызывается редкими микроорганизмами. В частности, описаны случаи ИЭ, при которых инфекционным агентом были *Bacillus cereus*, *Abiotrophia defectiva*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Candida parapsilosis* и др. [41].

Инфекционный эндокардит у пожилых пациентов

За последние 50 лет наметилась отчетливая тенденция к «старению» ИЭ [42]. У лиц старше 70 лет заболеваемость ИЭ в разных странах составляет 14,5–20 случаев на 100 тыс. человек в год [2, 42].

Особенности этиологии ИЭ у пожилых обусловлены несколькими обстоятельствами, свойственными этой возрастной группе. Год от года возрастает количество пожилых пациентов с протезированными клапанами,

с внутрибольничной инфекцией вследствие частых госпитализаций и инвазивных методов обследования [2]. Около половины всех случаев нозокомиального ИЭ у пожилых пациентов связана с использованием внутрисосудистых катетеров и других инвазивных приспособлений.

Среди пожилых более распространены злокачественные новообразования, СД, патология мочевого и пищеварительного тракта [43].

Суммируя результаты исследований, оценивающих особенности возбудителей ИЭ у пожилых (>65–70 лет) по сравнению с более молодыми пациентами, следует отметить увеличение частоты выявления энтерококков, *S. bovis* и относительное снижение количества эндокардитов, вызванных *S. viridans*, а также *S. aureus* (Рис. 2) [42].

Среди стафилококков, наиболее часто ассоциирующихся с нозокомиальным ИЭ, преобладают метициллин-резистентные и коагулазонегативные штаммы [51, 52].

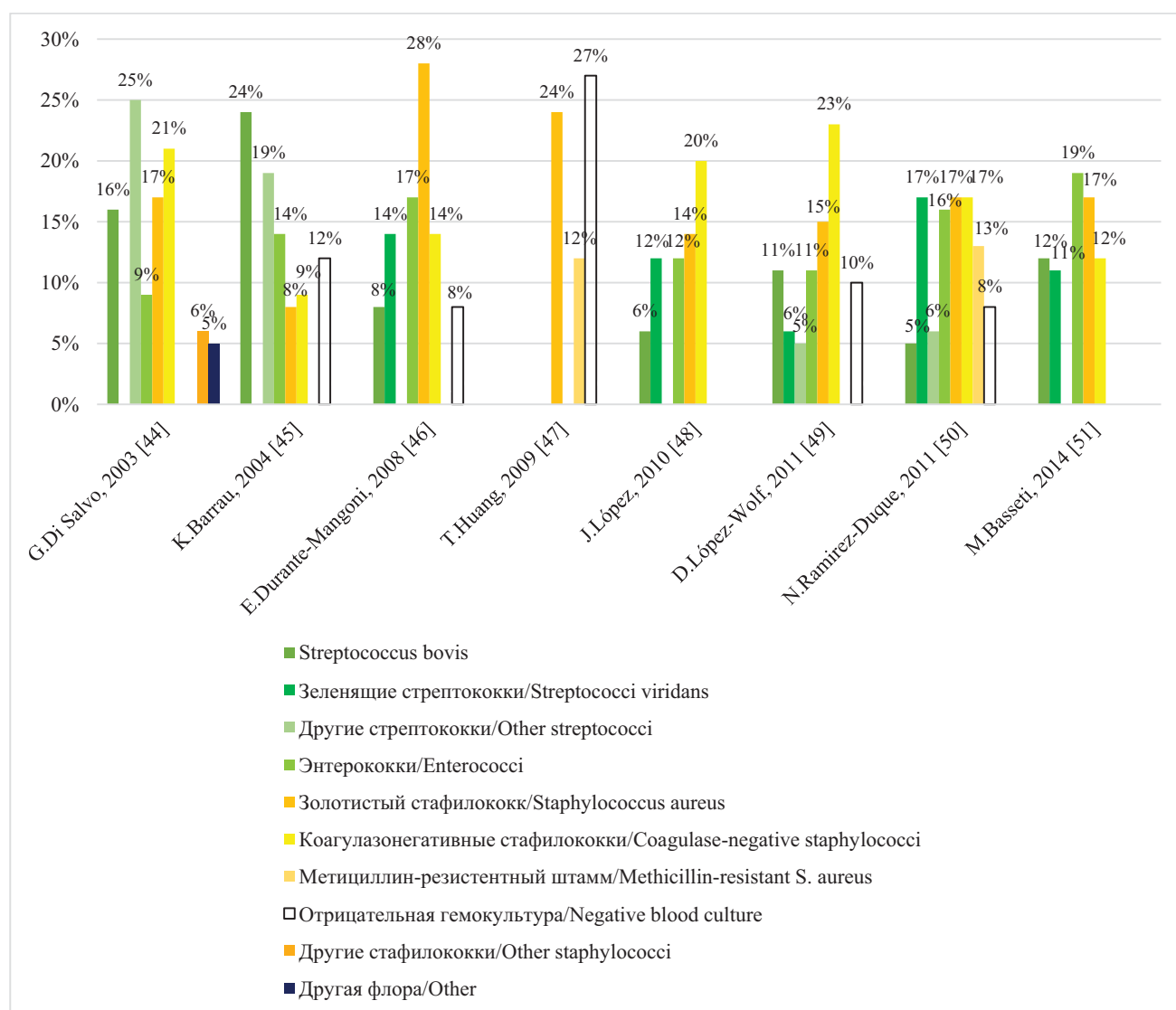


Рисунок 2. Характеристика возбудителей инфекционного эндокардита среди пожилых лиц
Picture 2. Characterization of causative agents of infective endocarditis among the elderly

Увеличение ИЭ у пожилых, вызванного энтерококками, связывают с большей встречаемостью воспалительных и онкологических заболеваний толстой кишки, а также часто выполняемыми инструментальными манипуляциями на урологическом и желудочно-кишечном трактах. ИЭ, вызванный *S. bovis*, как правило, также ассоциируется с опухолевыми заболеваниями толстого кишечника [53].

У пожилых пациентов характерно развитие ИЭ в результате присоединения внутрибольничной инфекции, представленной в основном *S. aureus*. Чрескожные манипуляции наиболее часто являются причиной развития стафилококкового, а процедуры на мочевыводящих путях — энтерококкового ИЭ [4]. Кроме того, среди возбудителей эндокардита выделяют различные виды оральных стрептококков.

При ИЭ искусственного клапана, как правило, выделяют коагулазонегативный стафилококк, устойчивый к оксациллину.

У пациентов с ИЭ, пребывающих в домах престарелых, часто обнаруживают микроорганизмы, резистентные к антибиотикам — метициллин-устойчивые стафилококки, ванкомицин-устойчивые энтерококки и устойчивые к пенициллину пневмококки [52].

Грамотрицательные палочки и грибковая флора выявляются, как правило, у пациентов, находящихся на парентеральном питании. Возбудители группы НАСЕК, а также грибы встречаются сравнительно редко — в 1-5 % случаев [42]. Довольно часто (8-27 %) возбудитель заболевания выявить не удастся [4].

Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования

В последнее время значительный интерес вызывает проблема ассоциации ИЭ и злокачественных новообразований, что обусловлено как ростом ИЭ среди лиц пожилого возраста, так и увеличением частоты злокачественных опухолей у этой категории пациентов [54]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. ИЭ у онкологических пациентов выделен как особая форма заболевания [6]. При сочетании ИЭ с онкологическими заболеваниями в зависимости от «входных ворот» инфекции и клинической ситуации наблюдается бактериемия как с типичными для ИЭ возбудителями (*S. mitis*, *S. galolyticus*, другие стрептококки группы D, энтерококки, *S. aureus*), так и с редкими для ИЭ микроорганизмами (*Lomentospora prolificans*) [54]. Среди механизмов, объясняющих развитие ИЭ при новообразованиях, обсуждаются бактериемия (следствие распада опухоли, повышения проницаемости слизистых после нередких инвазивных лечебно-диагностических процедур), иммуносупрессия, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией, развитие небактериального тромбоза эндокардита, обусловленного гиперкоагуляцией и возрастными изменениями (марантический эндокардит) [54]. У пациентов, перенесших ИЭ, возрастает и сохраняется в течение нескольких лет вероятность возникновения злокачественных опухолей, в частности,

колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы [55]. Возникновение ИЭ описано у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, раком легких, молочной и предстательной железы. Однако ИЭ у пациентов с опухолевым поражением толстой и прямой кишки развивается чаще, чем при раке других локализаций, причем с доказанной этиологической ролью *Streptococcus bovis/gallolyticus*. Взаимосвязь указанного этиологического фактора ИЭ у пожилых со злокачественными новообразованиями кишечника позволяет рассматривать ИЭ, вызванный *Streptococcus bovis/gallolyticus*, в качестве маркера возможной онкологической патологии с рекомендацией к проведению повторной колоноскопии для выявления опухоли кишечника как в период ИЭ, так и в последующие годы [56].

Инфекционный эндокардит протезированного клапана

ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) развивается у 2–10 % пациентов в течение первого года после протезирования и с частотой примерно 0,5 % в год в последующие годы, чаще — после замены аортального клапана, и в одинаковой степени поражает механические и биологические протезы [4]. Раннее возникновение ИЭПК (особенно ранее 2 месяцев после хирургического лечения) вызвано инфицированием в ходе операции бактериями, резистентными к противомикробным препаратам (*S. epidermidis*, дифтероиды, колиформные бациллы, *Candida*, *Aspergillus*) или в раннем послеоперационном периоде через устройства сосудистого доступа (*S. aureus*) [4]. Позднее развитие ИЭПК, особенно после 12 мес от дня операции, происходит в основном при эпизодах транзиторной бактериемии при медицинских вмешательствах. Микробная флора при позднем ИЭПК практически идентична таковой при ИЭ нативных клапанов (стрептококки, *S. epidermidis*, дифтероиды, грамотрицательной флоры видов *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Cardiobacterium hominis*) [4, 57]. Летальность при протезном эндокардите, вызванным золотистым стафилококком и грибковой флорой, достигает 70 %, и выживаемость значительно выше у пациентов, которым выполнено хирургическое удаление пораженных и инфицированных клапанов с санацией пораженных участков и заменой протеза [58]. ИЭПК, вызванный синегнойной палочкой и мультирезистентными энтерококками, плохо поддается медикаментозной терапии [57]. Диагностика ИЭПК требует, как правило, расширенных методов визуализации сердца, а показания к кардиохирургическому вмешательству определяются «командой эндокардита» [4]. Пациенты с клапанными протезами относятся к группе высочайшего риска возникновения ИЭ и требуют назначения антибактериальной профилактики перед инвазивными медицинскими манипуляциями [4, 14].

Заключение

Таким образом, ИЭ и сегодня, в XXI веке, остается преимущественно грамположительной инфекцией,

а стафилококки, стрептококки, энтерококки — «лидерами» среди широкого спектра патогенов, вызывающих ИЭ. Об этом свидетельствует изучение этиологии ИЭ как в популяции пациентов в целом, так и у отдельных категорий пациентов. Грамотрицательная, анаэробная, грибковая флора встречаются в качестве возбудителей ИЭ с существенно меньшей частотой. Этиологические особенности ИЭ у различных групп пациентов определяются в значительной степени путем и массивностью проникновения возбудителя в организм. Анализ возможного источника бактериемии должен стать необходимой формализованной частью медицинской документации пациентов с ИЭ (предшествующие медицинские манипуляции и вмешательства, инфекционные заболевания кожи и мягких тканей, носоглотки, состояние зубов и ротовой полости, устройства постоянного сосудистого доступа, инородные материалы в сердце, повторные внутривенные инъекции и т.п.). Возраст, гигиенические привычки, условия возникновения (в стационаре или вне его) и характер сопутствующей патологии также могут оказывать влияние на преобладание тех или иных возбудителей в каждом случае ИЭ (степень обсемененности кожи и слизистой, колонизация в кишечнике) и ответную реакцию иммунной системы макроорганизма (СД, ВИЧ-инфекция при отсутствии АРВТ, химиотерапия при злокачественных новообразованиях). Однако, несмотря на необходимость клинической оценки особенностей предполагаемого возбудителя для эмпирической антибактериальной терапии, следует стремиться к точной этиологической диагностике ИЭ бактериологическими и серологическими методами. Положительный результат посева крови является одним из «больших» диагностических критериев Дьюка, позволяющий эффективно осуществлять антибактериальную терапию и прогнозировать течение заболевания.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ракитская И.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части, редактирование рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): кооперация авторского состава, написание и редактирование обзора

Пономарева Е.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): создание идеи рукописи, написание статьи, окончательное редактирование

Куликова С.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2452>): работа с графическим материалом, написание отдельных разделов рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rakitskaya I.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>): collection and analysis of literature data, writing a review part, editing the manuscript.

Taradin G.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): cooperation of the authors, writing and editing the review.

Ponomareva E.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>): creation of the idea of the manuscript, writing the article, final editing.

Kulikova S.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2452>): work with graphic material, writing separate sections of the manuscript.

Список литературы/Referents:

- Marques A., Cruz I., Caldeira D., et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1): 1-8. doi: 10.36660/abc.20180194.
- Habib G., Erba P.A., Jung B., et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019 Sep 3. pii: ehz620. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
- 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.
- 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: 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд, ГЭОТАР-Медиа, 2012; 368 с. Tyurin V.P. Infective Endocarditis: manual. Pod red. akad. RAMN Yu.L. Shevchenko. 2-e izd, GEOTAR-Media, 2012; 368 p. [In Russian].
- Пономарева Е.Ю. Антибактериальная терапия на разных этапах лечения пациентов инфекционным эндокардитом: правильно ли мы действуем? Клиническая медицина. 2016; 94 (9): 662-668. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-9-662-668
- Ponomareva E.Yu. Antibacterial therapy at different stages of treatment of infectious endocarditis. Do we act correctly? *Klin. Med.* 2016; 94 (9): 662—668. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-9-662-668 [In Russian].
- Cuervo G., Escrhuella-Vidal F., Gudiol C. et al. Current challenges in the management of infective endocarditis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 641243. doi: 10.3389/fmed.2021.641243.
- Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaodimos L. et al. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2016; 35(8): 1227–1245. doi:10.1007/s10096-016-2660-6
- Asgeirsson H., Thalme A., Weiland O. Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis — epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond).* 2018; 50(3): 175-192. doi: 10.1080/23744235.2017.1392039.
- Raza S.S., Sultan O.W., Sohail M.R. Gram-negative bacterial endocarditis in adults: state-of-the-heart. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(8): 879-85. doi: 10.1586/eri.10.76.
- Fournier P.E., Thuny F., Richet H. et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(2): 131-40. doi: 10.1086/653675.
- Muthiah A., Beitnes J.O., Skulstad H. Patients with infective endocarditis referred to division of cardiovascular and pulmonary diseases at Oslo university hospital between 2014 and 2017. *Scand Cardiovasc J.* 2020; 11: 1-7. doi:10.1080/14017431.2020.1734232.
- Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. et al. Challenges in infective endocarditis. *JACC.* 2017; 69(3): 325-344. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066.

14. Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Ракитская И.В. и др. Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(2): 2564. doi:10.15829/1728880020212564
Taradin G.G., Ignatenko G.A., Rakitskaya I.V. et al. Practical aspects of prophylaxis of infective endocarditis. Cardiovascular therapy and prevention. 2021; 20(2): 2564. doi:10.15829/1728880020212564 [In Russian].
15. World Drug Report. United Nations publication, Sales No.E.21.XI.8, 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html> (date of the application: 19.07.2022)
16. Sanaiha Y., Lyons R., Benharash P. Infective endocarditis in intravenous drug users. Trends Cardiovasc Med. 2020; 30(8): 491-497. doi: 10.1016/j.tcm.2019.11.007.
17. Shah M., Wong R., Ball L. et al. Risk factors of infective endocarditis in persons who inject drugs. Harm Reduct J. 2020; 17(1): 35. doi: 10.1186/s12954-020-00378-z.
18. Rudasill S.E., Sanaiha Y., Mardock A.L. et al. Clinical outcomes of infective endocarditis in injection drug users. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(5): 559-570. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.082.
19. Shmueli H., Thomas F., Flint N. et al. Right-sided infective endocarditis 2020: challenges and updates in diagnosis and treatment. J Am Heart Assoc. 2020; 9(15): e017293. doi: 10.1161/JAHA.120.017293.
20. Kansara T., Majmundar M.M., Lenik J. et al. Infective endocarditis and intravenous drug users: Never was and never will be taken lightly. Cureus. 2021; 13(1): e12812. doi: 10.7759/cureus.12812.
21. Rodger L., Glockler-Lauf S.D., Shojaei E. et al. Clinical characteristics and factors associated with mortality in first-episode infective endocarditis among persons who inject drugs. JAMA Netw Open. 2018; 1(7): e185220. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5220.
22. Lorson W.C., Heidel R.E., Shorman M.A. Microbial epidemiology of infectious endocarditis in the intravenous drug abuse population: a retrospective study. Infect Dis Ther. 2019; 8(1): 113-118. doi: 10.1007/s40121-019-0232-7.
23. Hartman L., Barnes E., Bachmann L. et al. Opiate injection-associated infective endocarditis in the Southeastern United States. Am J Med Sci. 2016; 352(6): 603-608. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.010.
24. Straw S., Baig M.W., Gillott R. et al. Long-term outcomes are poor in intravenous drug users following infective endocarditis, even after surgery. Clin Infect Dis. 2020; 71(3): 564-571. doi: 10.1093/cid/ciz869.
25. Rebecchi M.T., Heil E.L., Luethy P.M. et al. Streptococcus pyogenes infective endocarditis-association with injection drug use: case series and review of the literature. Open Forum Infect Dis. 2021; 8(6): ofab240. doi: 10.1093/ofid/ofab240.
26. Kaur M., Virdi P., Kaur R. et al. Polymicrobial Pseudomonas plus Candida Parapsilosis endocarditis in an injection drug user: considerations for diagnosis and management. Cureus. 2021; 13(2): e13507. doi: 10.7759/cureus.13507.
27. Khayata M., Tashtish N., Al-Kindi S., Addoumeh A., Alkharabsheh S, et al. Infective endocarditis in patients with HIV: analysis from the national inpatient sample. Circulation. 2019; 140: A13957 doi: 10.1161/circ.140.suppl_1.13957
28. Losa J.E., Miro J.M., Del Rio A. et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature. Clin Microbiol Infect. 2003; 9(1): 45-54. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00505.x.
29. Brandenburg V.M., Schuh A., Kramann R. Valvular calcification in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2019; 26(6): 464-471. doi: 10.1053/j.ackd.2019.10.004.
30. Sadeghi M., Behdad S., Shahsanaei F. Infective endocarditis and its short and long-term prognosis in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100680. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100680.
31. Chaudry M.S., Carlson N., Gislason G.H. et al. Risk of infective endocarditis in patients with end stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(11): 1814-1822. doi: 10.2215/CJN.02320317.
32. Zhang W., Ju P., Liu X. et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of infective endocarditis between haemodialysis and non-haemodialysis patients in China. J Int Med Res. 2020; 48(7): 300060520940435. doi: 10.1177/0300060520940435.
33. Jeon H.D., Lo K.B., Quintero E.E. et al. Dialysis access as a source of infective endocarditis in dialysis patients. Monaldi Arch Chest Dis. 2020; 90(4). doi: 10.4081/monaldi.2020.1505.
34. Weisman A., Fazli G.S., Johns A. et al. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: a review. Can J Cardiol. 2018; 34(5): 552-564. doi: 10.1016/j.cjca.2018.03.002.
35. Østergaard L., Mogensen U.M., Bundgaard J.S. et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. Int J Cardiol. 2019; 278: 280-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.106.
36. Abe T., Eytuooyo H.O., De Allie G. et al. Clinical outcomes in patients with native valve infective endocarditis and diabetes mellitus. World J Cardiol. 2021; 13(1): 11-20. doi: 10.4330/wjc.v13.i1.11.
37. De Miguel-Yanes J.M., Jiménez-García R., Hernández-Barrera V. et al. Infective endocarditis according to type 2 diabetes mellitus status: an observational study in Spain, 2001-2015. Cardiovasc Diabetol. 2019; 18(1): 161. doi: 10.1186/s12933-019-0968-0.
38. Morelli M.K., Veve M.P., Shorman M.A. Maternal bacteremia caused by staphylococcus aureus with a focus on infective endocarditis. Open Forum Infect Dis. 2020; 7(8): ofaa239. doi: 10.1093/ofid/ofaa239.
39. Kebed K.Y., Bishu K., Al Adham R.I. et al. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2014; 89(8): 1143-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.024.
40. Пономарева Е.Ю., Рогожина И.Е. Инфекционный эндокардит при беременности. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 5–9. doi:10.18565/aig.2018.3.5-9
Ponomareva E.Yu., Rogozhina I.E. Infective endocarditis during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2018, 3: 5–9. doi:10.18565/aig.2018.3.5-9 [In Russian].
41. Yuan S.M. Infective endocarditis during pregnancy. J Coll Physicians Surg Pak. 2015; 25(2): 134-139.
42. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., и др. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. Российский кардиологический журнал. 2016; 1 (129): 80–89. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89
Vatutin N.T., Taradin G.G., Chaus E.A. i dr. Infective endocarditis in elderly: from etiology to treatment and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2016; 1 (129): 80–89. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89 [In Russian].
43. Menchi-Elanzi M., Ramos-Rincón J.M., Merino-Lucas E. et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. Aging Clin Exp Res. 2020; 32(7): 1383-1388. doi: 10.1007/s40520-019-01314-3.
44. Di Salvo G., Thuny F., Rosenberg V. et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. Eur Heart J. 2003; 24(17): 1576-1583. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00309-9.
45. Barrau K., Boulamery A., Imbert G. et al. Causative organisms of infective endocarditis according to host status. Clin Microbiol Infect. 2004; 10(4): 302-8. doi: 10.1111/j.1198-743X.2004.00776.x.
46. Durante-Mangoni E., Bradley S., Selton-Suty C. et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2008; 168(19): 2095-103. doi: 10.1001/archinte.168.19.2095.

47. Huang T.Y., Tseng H.K., Liu C.P. et al. Comparison of the clinical manifestations of infective endocarditis between elderly and young patients — a 3-year study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009; 42(2): 154-9.
48. López J., Revilla A., Vilacosta I. et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation.* 2010; 121(7): 892-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.877365.
49. López-Wolf D., Vilacosta I., San Román J.A. et al. Infective endocarditis in octogenarian patients. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(4): 329-333. doi: 10.1016/j.recesp.2010.05.005.
50. Ramírez-Duque N., García-Cabrera E., Ivanova-Georgieva R. et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect.* 2011; 63(2): 131-8. doi: 10.1016/j.jinf.2011.05.021.
51. Bassetti M., Venturini S., Crapis M. et al. Infective endocarditis in elderly: an Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol.* 2014; 177(2): 636-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.184.
52. Wu Z., Chen Y., Xiao T. et al. The clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly from 2007 to 2016 in a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 937. doi: 10.1186/s12879-019-4546-6.
53. Oliver L., Lavoute C., Giorgi R. et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart.* 2017; 103(20): 1602-1609. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310853.
54. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Барсегян В.А., и др. Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования: факты и гипотезы. *Клиницист.* 2018; 12(1): 17-24. doi:10.17650/1818-8338-2018-12-1-17-24.
- Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Barsegyan V.A. et al. Infective endocarditis and malignant neoplasms: facts and hypotheses. *The Clinician.* 2018; 12(1): 17-24. doi:10.17650/1818-8338-2018-12-1-17-24 [In Russian].
55. Thomsen R.W., Farkas D.K., Friis S. et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med.* 2013; 126(1): 58-67. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.07.026.
56. García-Albeniz X., Hsu J., Lipsitch M. et al. Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol* 2016; 31(1): 41-49. doi:10.1007/s10654-015-0111-9.
57. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ, 2021. М.: 192 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-infektsionnyi-endokardit-i-infektsiya-vnutriserdechnykh-ustroystv-utv/> (дата обращения: 19.07.2022)
- Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. *Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva Zdravookhraneniya RF*, 2021. М.: 192 p [Electronic resource]. URL: <https://www.legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-infektsionnyi-endokardit-i-infektsiya-vnutriserdechnykh-ustroystv-utv/> (date of the application: 19.07.2022) [In Russian].
58. Шевченко Ю.Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения). *Клиническая медицина.* 2020; 98(8): 600-605. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-8-600-605.
- Shevchenko YuL. Surgery of infectious endocarditis (40 years of treatment experience). *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020; 98(8): 600-605. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-8-600-605. [In Russian].



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!