



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-57-67

УДК 616.126-002.1-022.6-036-07-085

EDN: ROWZXY



**Е.О. Котова^{1,2,3}, Ж.Д. Кобалава^{1,2}, А.С. Писарюк^{1,2},
А.В. Лохонина^{1,4}, А.Ю. Моисеева¹, Э.А. Домонова³,
Ю.И. Бабухина⁵, П.В. Кахкцян⁵, Т.Х. Фатхудинов^{1,4}**

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² — Университетская клиническая больница имени В.В. Виноградова (филиал) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ — Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁴ — Лаборатория роста и развития НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

⁵ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И МУЛЬТИПЛЕКСНЫМ ПОДХОДОМ К ОЦЕНКЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ

**Е.О. Kotova^{1,2,3}, Zh.D. Kobalava^{1,2}, A.S. Pisaryuk^{1,2},
A.V. Lokhonina^{1,4}, A.Y. Moiseeva¹, E.A. Domonova³,
J.I. Babukhina⁵, P.V. Kakhktsyan⁵, T.Kh. Fatkhudinov^{1,4}**

¹ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² — University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov (branch) of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ — Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customer's Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

⁴ — Laboratory of Growth and Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBI Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

⁵ — Federal State Budget Institution «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation (A.N. Bakulev NMRCVS), Moscow, Russia

Clinical Case of a Patient with Acute Tricuspid Valve Infective Endocarditis and A Multiplex Approach to Evaluation of The Complication Risk

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) отличается трудностью диагностики, лечения и оценки риска неблагоприятного прогноза. На сегодняшний день отсутствуют одобренные для применения шкалы и калькуляторы риска осложнений и летального исхода, помогающие практикующему врачу принимать решения, особенно у пациентов с изолированным правосторонним ИЭ. Для правостороннего ИЭ сроки выполнения успешного хирургического лечения остаются неопределенными. Ранее разработанные калькуляторы риска (итальянский калькулятор Rizzi и французский Hubert) плохо валидированы на широкой популяции пациентов с ИЭ, в особенности для правостороннего ИЭ. Одним из обязательных параметров калькуляторов является определение этиологической принадлежности. Однако при отрицательных результатах микробиологических исследований, достигающих 56–83 %, данный параметр становится неинформативным. Более того существующие инструменты оценки риска не учитывают активность заболевания (в том числе лабораторную), которая интуитивно для каждого врача является важным ориентиром в принятии решений. На данный момент есть большая потребность во внедрении молекулярно-биологических методов для улучшения качества этиологической диагностики и в углубленном изучении возможных биомаркеров от простых (нейтрофиль-

но/лимфоцитарный, тромбоцитарно/лимфоцитарный и системный иммуно-воспалительный индексы) до более сложных (нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитокиновый профиль).

Представлено клиническое наблюдение молодого пациента с острым ИЭ трикуспидального клапана с гигантской вегетацией (28 мм), осложненным тяжелой клапанной недостаточностью без признаков сердечной недостаточности, с рецидивирующим эмболическим синдромом в системе легочной артерии с формированием легочной гипертензии, определяющих показания для кардиохирургического лечения. Этиологическая принадлежность ИЭ к *Staphylococcus aureus* установлена только при ПЦР-исследовании. Неотложные сроки вмешательства определены на основании повышения новых маркеров — нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 20,0$, системный иммуновоспалительный индекс $\geq 2314,0$ и нейтрофильные внеклеточные ловушки $\geq 14,2$, свидетельствующих о крайне высоком риске летального исхода. Фундаментальное патогистологическое исследование тканевого материала выявило малое содержание неповрежденных провоспалительных макрофагов CD86+, вероятно связанное с их избыточным разрушением и бесконтрольным выходом обильного количества провоспалительных цитокинов, приведших к быстрому и тяжелому поражению трикуспидального клапана. Таким образом современное ведение пациентов с ИЭ должно быть мультиплексным с применением актуальных методов этиологической и визуализирующей диагностики, и направленным на раннее выявление пациентов неблагоприятного риска для своевременного дифференцированного подхода к консервативной или кардиохирургической тактике лечения.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, прогноз, трикуспидальный клапан, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, нейтрофильные внеклеточные ловушки, ПЦР

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН

Соответствие принципам этики

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 27 от 18.03.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных.

Статья получена 28.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 30.11.2024 г.

Принята к публикации 11.12.2024 г.

Для цитирования: Котова Е.О., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И МУЛЬТИПЛЕКСНЫМ ПОДХОДОМ К ОЦЕНКЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 57-67. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-57-67. EDN: ROWZXY

Abstract

Infective endocarditis (IE) is characterized by the difficulty of diagnosis, treatment and risk assessment of an unfavorable prognosis. Currently there are no approved scales and calculators for the risk of complications and death that help the practitioner make decisions, especially in patients with isolated right-sided IE. For right-sided IE, the timing of successful surgical treatment remains uncertain. Previously developed risk calculators (Italian Rizzi calculator and French Hubert) are poorly validated in a wide population of patients with IE, especially for right-sided IE. One of the required parameters of calculators is the determination of etiological affiliation. However, with negative results of microbiological studies reaching 56-83 %, this parameter becomes uninformative. Moreover, existing risk assessment tools do not take into account the activity of the disease (including laboratory activity), which intuitively is an important guideline for every doctor in decision-making. At the moment, there is a great need for the introduction of molecular biological methods to improve the quality of etiological diagnosis and in-depth study of possible biomarkers from simple (neutrophil/lymphocytic, platelet/lymphocytic and systemic immuno-inflammatory index) to more complex (neutrophil extracellular traps, cytokine profile).

We present a clinical case of a young patient with acute tricuspid valve IE with giant vegetation (28 mm), complicated by severe valvular insufficiency without signs of heart failure, recurrent embolic syndrome in the pulmonary artery system with the formation of pulmonary hypertension, determining indications for cardiac surgical treatment. The etiological affiliation of IE to *Staphylococcus aureus* was established only by PCR. The urgent timing of intervention was determined based on an increase in new markers — neutrophil/lymphocytic index ≥ 20.0 , systemic immuno-inflammatory index ≥ 2314.0 and neutrophil extracellular traps ≥ 14.2 , indicating an extremely high risk of death. A fundamental pathohistological study of the tissue material revealed a low content of intact CD86+ proinflammatory macrophages, probably associated with their excessive destruction and uncontrolled release of copious amounts of proinflammatory cytokines, which led to rapid and severe damage to the tricuspid valve. Thus, modern management of patients with IE should be multiplex using current methods of etiological and imaging diagnostics, and aimed at early detection of patients at adverse risk for a timely differentiated approach to conservative or cardiac surgical treatment tactics.

Key words: infective endocarditis, prognosis, tricuspid valve, neutrophil-lymphocyte index, neutrophil extracellular traps, PCR

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 22-75-10012) using human biomaterial collected and stored within the framework of the scientific program. Equipment for collecting, storing and transporting human biomaterial, equipment for examining patients was purchased using funds from the RUDN University Strategic Academic Leadership Program

Conformity with the principles of ethics

The study was carried out in accordance with the standards of Good Clinical Practice, the principles of the Declaration of Helsinki, and approved by the local ethics committee of the Medical Institute of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (protocol No. 27 dated 03/18/2021). All patients signed informed consent for the collection of anonymized medical data.

Article received on 28.10.2024

Reviewer approved 30.11.2024

Accepted for publication on 11.12.2024

For citation: Kotova E.O., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S. et al. Clinical Case of a Patient with Acute Tricuspid Valve Infective Endocarditis and A Multiplex Approach to Evaluation of The Complication Risk. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 57-67. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-57-67. EDN: ROWZXY

ИЭ — инфекционный эндокардит, CD — Cluster of Differentiation, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТК — трикуспидальный клапан, НЛИ — нейтрофильно/лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс, СИВИ — системный иммуно-воспалительный индекс, ИМТ — индекс массы тела, ЧДД — частота дыхательных движений, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, КТ — компьютерная томография, ОПП — острое повреждение почек, С-РБ — С-реактивный белок, СКФ CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, ФВ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, MRSA — *methicillin resistant Staphylococcus aureus*, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, КОВИД-19 — коронавирусная инфекция 2019 года

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) отличается негативными трендами, связанными с ростом заболеваемости, в том числе за счет первичного ИЭ, и числа госпитализаций с утяжелением клинических форм, что определяет трудности диагностики и лечения, а также неблагоприятный прогноз [1-5]. Разнообразный этиологический спектр современного ИЭ характеризуется опасными тенденциями к росту стафилококкового и энтерококкового ИЭ [1-5]. Изолированный правосторонний ИЭ редко встречается у лиц, не употребляющих внутривенные психоактивные препараты и не имеющих имплантированных внутрисердечных устройств, и вызывает трудности определения входных ворот инфекции [1, 2, 6]. Идентификация возбудителя ИЭ при микробиологическом исследовании часто является затруднительной ввиду ограничений самого метода и раннего назначения антибактериальной терапии, влияющих на снижение концентрации возбудителя в крови, особенно при правостороннем ИЭ [1, 2, 7]. Перечисленное отрицательно сказывается на своевременном назначении этиотропной антибактериальной терапии. В связи с чем широко обсуждается модификация стандартного алгоритма этиологической диагностики ИЭ с внедрением дополнительных методов, таких как иммунохимических и молекулярно-биологических, среди которых последние представляют наиболее широкие возможности.

Ранняя оценка прогноза с определением групп пациентов высокого риска неблагоприятных событий, в первую очередь эмболий и госпитальной летальности, не является оптимальной. Несмотря на серию исследований по определению значимых предикторов неблагоприятных событий и разработку калькуляторов риска, таких как итальянский калькулятор Rizzi и французский Hubert, широкого практического применения они не нашли и лишь упоминаются в рекомендательных документах без предписания к применению в рутинной практике [1, 2, 8, 9]. Более того большая часть исследований выполнена у пациентов с левосторонним ИЭ, в то время как для правостороннего ИЭ имеются лишь отдельные локальные исследования [8, 10]. Данный аспект нашел отражение в национальных и европейских рекомендательных документах, в которых для левостороннего ИЭ определены и показания к операции, и оптимальные сроки вмешательства в зависимости от риска неблагоприятного исхода, а для правостороннего ИЭ отмечены лишь показания без четких сроков проведения хирургического лечения [1, 2]. В целом следует отметить, что

оценка риска осложнений в первую очередь учитывает демографические данные, наличие осложнений, этиологическую принадлежность и параметры эхокардиографии. При этом высокая частота отрицательного микробиологического исследования нивелирует значимость этиологического параметра, а также часто не учитывается активность заболевания (в том числе лабораторная), которая представляется важным ориентиром в принятии решений. Таким образом помимо улучшения качества этиологической диагностики актуальным является изучение разных биомаркеров, как простых с возможностью применения у «постели больного» (нейтрофильно/лимфоцитарный, тромбоцитарно/лимфоцитарный и системный иммуно-воспалительный индексы), так и более сложных (нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитокиновый профиль), которые расширяют возможности оценки прогноза и определения сроков хирургического вмешательства.

Представляется клиническое наблюдение пациента без вредных привычек с поражением трикуспидального клапана (ТК), в этиологической диагностике которого ключевую роль сыграло применение дополнительных молекулярно-биологических методов, а для ранней оценки высокого риска неблагоприятных событий — определение нейтрофильных внеклеточных ловушек и расчетных индексов воспаления (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс (ТЛИ), системный иммуно-воспалительный индекс (СИВИ)). Также были выявлены уникальные патогистологические изменения, связанные с особенностями тканевых макрофагов, определившие грубое поражение клапанного аппарата.

Описание клинического наблюдения

Пациент О., 36 лет, без вредных привычек и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Заболел остро с повышением температуры тела до 40°C, сухим кашлем, болью в грудной клетке. Амбулаторно терапия цеффиксимом 400 мг/сут (6 дней) без эффекта (Рисунок 1). Госпитализирован с подозрением на пневмонию, диагностирован ИЭ ТК, осложненный двусторонней полисегментарной пневмонией с деструкцией. На фоне терапии (ванкомицин 2,0 г/сут + гентамицин 240 мг/сут, 6 дней) сохранялась лихорадка до 39,0°C, крупные размеры вегетаций и рецидивирующие эмболии в систему легочной артерии, в связи с чем переведен в кардиохирургический стационар.

При поступлении в кардиохирургический стационар состояние средней степени тяжести, индекс массы тела (ИМТ) 24,7 кг/м², отеков нет, сыпи нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в мин, дыхание жесткое, множественные звонкие влажные мелкопу-

зырчатые хрипы в обоих легких над всей поверхностью, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин, систолический шум у основания мечевидного отростка, гепатоспленомегалия.

Пациент О., 36 лет, без вредных привычек. ИМТ-24,7 кг/м² (Вес 80 кг)

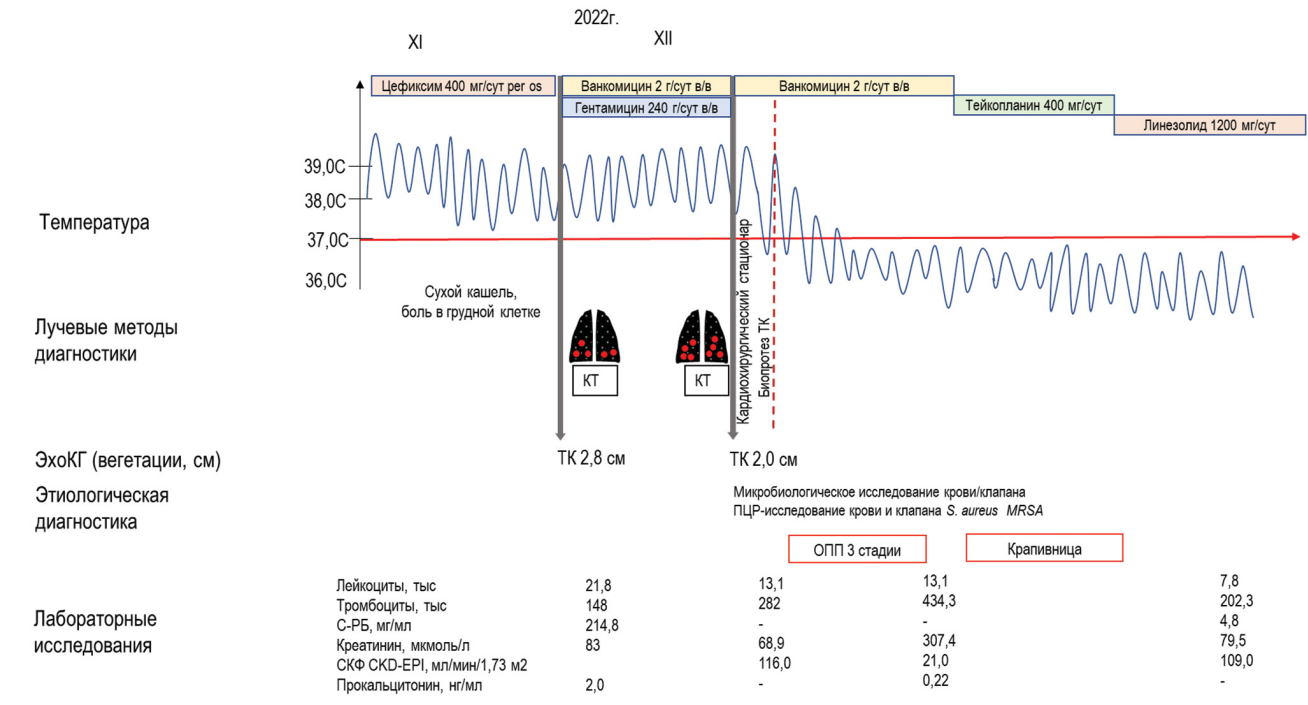


Рисунок 1. Схема истории болезни пациента О.
Примечания: ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ТК — трикуспидальный клапан, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ОПП — острое повреждение почек, С-РБ — С-реактивный белок, СКФ СКД-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI

Patient O., 36 years old, no bad habits. BMI-24.7 kg/m² (Weight 80 kg)

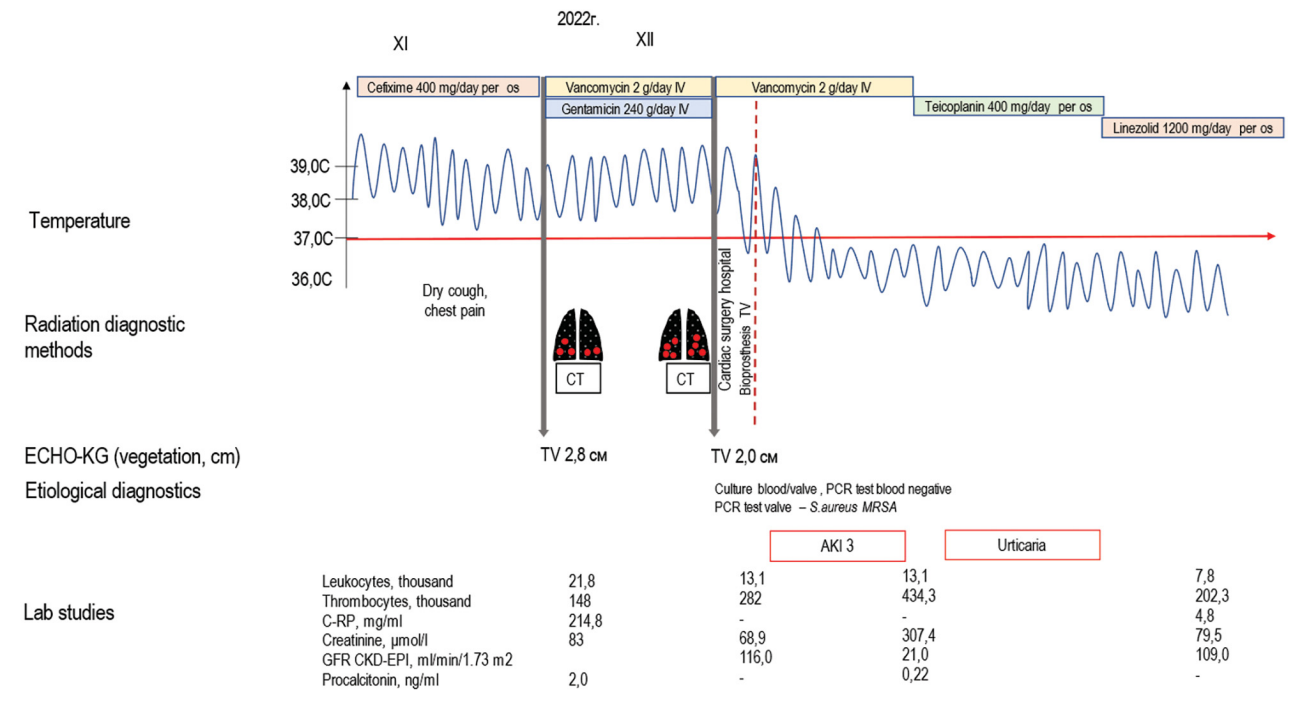


Figure 1. Patient O. Case history diagram
Notes: BMI — body mass index, CT — computed tomography, TV — tricuspid valve, PCR — polymerase chain reaction, AKI — acute kidney injury, C-RP — C-reactive protein, GFR CKD-EPI — glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI formula

В общем анализе крови исходно: лейкоциты $21,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $20,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $0,59 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,33 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 126 г/л, тромбоциты $157 \times 10^9/\text{л}$, **НЛИ 34,2**, **ТЛИ 266,1**, **СИВИ 5361,9**. В динамике: лейкоциты $13,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $10,9 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 120 г/л, тромбоциты $282 \times 10^9/\text{л}$, **НЛИ 6,4**, **ТЛИ 165,9**, **СИВИ 1808,1**.

В биохимическом анализе крови при поступлении: креатинин 68,9 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации ($\text{pСКФ}_{\text{CKD-EPI}}$) 116 мл/мин, мочевины 4,3 ммоль/л, общий белок 57 г/л, С-реактивный белок (С-РБ) 214,8 мг/мл. В динамике через 7 дней: креатинин 307,4 мкмоль/л, $\text{pСКФ}_{\text{CKD-EPI}}$ 21 мл/мин (расценено как острое повреждение почек 3 стадии с увеличением креатинина более, чем в 3 раза). В динамике через 14 дней: креатинин 79,5 мкмоль/л, $\text{pСКФ}_{\text{CKD-EPI}}$ 109 мл/мин, С-РБ 4,8 мг/мл. Коагулограмма — без изменений. Общий анализ мочи: плотность 1015, микрогематурия (10-15 клеток).

Компьютерная томография органов грудной клетки (при поступлении): двусторонняя полисегментарная пневмония с увеличением объема поражения от

исходного, появлением очагов деструкции и выпота в плевральных полостях.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (до операции): фракция выброса левого желудочка (ФВ) 65 %, вегетации на септальной створке ТК до 2,8 см с трикуспидальной регургитацией 3 ст., систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 33 мм рт. ст.

Чреспищеводная ЭхоКГ (до операции): ФВ 57 %, левые отделы не расширены, правые отделы расширены, на створках ТК вегетации до 2,0 см, трикуспидальная регургитация 4 степени, СДЛА 45 мм рт.ст.

На 2-е сутки от момента госпитализации в кардиохирургический стационар пациенту выполнена операция протезирования ТК биологическим протезом Биолаб № 33 (Рисунок 1, 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений, однако потребовалась смена антибактериальной терапии в связи с развитием острого повреждения почек (ОПП) и аллергической реакции: ванкомицин 2,0 г/сут (19 дней, ОПП 3 стадии) → тейкопланин 400 мг/сут (4 дня, крапивница) → линезолид 1200 мг/сут (14 дней).

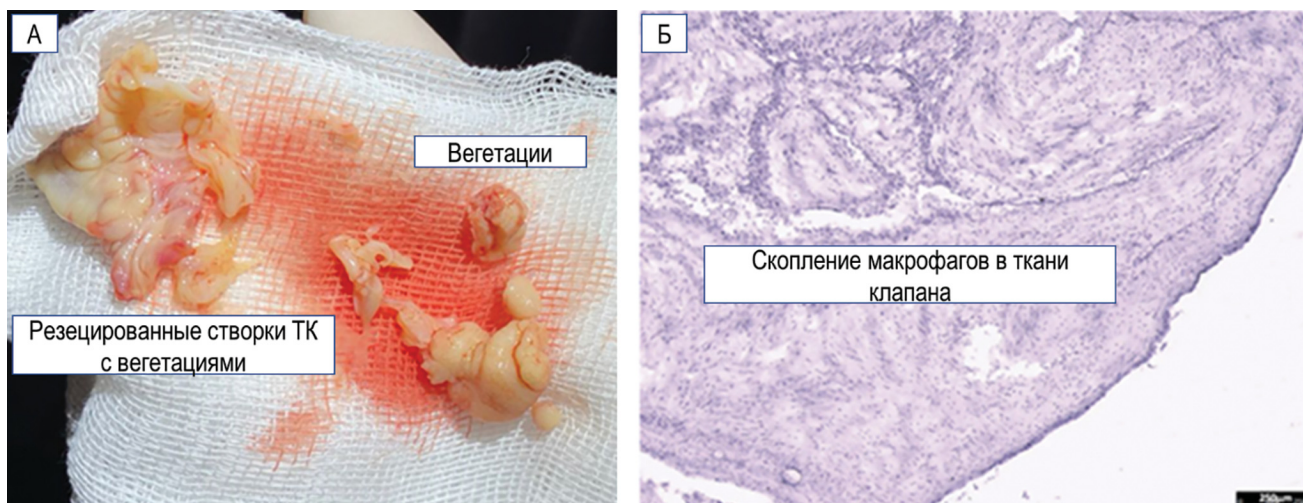


Рисунок 2. Ткань трикуспидального клапана (ТК): А — Операционный материал, Б — Срезы эндокарда, окрашенные гематоксилином. Масштабная линейка 250 мкм

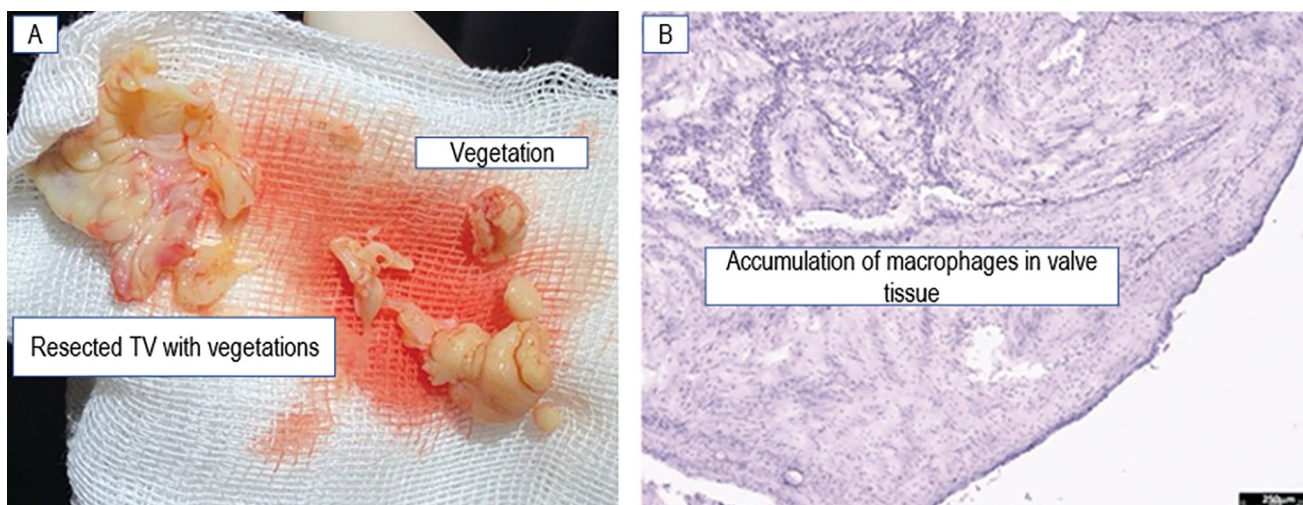


Figure 2. Tricuspid valve (TV) tissue: A — Surgical material, B — Endocardial sections stained with hematoxylin. Scale bar 250 μm

Трансторакальная ЭхоКГ (после операции): ФВ 60 %, удовлетворительная работа биопротеза ТК, СДЛА 30 мм рт.ст.

При микробиологическом исследовании образцов крови и тканей клапана — возбудитель не выявлен.

При ПЦР-исследовании крови и тканей ТК обнаружена ДНК *S. aureus* MRSA $5,4 \times 10^6$ копий/мл.

При патогистологическом исследовании тканей резецированного ТК: гнойное воспаление с формированием крупного тромба (вегетация), очаговый фиброз, скопление клеток макрофагов (Рисунок 2).

При иммуногистохимическом исследовании тканей резецированных клапанов на присутствие целых клеток макрофагов выявлено наличие CD 68+ (общий маркер макрофагов), в малом количестве — CD 86+ (маркер провоспалительного фенотипа макрофагов) и большом количестве — CD 206+ клеток (маркер противовоспалительного фенотипа макрофагов) (Рисунок 3).

Также при поступлении пациента мы исследовали уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) методом электронной микроскопии с изготовлением мазков крови по типу монослой, с последующим окрашиванием в красителе-фиксаторе Эозине метиленовом синем по Май-Грюнвальду и Азур-Эозине по Романовскому-Гимзе [11]. Уровень НВЛ (%) в мазке (доля трансформированных нейтрофилов в НВЛ) определяли по формуле $N_{НВЛ} (\%) = N_{НВЛ} / (N_{нейтрофил} + N_{эозинофил} + N_{базофил} + N_{НВЛ})$, где $N_{НВЛ}$ — количество нейтрофильных внеклеточных ловушек, $N_{нейтрофил}$ — количество нативных нейтрофилов, $N_{эозинофил}$ — количество нативных эозинофилов, $N_{базофил}$ — количество нативных базофилов [11]. Уровень НВЛ у пациента при поступлении составил 14,7 %, в динамике (через 7 дней) — 9,1 % (Рисунок 4).

На основании анамнеза, клинических данных, результатов лабораторного, инструментального исследований пациенту установлен окончательный клинический диагноз на первые сутки госпитализации:

Диагноз:

Основной: Острый ИЭ трикуспидального клапана, вызванный *S. aureus* MRSA. Тяжелая недостаточность ТК. Легочная гипертензия 1 ст. Операция протезирования ТК биологическим протезом Биолаб № 33.

Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний гидроторакс. ОПП ванкомицин-индуцированное 3 ст. Аллергическая реакции по типу крапивницы на тейкопланин.

Пациент выписан из стационара на 35-е сутки в удовлетворительном состоянии. При амбулаторном визите через 3 и 6 месяцев — состояние пациента стабильное, температура не повышалась, лабораторные анализы крови и мочи без патологических изменений, при трансторакальной ЭхоКГ функция протеза удовлетворительная, дополнительных наложений не визуализировано.

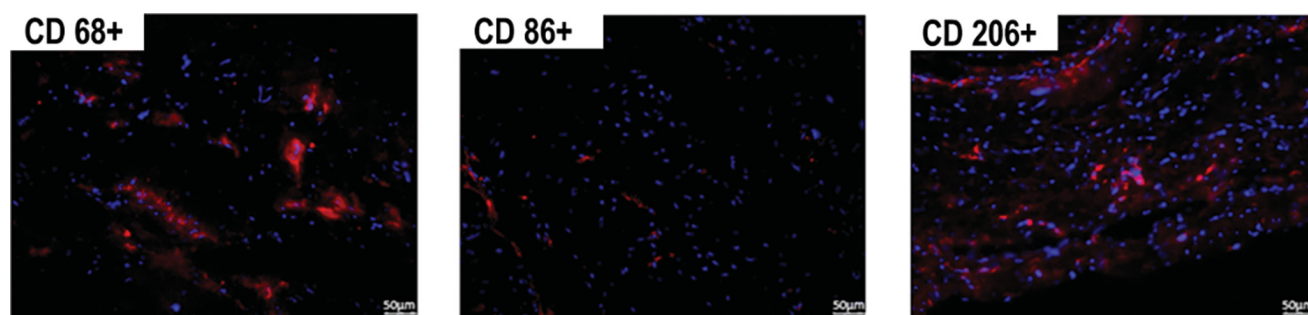


Рисунок 3. Иммуногистохимическое окрашивание эндокарда пациента с ИЭ ТК на выявление CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клеток

Примечание: Представлены Cluster of Differentiation (CD) 68+ (общий маркер макрофагов), в малом количестве CD 86+ (маркер провоспалительного фенотипа макрофагов) и большом количестве CD 206+ (маркер противовоспалительного фенотипа макрофагов) клетки. Масштабная линейка 50 мкм. Красное свечение — экспрессия маркеров CD 68+, CD 86+, CD 206+. Синее свечение — докраска ядер DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)

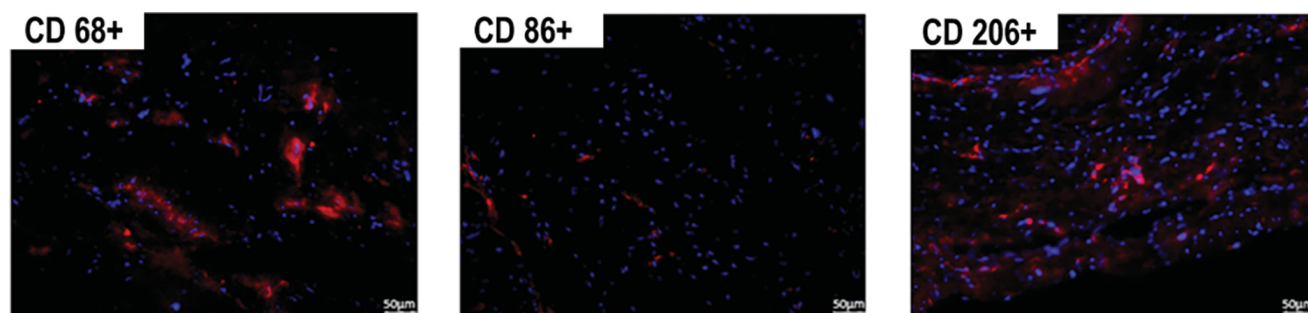


Figure 3. Immunohistochemical staining of the endocardium of a patient with IE of the TV to detect CD 68+, CD 86+ and CD 206+ cells

Note: Cluster of Differentiation (CD) 68+ (a common marker of macrophages), a small amount of CD 86+ (a marker of the pro-inflammatory phenotype of macrophages) and a large amount of CD 206+ (a marker of the anti-inflammatory phenotype of macrophages) cells are shown. Scale bar 50 μm. Red glow — expression of markers CD 68+, CD 86+, CD 206+. Blue glow — nuclei staining with DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)

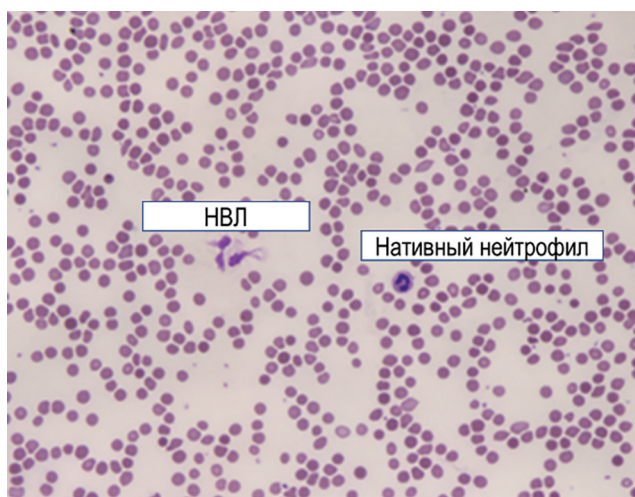


Рисунок 4. Вид мазка, выполненного по типу монослой для определения НВЛ у пациента с ИЭ ТК

Примечание: НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки

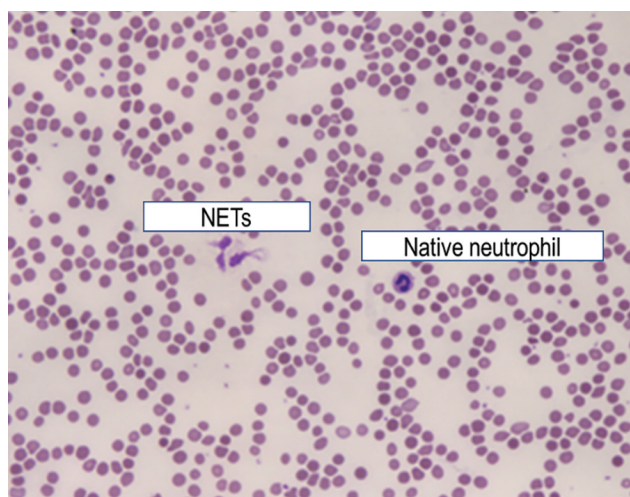


Figure 4. A smear made as a monolayer to determine NETs in a patient with IE TV

Note: NETs — neutrophil extracellular traps

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение интересно развитием осложненного ИЭ ТК у пациента без предрасполагающих факторов, ключевую роль в этиологической диагностике которого имело ПЦР-исследование, позволившее назначить в послеоперационном периоде этиотропную терапию. Несмотря на очевидные показания для кардиохирургического лечения, сроки вмешательства были не однозначны, учитывая гемодинамическую стабильность пациента. Выделение пациента в группу высокого риска краткосрочного летального исхода стало возможным благодаря определению нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и расчетных индексов воспаления (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс (ТЛИ), системный иммунно-воспалительный индекс (СИВИ)). Также были выявлены уникальные патогистологические изменения, свидетельствующие о повышенной деструкции тканевых макрофагов, определивших грубое поражение клапанного аппарата.

ИЭ неизменно остается сложным заболеванием для практикующего врача как на этапе постановки диагноза, так и выбора правильного лечения, что предопределяет его неблагоприятный прогноз [1, 2, 12]. Часто наблюдается течение болезни под «масками» других патологий, приводящих к ложной постановке альтернативных диагнозов и длительной диагностике ИЭ [1, 2, 13, 14]. В представленном клиническом наблюдении первые клинические проявления протекали под маской «внебольничной пневмонии», однако ее характер позволил сразу предположить наличие эмбологенного очага инфекции, что определило короткие сроки диагностики ИЭ трикуспидального клапана. От появления первых симптомов у обсуждаемого пациента до верификации ИЭ прошло не более 14 дней, что соответствует ранним срокам диагностики.

ИЭ собственного клапана встречается редко, с частотой приблизительно от 2 до 10 случаев на 100 000 человеко-лет [1, 2, 15]. Первичный ИЭ нативного трикуспидального клапана, не ассоциированный

с имплантацией внутрисердечных устройств, наличием врожденного порока сердца или употреблением внутривенных психоактивных препаратов, наблюдается крайне редко [1, 2]. Мы представили уникальный клинический случай пациента с ИЭ нативного неизмененного ТК без связи с предрасполагающими факторами. Нам не удалось установить источник инфекции, однако, учитывая этиологическую принадлежность заболевания, мы предполагаем связь с кожными инфекциями, которые вероятно были незамеченным пациентом.

Этиологическая принадлежность ИЭ традиционно является решающим фактором как для диагностики заболевания в качестве большого или малого критерия Дюка, так и для выбора правильной этиотропной терапии. При этом важен не только сам факт выявления возбудителя, но и определение его этиопатогенетической связи с текущим активным ИЭ. Наибольшие трудности вызывает высокая частота ИЭ с неустановленной этиологией, составляющая по некоторым данным до 56-83 %, связанная не только с особенностями бактериемии, отличающейся низкой концентрацией возбудителя в крови, в том числе из-за ранней антибактериальной терапии, но и высокой трудоемкостью микробиологического исследования [1, 2, 7]. У нашего пациента результаты микробиологического исследования крови и тканей резецированных клапанов оказались отрицательным на всех этапах обследования. Мы дополнительно выполнили ПЦР-исследование образцов цельной венозной крови и тканей резецированных клапанов. При этом была выявлена ДНК метициллинрезистентного *S. aureus*, который и предполагался нами как наиболее вероятный патоген с учетом клинической картины и агрессивности течения болезни. Выполненные ранее исследования и полученные собственные данные также подтверждают большую диагностическую эффективность молекулярно-биологических методов для этиологической диагностики ИЭ, в особенности при принятии решения о продолжении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде [16, 17].

Показания для оперативного лечения правостороннего ИЭ более строгие, чем для левостороннего, и включают следующие положения: дисфункция правого желудочка, вторичная по отношению к острой тяжелой трикуспидальной регургитации, резистентная к диуретикам (класс/уровень I/B), сохранение вегетаций с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких после рецидивирующей эмболии (I/B), **крупные остаточные вегетации трехстворчатого клапана (>20 мм) после рецидивирующей септической легочной эмболии (I/C)**, пациенты с одновременным поражением левых структур сердца (I/C) [1, 2]. Отдельно отметим, что конкретные сроки проведения кардиохирургического лечения для правостороннего ИЭ, такие как для левостороннего ИЭ, не установлены и выбираются на усмотрение врача [1, 2]. У нашего пациента исходные размеры вегетация составляли 28 мм и уже сопровождалась эмболией в бассейн легочной артерии. На фоне лечения размеры вегетаций уменьшились до 20 мм, но сохранялась рецидивирующая эмболия, лихорадка и нарастающая трикуспидальная регургитация, что было справедливо расценено как показания для кардиохирургического лечения, однако срочность операции оставалась неопределенной.

Необходимость поиска точных и доступных для практического применения маркеров неблагоприятного прогноза продиктована высокой летальностью при ИЭ [1-6, 15, 18]. Наиболее известными клинико-инструментальными предикторами смерти в стационаре являются — сердечная недостаточность, протезированный клапан, инсульт, ОПП, крупные размеры вегетации, высокий индекс коморбидности Чарльсон, поражение левых отделов сердца, *S. aureus*, развитие эмболий на фоне лечения [1, 2, 19, 20], а среди лабораторных маркеров — С-РБ, прокальцитонин, общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, NT pro-BNP, Д-Димер [1, 2, 20, 21]. В целом несмотря на кажущееся многообразие клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, их предсказательная способность не является оптимальной и представляет значительные трудности для практикующего врача. Более того тотальное большинство представленных параметров были определены только для левостороннего ИЭ. При этом в целом следует заключить, что универсального единого параметра на сегодняшний день нет. Интерес представляют простые для практического применения расчетные индексы воспаления — нейтрофильно/лимфоцитарный, тромбоцитарно/лимфоцитарный и системный иммуновоспалительный (тромбоциты*нейтрофилы/лимфоциты) индексы [22, 23]. Известно, что бактериальные инфекции, в том числе сепсис и ИЭ, характеризуются постепенным нарастанием числа нейтрофилов и снижением лимфоцитов, в связи с чем их соотношение может точнее отражать тяжесть течения болезни. Более того в клинической практике часто наблюдается снижение уровня тромбоцитов по мере увеличения активности инфекций кровотока и прослеживается связь тромбоцитопении потребления с более крупными размерами вегетаций [24]. В связи с чем соотношение тромбоцитов к клеткам воспаления также может оказаться весьма информативным (ТЛИ, СИВИ).

Ряд исследований у пациентов с бактериемией показал, что НЛИ является более точным маркером неблагоприятного исхода, чем изолированный анализ уровня лейкоцитов [22, 23]. Hu W. et al. (2022 г) отметили, что при пороговом значении СИВИ $\geq 1960,9$ в 6,9 раз увеличивается риск эмболических событий [23], а Agus H.Z. et al. (2020 г.) выявили, что при СИВИ $\geq 2314,0$ (AUC 0,641, $p=0,019$) — растет риск госпитальной летальности [22]. Согласно результатам проведенного нами когортного исследования, риск госпитальной летальности увеличивается при уровне НЛИ $\geq 20,0$, СИВИ $\geq 2314,0$, ТЛИ $\leq 82,0$ [25]. У нашего пациента при поступлении отмечены уровни **НЛИ 34,2**, **ТЛИ 266,1**, **СИВИ 5361,9**, которые соответствовали высокому риску летального исхода в стационаре, что явилось аргументом в пользу срочного выполнения кардиохирургического лечения. В динамике отмечалось значительное снижение НЛИ до 6,4, ТЛИ — до 165,9 и СИВИ — до 1808,1, отражающих стабильно удовлетворительное течение послеоперационного периода.

Нейтрофилы и тромбоциты играют ключевую роль в развитии имунотромбоза, в том числе путем образования НВЛ [26]. Основная функция НВЛ заключается в захвате, нейтрализации и уничтожении возбудителей [26]. Нарушение регуляции НВЛ может способствовать развитию патологических процессов. Kumar S. et al. (2019 г.) показали связь НВЛ с тяжестью сепсиса [27]. Ряд исследований были направлены на определение порогового уровня НВЛ для оценки негативного прогноза при разных патологиях: НВЛ $\geq 23\%$ — для сепсиса, НВЛ $\geq 16\%$ — для COVID-19, НВЛ $\geq 12\%$ — для внебольничной пневмонии тяжелого течения [28-30]. У пациентов с ИЭ нами было получено пороговое значение НВЛ $\geq 14,2$, определяющее высокий риск госпитальной летальности [31]. У нашего пациента уровень НВЛ при поступлении составил 14,7%, что свидетельствовало о неконтролируемом избыточном воспалении и неблагоприятном прогнозе, дополнительно подтверждая необходимость срочного кардиохирургического лечения.

Также наше клиническое наблюдение уникально возможностью проведения дополнительного анализа клеточного состава вегетаций и тканей резецированных клапанов, помимо общепринятого стандартного гистологического исследования. Удивительным оказался низкий уровень цельноклеточных провоспалительных макрофагов в операционном материале. Мы предполагаем, что мы наблюдали феномен «макрофагального провала» [32], обусловленного повышенной деструкцией макрофагов под влиянием НВЛ и неконтролируемым выходом провоспалительных цитокинов, приведших к тяжелому клапанному повреждению и потребности в кардиохирургическом лечении.

Трудность ведения практически каждого пациента с ИЭ в условиях реальной клинической практики определила позиции национальных и международных научных сообществ кардиологов в поддержке мультидисциплинарного подхода [1, 2]. Положительный вклад такого подхода для нашего пациента был очевиден и отразился в правильной оценке показаний к операции и выборе сроков вмешательства на основе комплексного современного обследования. За время госпитализации

у пациента были отмечены трудности в подборе антибактериальной терапии, обусловленные развитием ванкомицин-индуцированного ОПП, потребовавшего смены терапии на тейкопланин, осложнившейся крапивницей, и в конечном счете успешном назначении линезолида. В исходе госпитализации было отмечено полное восстановление функции почек и, в целом, однозначно благоприятный исход лечения.

Заключение

Таким образом у молодого пациента клинически имелся острый вероятный ИЭ трикуспидального клапана (1 большой критерий и 2 малых критерия Дюка — лихорадка и сосудистый фактор) с гигантской вегетацией (28 мм), осложненный тяжелой клапанной недостаточностью, рецидивирующим эмболическим синдромом в систему легочной артерии с формированием легочной гипертензии. На основании патогистологических критериев диагноз ИЭ был подтвержден, однако этиологическая принадлежность установлена только при ПЦР-исследовании крови и тканей резецированных клапанов. Высокий уровень НВЛ, НЛИ и СИВИ соответствовали крайне высокому риску летального исхода и определили необходимость срочного оперативного лечения. Своевременно выполненное оперативное лечение привело к выздоровлению пациента, что отразилось в снижении всех расчетных индексов воспаления и НВЛ, соответствующих низкому риску развития осложнений. Малое содержание неповрежденных провоспалительных макрофагов CD86+ в тканях резецированного ТК вероятно свидетельствует об их избыточном разрушении, сопровождающимся выходом большого количества провоспалительных цитокинов, что и привело к такому быстрому и тяжелому поражению ТК. Мультиплексный подход определил успех терапии и полное выздоровления пациента. Таким образом, современное ведение пациентов с ИЭ должно быть комплексным с применением актуальных методов этиологической и визуализирующей диагностики, и направленным на раннее выявление пациентов неблагоприятного риска для своевременного дифференцированного подхода к консервативной или кардиохирургической тактике лечения.

Вклад каждого автора:

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

Котова Е.О.: концепция и дизайн статьи, написание рукописи, окончательное редактирование и утверждение рукописи

Писарюк А.С.: концепция и дизайн статьи, редактирование текста
Лохонина А.В.: выполнение практической части по макрофагам и определению профиля цитокинов, редактирование текста

Моисеева А.Ю.: поиск литературы, выполнение практической части по нейтрофильным висцеральным ловушкам, написание текста, составление таблиц, рисунков

Домонова Э.А.: выполнение практической части по молекулярно-биологическим исследованиям, редактирование текста

Бабухина Ю.И.: клиническая часть исследования, редактирование текста

Кахкцяц П.В.: клиническая часть исследования, редактирование текста

Фатхудиной Т.Х.: контроль практической части по макрофагам и определению профиля цитокинов, редактирование текста

Кобалава Ж.Д.: концепция и дизайн статьи, окончательное редактирование и утверждение 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

Kotova E.O.: concept and design of the article, writing the manuscript, final editing and approval of the manuscript

Pisaryuk A.S.: concept and design of the article, editing the text

Lokhonina A.V.: implementation of the practical part on macrophages and determination of the cytokine profile, editing the text

Moiseeva A.Yu.: literature search, implementation of the practical part on neutrophil extracellular traps, writing the text, compiling tables, figures

Domonova E.A.: implementation of the practical part on molecular biological studies, editing the text

Babukhina Yu.I.: clinical part of the study, editing the text

Kakhktsyan P.V.: clinical part of the study, editing the text

Fatkhudina T.Kh.: control of the practical part on macrophages and determination of the cytokine profile, editing the text

Kobalava Zh.D.: concept and design of the article, final editing and approval of the manuscript

Список литературы / References:

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(10): 113-192. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233. Demin A.A., Kobalava Z.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233. [In Russian]
2. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S. et al, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. European heart journal. 2023; 44(39): 3948-4042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
3. Кобалава Ж.Д., Котова Е.О. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита. Кардиология. 2023; 63(1): 3-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2307> Kobalava Zh.D., Kotova E.O. Global and national trends in the evolution of infective endocarditis. Kardiologiya. 2023; 63(1): 3-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.1.n2307> [In Russian]
4. Habib G., Erba P.A., Iung B. et al.; EURO-ENDO Investigators. 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; 40 (39): 3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
5. Arshad V., Talha K.M., Baddour L.M. Epidemiology of infective endocarditis: novel aspects in the twenty-first century. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2022; 20(1): 45-54. doi: 10.1080/14779072.2022.2031980.
6. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Белова М.В. и др. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики. Клиницист. 2020;14(1-2):82-90. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90> Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V. et al. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. The Clinician. 2020;14(1-2):82-90. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90> [In Russian]
7. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17(1):153-164. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-14> Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. Rational

- Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):153-164. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-14> [In Russian]
8. Hubert S., Thuny F., Resseguier N. et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.029.
 9. Rizzi M., Ravasio V., Carobbio A. et al; Investigators of the Italian Study on Endocarditis. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230. doi: 10.1186/1471-2334-14-230.
 10. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Винокуров А.С. и др. Септическая эмбологенная пневмония — особенности клиники и диагностики (обзор литературы и собственные наблюдения). *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(4):272-281. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281>.
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Vinokurov A.S. et al. Septic Embologenic Pneumonia — Clinical and Diagnostical Features (Review and Own Observations). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(4):272-281. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281>. [In Russian]
 11. Волков А.Ю., Мосальская Д.В., Гурьев А.С., авторы; ООО «Медтехнопарк», патентообладатель. Способ определения относительного количества эритроцитически трансформированных фагоцитов. Пат. 2712179 Рос. Федерация. Оpubл. 24.01.2020. Volkov A.Yu., Mosal'skaya D.V., Gur'ev A.S., autors; ООО «Medtechnopark», assignee. The method of determination of relative number of phagocytes with entotic transformation. Russian Federation patent 2712179. 2020 Jan 24.
 12. Harky A., Zaim S., Mallya A. et al. Optimizing outcomes in infective endocarditis: A comprehensive literature review. *J Card Surg*. 2020; 35(7):1600-1608. doi: 10.1111/jocs.14656.
 13. Будневский А.В., Есауленко И.Э., Гречкин В.И. и др. Дифференциальная диагностика лихорадочных состояний в больнице скорой медицинской помощи. *Клин. мед*. 2016; 94 (6): 445-449. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-445-449
Budnevsky A.V., Esaulenko I.E., Grechkin V.I. et al. Differential diagnostics of febrile conditions in an emergency care clinic. *Clin. med*. 2016; 94 (6): 445-449. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-445-449 [In Russian]
 14. Дробышева В.П., Дёмин А.А., Осипенко М.Ф. Гастроинтестинальный дебют острого стафилококкового эндокардита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 160(12): 84-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-84-86
Drobysheva V.P., Demin A.A., Osipenko M.F. Gastrointestinal debut of acute staphylococcal endocarditis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 160(12): 84-86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-160-12-84-86 [In Russian].
 15. Nappi F. Native Infective Endocarditis: A State-of-the-Art-Review. *Microorganisms*. 2024; 12(7): 1481. doi: 10.3390/microorganisms12071481.
 16. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):23-31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):23-31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042 [In Russian].
 17. Burban A., Stupik D., Reda A. et al. Novel Diagnostic Methods for Infective Endocarditis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1245. doi: 10.3390/ijms25021245.
 18. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66-75. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192
Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S. et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66-75. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192 [In Russian]
 19. Noubiap J.J., Nkeck J.R., Kwondom B.S. et al. Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):e77-e86. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00400-9.
 20. Kong W.K. F., Salsano A., Giacobbe D.R. et al.; The EURO-ENDO Investigators. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J*. 2022;43(29):2770-2780. doi: 10.1093/eurheartj/ehac307.
 21. Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Миронов А.Ю. и др. Маркёры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (7): 435-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>
Kargaltseva N.M., Kotcherovets V.I., Mironov A.Yu. et al. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (7): 435-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442> [In Russian]
 22. Agus H.Z., Kahraman S., Arslan C. et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc*. 2020;32(1):58-64. doi: 10.37616/2212-5043.1010.
 23. Hu W., Su G., Zhu W. et al. Systematic Immune-Inflammation Index Predicts Embolic Events in Infective Endocarditis. *Int Heart J*. 2022;63(3):510-516. doi: 10.1536/ihj.21-627.
 24. Ferrera C., Vilacosta I., Fernández C. et al. Usefulness of thrombocytopenia at admission as a prognostic marker in native valve left-sided infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):950-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.021.
 25. Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Писарюк А.С. и др. Значение расчетных индексов воспаления для прогнозирования краткосрочной летальности у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Терапия*. 2024; 10(8S): 180. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.8suppl.1-393>
Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Pisaryuk A.S., et al. The value of calculated inflammation indices for predicting short-term mortality in patients with infective endocarditis. *Therapy*. 2024; 10(8S): 180. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.8suppl.1-393> [In Russian]
 26. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
 27. Kumar S., Gupta E., Kaushik S. et al. Quantification of NETs formation in neutrophil and its correlation with the severity of sepsis and organ dysfunction. *Clin Chim Acta*. 2019;495:606-610. doi: 10.1016/j.cca.2019.06.008.
 28. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С. и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):S43-50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.
Kassina D.V., Vasilenko I.A., Gur'ev A.S. et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S43-50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029. [In Russian]
 29. Gur'ev A., Mosalskaia D., Lopatin A. et al. Prognostic value of cellular markers in sepsis: extracellular DNA traps and platelet count relation. *Intensive Care Med Exp*. 2019; 000809:237-238. doi: 10.1186/s40635-019-0265-y.

30. Карнаушкина М.А., Гурьев А.С., Миронов К.О. и др. Ассоциации полиморфизмов генов толл-подобных рецепторов и активности нетоза как прогностические критерии тяжести течения пневмонии. Современные технологии в медицине. 2021; 13 (3): 47-54. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.06>
Karnaushkina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O. et al. Associations of toll-like receptor gene polymorphisms with NETosis activity as prognostic criteria for the severity of pneumonia. Sovremennye tehnologii v medicine. 2021; 13(3): 47-54. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.06> [In Russian]
31. Rajan R., Kobalava Z., Kotova E. et al. Prognostic value of neutrophil extracellular traps and diagnostic role of polymerase chain reaction in infective endocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 2023; 81(8): 1954-1954. doi.org/10.1016/S0735-1097(23)02398-7
32. Chen L., Zhao Y., Lai D. et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage pyroptosis in sepsis. Cell Death Dis. 2018;9(6):597. doi: 10.1038/s41419-018-0538-5.

Информация об авторах

Котова Елизавета Олеговна  — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы; консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; врач-кардиолог Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова, Москва, e-mail: kotova_eo@pfur.ru, mauschen@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9643-5089>

Писарюк Александра Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова; доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4103-4322>

Лохонина Анастасия Вячеславовна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>

Моисеева Александра Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0718-5258>.

Домонова Эльвира Алексеевна — к.б.н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>

Бабухина Юлия Игоревна — врач кардиолог, младший научный сотрудник консультативно-диагностического центра института коронарной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1454-467X>

Кахкцяц Павел Вараздатович — к.м.н., заведующий отделением реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий (РХКСИКА), врач сердечно-сосудистый хирург, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8781-5012>

Фатхудинов Тимур Хайсамудинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

Кобалава Жанна Давидовна — член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Information about the authors

Elizaveta O. Kotova  — PhD, associate professor of the department of internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), consultant of the organizational and methodological department of the administrative and management unit of the Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; cardiologist of the University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, e-mail: kotova_eo@pfur.ru, mauschen@inbox.ru, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9643-5089>

Aleksandra S. Pisyaryuk — PhD, cardiologist of the University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov.; associate professor of department of the internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4103-4322>

Anastasiya V. Likhonina — PhD, assistant at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>

Alexandra Yu. Moiseeva — PhD, assistant of the department of internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0718-5258>

Elvira A. Domonova — PhD in biology, Head of the scientific group for the development of new methods for diagnosis of opportunistic and human papillomavirus infections in the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>

Julia I. Babukhina — cardiologist, junior researcher at the consultative and diagnostic center of the Institute of Coronary and Vascular Surgery of the Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1454-467X>

Pavel V. Kakhktsyan — PhD, Head of the Department of Reconstructive Surgery of Heart Valves and Coronary Arteries, cardiovascular surgeon, leading researcher at the A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8781-5012>

Timur Kh. Fatkhudinov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University). Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

Zhanna D. Kobalava — correspondent member of Russian academy of science, M.D., PhD, professor, Head of the department of the internal diseases with the course in cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev, Medical Institute, FGAOU VO People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author: