

¹Сергеева Е.О., ¹Саджая Л.А., ²Борлакова Д.М., ²Айриев Т.М., ¹Кобин А.А

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В
БИОПРОТЕЗАХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ПРИЗНАКАМИ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО МОНОСЛОЯ**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357502, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказская государственная академия» – медицинский институт, 369001, Карачаево-Черкесская Республика, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 36

Цель работы: проведение гистологического исследования биопротезов клапанов сердца (БКС) с различной степенью структурных нарушений для выявления ключевых механизмов патогенеза инфекционного эндокардита (ИЭ) и определения морфологических предикторов его развития.

Методы и материалы исследования. В рамках настоящей работы проведен сравнительный анализ трех групп эксплантированных ксеноперикардимальных биопротезов клапанов сердца (БКС) аортальной и митральной позиций, различающихся по степени сохранности эндотелиального покрытия и структуры стромы створок:

1. Интактные БКС (контрольная группа).
2. БКС с минимальными структурными нарушениями.
3. БКС с выраженными деструктивными изменениями.

Результаты. На фоне тенденции к увеличению числа пациентов с имплантированными БКС по поводу приобретенных пороков сердца (ППС) и статистически значимого роста антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов, случаи ИЭ биопротезов различной этиологии становятся все более частым и грозным осложнением. Инфекционный эндокардит биопротезированных клапанов сердца представляет собой серьезное осложнение, инициируемое, как правило, нарушением целостности эндотелиального монослоя, выполняющего барьерную и тромборезистентную функции. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа пациентов с протезированными клапанами, что, в сочетании с глобальной проблемой антибиотикорезистентности, придает изучению ИЭ БКС особую актуальность. Настоящее исследование фокусируется на детальном анализе гистологических особенностей биопротезов, демонстрирующих разную степень дегенеративных изменений, с целью идентификации морфологических паттернов, ассоциированных с развитием данной патологии.

Заключение. Глубокий анализ структурных перестроек ткани БКС позволит не только прогнозировать риск развития инфекционного эндокардита, но и выявить ключевые факторы, детерминирующие уязвимость протезов к микробной колонизации и последующим инфекционным осложнениям.

Ключевые слова: эндокардит биопротезированных клапанов, сердце, патология, гистология

¹Sergeeva E.O., ¹Sadzhaya L.A., ²Borlakova D.M., ²Airiev T.M., ¹Kobin A.A.

PREDICTION OF THE RISK OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN HEART VALVE BIOPROSTHESES WITH SIGNS OF ENDOTHELIAL MONOLAYER INTEGRITY VIOLATION
¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 11 Kalinina Avenue, Pyatigorsk, 357502;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North Caucasus State Academy" - Medical Institute, 36 Stavropolskaya, Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, 369001

Objective of the work: conducting a histological study of heart valve bioprostheses (HVB) with varying degrees of structural abnormalities to identify key mechanisms of infective endocarditis (IE) pathogenesis and determine morphological predictors of its development.

Methods and materials of the study. In this work, a comparative analysis of three groups of explanted xenopericardial bioprosthetic heart valves (BHVs) of the aortic and mitral positions, differing in the degree of preservation of the endothelial coating and the structure of the stromal leaflets was performed:

1. Intact BHVs (control group).
2. BHVs with minimal structural damage.
3. BHVs with pronounced destructive changes.

Results. Against the background of a tendency to increase the number of patients with implanted BHVs for acquired heart defects (AHDs) and a statistically significant increase in antibiotic resistance of pathogenic microorganisms, cases of IE of bioprostheses of various etiologies are becoming an increasingly frequent and formidable complication. Infective endocarditis of bioprosthetic heart valves is a serious complication initiated, as a rule, by a violation of the integrity of the endothelial monolayer, which performs barrier and thromboresistant functions. In recent years, there has been a steady increase in the number of patients with prosthetic valves, which, combined with the global problem of antibiotic resistance, makes the study of IE of the BCS particularly relevant. This study focuses on a detailed analysis of the histological features of bioprostheses demonstrating varying degrees of degenerative changes in order to identify morphological patterns associated with the development of this pathology.

Conclusion. A deep analysis of structural rearrangements of the BCS tissue will not only predict the risk of developing infective endocarditis, but also identify key factors that determine the vulnerability of prostheses to microbial colonization and subsequent infectious complications.

Keywords: endocarditis of bioprosthetic valves, heart, pathology, histology

Введение.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) биопротезированных клапанов сердца (БКС) представляет собой серьезное осложнение, частота которого возрастает на фоне увеличения числа пациентов с имплантированными БКС и глобального роста антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов. Ключевым иницирующим событием в патогенезе ИЭ БКС, как правило, является нарушение целостности эндотелиального монослоя, который в норме выполняет критически важные барьерную и тромборезистентную функции. Повреждение эндотелия и подлежащего матрикса создает условия для адгезии микроорганизмов и формирования вегетаций. В связи с этим, изучение структурных изменений в биопротезах, предшествующих и сопутствующих инфекционному процессу, приобретает особую актуальность. Настоящее исследование фокусируется на детальном гистологическом анализе биопротезов с разной степенью дегенеративных изменений с целью идентификации морфологических паттернов, ассоциированных с повышенным риском развития данной патологии.

Цель исследования: провести гистологическое исследование биопротезов клапанов сердца с различной степенью структурных нарушений для выявления ключевых механизмов патогенеза инфекционного эндокардита (ИЭ) и определения морфологических предикторов его развития.

Методы и материалы.

Исследование носило ретроспективный сравнительный характер. Работа выполнена с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации и одобрена локальным этическим комитетом. От всех пациентов было получено информированное согласие на оперативное вмешательство и использование их биологического материала в научных целях.

Материалом для исследования послужили образцы эксплантированных ксеноперикардальных биопротезов аортальной и митральной позиций, полученные во время повторных кардиохирургических вмешательств.

Критерии включения в исследование: эксплантированные ксеноперикардальные БКС, удаленные по причине структурной дегенерации или инфекционного эндокардита. Критерии исключения: механические протезы; образцы тканей, непригодные для гистологического анализа из-за выраженной аутолитической деструкции или малого объема материала.

На основании макроскопической и последующей гистологической оценки все образцы были разделены на три группы, различающиеся по степени сохранности эндотелиального покрытия и структуры стромы створок:

- **Группа 1:** Интактные БКС (контрольная группа – 25 образцов) – образцы с сохраненным эндотелиальным покрытием и без признаков структурной дезорганизации стромы.
- **Группа 2:** БКС с минимальными структурными нарушениями (22 образца) – образцы с очаговой десквамацией эндотелия, умеренным отеком и начальным разволокнением стромы, очаговой мононуклеарной инфильтрацией.
- **Группа 3:** БКС с выраженными деструктивными изменениями (18 образцов) – образцы с обширной утратой эндотелиального покрова, грубой дезорганизацией и фрагментацией коллагеновых волокон, формированием лакун и выраженной воспалительной инфильтрацией.

Результаты исследования.**Гистологическая характеристика интактных биопротезов.**

Гистологическая структура интактных БКС максимально соответствует нативной ткани клапана. Эндотелиальный монослой, выстилающий предсердную и желудочковую поверхности створок, представлен эндотелиоцитами, позитивными при иммуногистохимическом окрашивании на CD31. Отмечается морфологическая гетерогенность эндотелия: на желудочковой поверхности, подверженной более высоким гемодинамическим нагрузкам, слой эндотелиоцитов выглядит более тонким, клетки имеют уплощенную форму и вытянутые, гиперхромные ядра. На предсердной поверхности эндотелиоциты характеризуются более объемной цитоплазмой и округлыми ядрами (рис. 1, рис. 2). В целом, для интактного эндотелия БКС характерны сохранность межклеточных контактов и упорядоченность структуры [1].

Стромальный компонент створки представлен плотно упакованными, ориентированными пучками коллагеновых волокон, формирующими каркас клапана. В строме могут визуализироваться немногочисленные мелкие полости с прозрачным содержимым, вероятно, артефактного происхождения или связанные с особенностями обработки ткани.

Предполагается, что инициация дегенеративных процессов в БКС данного типа, приводящих к тканевой несостоятельности, может быть связана с хроническим воздействием гемодинамических факторов [2], о чем косвенно свидетельствует описанная выше морфологическая адаптация эндотелиоцитов в зонах с различным кровотоком (например, уплощение клеток и увеличение гетерохроматина в ядре в местах оттока).

Ключевым аспектом является сохранность как эндотелиального слоя, так и подлежащего экстрацеллюлярного матрикса (стромы створки). Интактный эндотелий, совместно с гликокаликсом и сохранной базальной мембраной, формирует важнейший защитный барьер, предотвращающий адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, а также колонизацию микроорганизмами из кровотока [4]. Расслоение коллагеновых волокон, если оно наблюдается даже в минимальной степени, может свидетельствовать о начальных этапах деструктивных изменений БКС под действием циклических механических нагрузок.

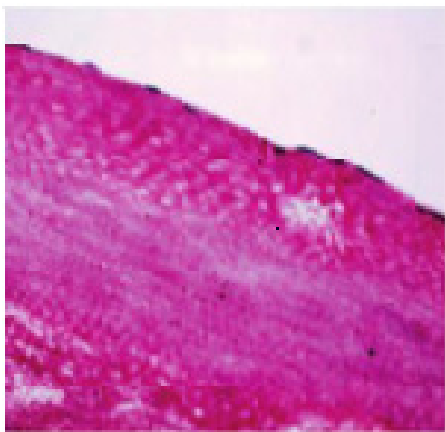


Рис. 1. Эндотелий интактного БКС – желудочковая поверхность (окраска гематоксилин-эозином с использованием иммуногистохимии на CD-31) [1]

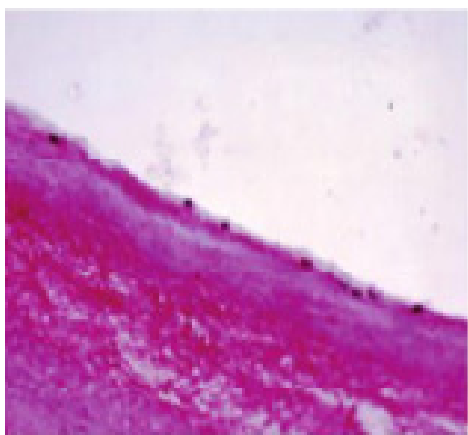


Рис. 2. Эндотелий интактного БКС – предсердная поверхность (окраска гематоксилин-эозином с использованием иммуногистохимии на CD-31) [1]

Гистологическая характеристика биопротезов с минимальными тканевыми нарушениями.

В отличие от интактных образцов, биопротезы с умеренными (минимальными) нарушениями демонстрируют признаки дезорганизации эндотелиального слоя. Вместо непрерывного монослоя наблюдаются очаговая десквамация, дистрофические изменения эндотелиоцитов и вариабельность толщины слоя. Морфологически это проявляется нарушением упорядоченности клеток, изменением их формы и тинкториальных свойств. Эти ранние повреждения эндотелия могут служить триггером для последующей инфильтрации подлежащих стромальных структур створки БКС клетками воспаления. Характерным признаком является также неоднородность и разрыхление коллагеновых волокон в строме с формированием мелких лакун. В этих участках дезорганизации матрикса часто выявляются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, включая мононуклеарные фагоциты и многоядерные гигантские клетки типа Пирогова–Лангханса [3], что указывает на активный процесс резорбции и ремоделирования ткани, возможно, как реакцию на деградирующий материал протеза.

При анализе клеточного состава в участках поврежденного экстрацеллюлярного матрикса также обращает на себя внимание присутствие клеток мезенхимального происхождения (вероятно, активированных фибробластов/миофибробластов, экспрессирующих виментин, как показано на рис. 3), располагающихся поодиночке или формирующих небольшие группы. Эти клетки, вероятно, вовлечены в процессы ремоделирования стромы в ответ на повреждение.

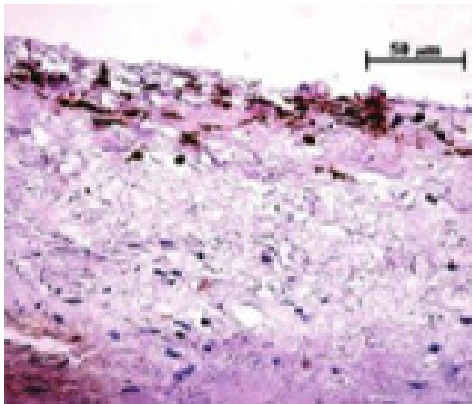


Рис. 3. Структура створки БКС с минимальной тканевой деструкцией (окраска гематоксилин-эозином с использованием иммуногистохимии на виментин) [1]

Гистологическая характеристика биопротезов с выраженной тканевой деструкцией [5].

При выраженной дисфункции БКС наблюдается практически полная утрата эндотелиального монослоя на обширных участках створки. Структура соединительнотканной основы грубо нарушена: отмечается значительное разрыхление, дезорганизация и фрагментация коллагеновых волокон, что приводит к формированию многочисленных крупных лакун. Вследствие этого вся толща створки оказывается диффузно инфильтрирована клеточными элементами. В зонах максимальной деструкции ткани идентифицируются как CD68-положительные клетки (макрофаги), так и α -гладкомышечный актин (α -SMA)-позитивные клетки (миофибробласты) [1], что свидетельствует об активном хроническом воспалительно-репаративном процессе. CD68-положительные клетки часто формируют скопления, преимущественно вокруг деструктивно измененных полостей (лакун) и фрагментированных коллагеновых волокон. Среди разрушенных соединительнотканых структур также обнаруживаются единичные α -SMA-позитивные гладкомышечные клетки, возможно, мигрировавшие или трансдифференцированные из других клеточных популяций. Важно отметить, что во всех трех исследованных группах образцов (интактные, с минимальными и выраженными нарушениями) не было выявлено значимого присутствия Т-лимфоцитов (CD3+) и В-лимфоцитов (CD20+ или CD79a+) при ИГХ-окрашивании, что может указывать на особенности иммунного ответа на биоматериал протеза в данных условиях.

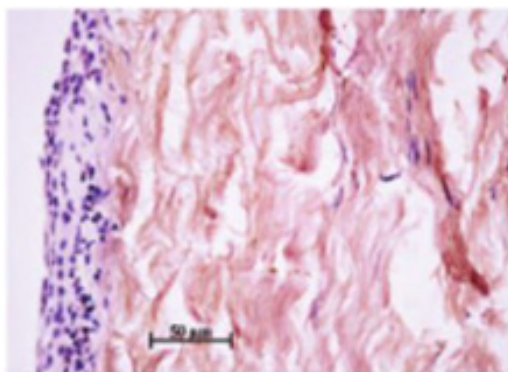


Рис. 4. Структура створки БКС с выраженной тканевой деструкцией (окраска гематоксилин-эозином с использованием иммуногистохимии на α -гладкомышечный актин) [1]

На основании полученных гистоморфологических данных представляется возможным прогнозировать повышенный риск развития инфекционного эндокардита (ИЭ) при нарастании степени тканевой дезорганизации и воспалительной инфильтрации БКС.

Инфекционный эндокардит (ИЭ): общие сведения и классификация.

Инфекционный эндокардит — это инфекционно-воспалительное заболевание, поражающее

эндокард, преимущественно клапанные структуры сердца, а также пристеночный эндокард и внутрисердечные устройства [9, 15, 21]. Для клинической и патоморфологической практики ИЭ классифицируют по ряду признаков. В контексте данного исследования ключевое значение имеет деление **по поражаемой структуре**:

- **ИЭ нативных клапанов** (первичный и вторичный).
- **ИЭ протезированного клапана (ИЭПК)**, который подразделяется на ранний (до 1 года после операции) и поздний (более 1 года после операции).
- **ИЭ, ассоциированный с внутрисердечными устройствами.**

По этиологическому фактору выделяют бактериальный, грибковый и ИЭ другой этиологии, а **по течению** — острый и подострый [10, 11, 12, 25].

Клиническая картина ИЭ.

Основные клинические проявления ИЭ включают [10, 11, 12, 25]:

1. **Общие симптомы инфекционно-воспалительного процесса:** лихорадка (от субфебрильной до фебрильной), ознобы, потливость, выраженная слабость, утомляемость, потеря аппетита и массы тела.
2. **Кардиальные проявления:** появление новых или изменение существовавших ранее сердечных шумов (признак клапанной дисфункции), развитие или усугубление сердечной недостаточности (одышка, отеки), боли в груди, нарушения ритма и проводимости.
3. **Экстракардиальные проявления (часто связаны с эмболиями и иммунными нарушениями):**
 - **эмболические осложнения:** инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты почек, селезенки, конечностей;
 - **иммунокомплексные проявления:** артралгии, миалгии, гломерулонефрит;
 - **кожные симптомы:** петехии, узелки Ослера, пятна Джейнуэя, кровоизлияния под ногтевые пластины (splinter hemorrhages).

Особенности клинической картины ИЭ биопротезов сердца.

Клиническая картина ИЭ биопротезов (ИЭБП) во многом схожа с ИЭ нативных клапанов, однако может включать специфические признаки:

1. Появление или изменение аускультативной картины: выслушивание новых шумов или изменение характеристик ранее существовавших шумов, связанных с работой протеза.
2. Признаки дисфункции протеза: нарастание симптомов сердечной недостаточности.
3. Отсутствие или недостаточный эффект от стандартной антибактериальной терапии: Может указывать на формирование биопленок на поверхности протеза или на нетипичного возбудителя.
4. Высокий риск системных эмболий: фрагменты вегетаций или тромботических масс с инфицированного протеза могут отрываться и вызывать инфаркты различных органов.
5. Резкое ухудшение общего состояния: может быть связано с быстрым развитием сепсиса или острой клапанной недостаточности.

Гистопатологическая оценка активности инфекционного эндокардита (ИЭ) [17].

Существует несколько подходов к классификации активности ИЭ, однако широкое распространение получила система, предложенная в 1994 году Американским обществом кардиологов (ACC) и Американской ассоциацией инфекционных болезней (IDSA), хотя она и требует адаптации для гистопатологической оценки удаленных клапанов/протезов. Активность ИЭ при гистологическом исследовании может быть оценена комплексно, основываясь на следующих критериях:

1. **Микробная нагрузка:** оценивается количество микроорганизмов, выявляемых при специальных окрасках (например, по Граму, PAS, Гомори-Грокотту), от их отсутствия (низкая активность) до массивного обсеменения ткани (высокая активность).
2. **Характер и интенсивность воспалительной инфильтрации:** варьирует от преимущественно лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации без некроза (низкая активность) до выраженной плотной инфильтрации с преобладанием нейтрофилов, формированием абсцессов и обширным некрозом (высокая активность).

- 3. Степень деструктивных изменений клапана/протеза:** диапазон изменений – от минимальных структурных нарушений (низкая активность) до значительного разрушения ткани (перфорация створок, деструкция протеза, формирование крупных вегетаций) (высокая активность).

На основании сочетания этих критериев гистологическая картина ИЭ может быть охарактеризована как **низкой (Low-grade), умеренной (Moderate-grade) или высокой (High-grade) степени активности** [26].

Гистологические стадии развития ИЭ (на примере нативных клапанов) [13, 14, 16, 18, 19].

Гистологические изменения при ИЭ развиваются постадийно, отражая прогрессирование инфекционно-воспалительного процесса:

- 1. Стадия начальных изменений (стадия эндокардита без вегетаций):** характеризуется отеком и мукоидным набуханием стромы, инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и единичными нейтрофилами. Микроорганизмы могут отсутствовать или выявляться в небольшом количестве.
- 2. Стадия формирования вегетаций (стадия острого бородавчатого эндокардита):** характеризуется образованием бородавчатых наложений (вегетаций), состоящих из фибрина, тромбоцитов, лейкоцитов, клеточного детрита и колоний микроорганизмов. В подлежащей ткани наблюдаются отек и выраженная воспалительная инфильтрация.
- 3. Стадия язвенно-полипозных изменений и осложнений (стадия полипозно-язвенного эндокардита):** определяются крупные вегетации, изъязвления и деструкция клапанных структур. Гистологически — картина септического эндокардита с обширными зонами некроза, гнойным расплавлением, массивными микробными колониями. Патологический процесс часто выходит за пределы клапана, вовлекая все оболочки сердца (панкардит).

Сравнение морфологических изменений в клапанах и пристеночном эндокарде показывает, что эти изменения представляют собой последовательные этапы единого воспалительно-деструктивного процесса в соединительной ткани сердца.

Прогнозирование риска развития ИЭ на биопротезах с различной степенью структурных нарушений [6, 20].

На основании представленных гистологических данных можно сформулировать прогностические соображения относительно риска развития ИЭ для каждой группы исследованных биопротезов:

- 1. Интактные БКС:** ввиду сохранности эндотелиального монослоя, выполняющего барьерную функцию, и целостности подлежащего экстрацеллюлярного матрикса, риск адгезии микроорганизмов, формирования вегетаций и развития ИЭ на таких протезах минимален. Интактная поверхность обладает тромборезистентностью и препятствует колонизации.
- 2. БКС с минимальными тканевыми нарушениями:** наличие очаговой десквамации эндотелия, неоднородности эндотелиального слоя и начальных дегенеративных изменений стромы (разрыхление коллагена, появление макрофагов) создает предпосылки для развития ИЭ. Нарушение целостности эндотелия приводит к экспозиции субэндотелиальных структур (коллагена, фибронектина), которые служат сайтами адгезии для тромбоцитов и некоторых видов бактерий (например, *Staphylococcus aureus*, стрептококков группы *Viridans*). Формирование микротромбов на поврежденной поверхности (абактериальные тромботические вегетации) может стать основой для последующей бактериальной колонизации во время транзиторной бактериемии. Отечность и начальная воспалительная инфильтрация стромы также могут способствовать проникновению и персистенции микроорганизмов. Развитие ИЭ в таких случаях вероятно и может протекать по типу подострого процесса, начинаясь с отдельных очагов.
- 3. БКС с выраженной тканевой деструкцией:** практически полное отсутствие эндотелиального покрытия, грубая дезорганизация стромы с формированием обширных лакун, диффузная воспалительная инфильтрация (включая макрофаги и миофибробласты) создают крайне благоприятные условия для развития ИЭ. Обширные участки деструкции и некроза служат идеальной средой для быстрой адгезии, колонизации и размножения бактерий, а также для формирования крупных инфицированных вегетаций. Глубокие лакуны и разволокненность коллагена облегчают проникновение инфекции в толщу створки и способствуют персистенции

возбудителя, затрудняя его эрадикацию антибиотиками. Риск развития ИЭ на таких протезах очень высок, причем процесс может быстро приобретать характер острого, диффузного поражения всего протеза и окружающих структур сердца.

Выводы.

Проведенное исследование демонстрирует прямую корреляцию между степенью структурных дегенеративных изменений биопротеза клапана сердца и риском развития инфекционного эндокардита [7, 8]. По мере увеличения времени эксплуатации БКС и прогрессирования первичной тканевой несостоятельности (от минимальных нарушений эндотелия и стромы до выраженной деструкции) создаются условия для микробной колонизации и развития ИЭ. Нарушение целостности эндотелиального слоя, дезорганизация экстрацеллюлярного матрикса (в частности, разволокнение коллагена) и сопутствующая воспалительная реакция являются ключевыми морфологическими факторами, определяющими уязвимость биопротеза к инфекции. Оценка степени этих гистологических изменений может служить важным инструментом для прогнозирования риска ИЭ и его потенциальной остроты (очаговый или диффузный характер) [22, 23, 24]. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов взаимодействия микроорганизмов с измененной поверхностью БКС необходимо для разработки новых стратегий профилактики и лечения этого грозного осложнения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проведено без привлечения дополнительного финансирования.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Сергеева Е.О. – 20% (разработка концепции и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование; утверждение финального текста статьи).

Саджая Л.А. – 20% (анализ литературы по теме работы; сбор данных; написание статьи; утверждение финального текста статьи).

Борлакова Д.М. – 20% (анализ и интерпретация данных; утверждение финального текста статьи).

Айриев Т.М. – 20% (написание статьи; анализ литературы по теме; утверждение финального текста статьи).

Кобин А.А. – 20% (техническое и научное редактирование; утверждение финального текста статьи).

Соответствие статьи научной специальности.

3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки).

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Кутихин А.Г. и соавт. Нарушение целостности эндотелиального монослоя биопротезов клапанов сердца как триггер развития первичной тканевой несостоятельности. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. 13. 2. 55–62. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-55-62.
2. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. Вестник РАМН. 2018. 7, 2. 10–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24.
3. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Кокорин С.Г. и соавт. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. Морфология. 2018. 4. 94–102. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-94–102.
4. Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю. Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. Кардиология. 2018. 58. 11. 145–152. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152.
5. Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кутихин А.Г. Морфологическое исследование ксеноперикардальных биопротезов клапанов сердца с инфекционным эндокардитом. Сибирский медицинский журнал. 2021. 6. 3. 25–34. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34.

6. Костюнин А.Е., Южалин А.Э., Резцова М.А. и соавт. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020. 15. 1–15. DOI: 10.1016/j.cjvs.2020.05.001.
7. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T. et al. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. *Cells*. 2023. 13, 1. 43. DOI: 10.3390/cells13010043.
8. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2021. 26. 5. 1–45.
9. Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О. и соавт. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом. *Терапевтический архив*. 2019. 91. 11. 10–15.
10. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и соавт. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Клиническая медицина*. 2018. 96. 12. 101–108.
11. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: современные подходы к терапии и профилактике. *Научно-практическая ревматология*. 2017. 4. 133–141.
12. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: клинические рекомендации. *Кардиология*. 2017. 11. 133–141. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-133-141.
13. Грязнов Д.В., Ковалев С.А., Булынина О.А. и соавт. Гистоморфометрические данные при инфекционном эндокардите // *Архив патологии*. 2017. 79. 3. 25–32. DOI: 10.12737/21856.
14. Пелиновская Л.И. Особенности современного течения протезного и электродного эндокардитов. *Клиническая медицина*. 2022. 100. 1. 58–64.
15. Anton C.-I., Ștefan I., Duțulescu S. et al. Histological Findings in Infective Endocarditis: A Retrospective Cohort Study. *Life*. 2023. 14. 12. 1658. DOI: 10.3390/life14121658.
16. Iung B. Infective endocarditis: Epidemiology, pathophysiology and histopathology. *La Presse Médicale*. 2019. 48. 11. 1049–1056. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.04.009.
17. Meidrops K., Groma V., Goldins N.R. et al. Understanding Bartonella-Associated Infective Endocarditis: Examining Heart Valve and Vegetation Appearance and the Role of Neutrophilic Leukocytes. *Cells*. 2024. 13. 1. 43. DOI: 10.3390/cells13010043.
18. Ely D., Tan C.D., Rodriguez E.R. et al. Histological Findings in Infective Endocarditis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. 3. 1. 814. DOI: 10.1093/ofid/ofw172.814.
19. Li M., Kim J.B., Sastry B.K.S. et al. Infective endocarditis: A global perspective. *The Lancet*. 2022. 400, Iss. 10366. 1–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01098-5.
20. Urina-Jassir M., Jaimes-Reyes M.A., Martinez-Vernaza S. et al. Clinical, Microbiological, and Imaging Characteristics of Infective Endocarditis in Latin America: A Systematic Review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023. 2. 5. 551–558. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.051.
21. Fernandez-Felix B.M., Varela Barca L., Garcia-Esquinas E. et al. Prognostic models for mortality after cardiac surgery in patients with infective endocarditis: a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023. 23. 1. 529. DOI: 10.1186/s12872-023-03672-3.
22. Fowler V.G., Durack D.T., Selton-Suty C. et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2023. 77. 2. 1–10. DOI: 10.1093/cid/ciad271.
23. Loghin I.I. Etiological Aspects of Infectious Endocarditis in a Tertiary Hospital in Northeastern Romania. *Medicina*. 2020. 56. 10. 95. DOI: 10.3390/medicina5610095.
24. Abegaz T.M., Bhagavathula A.S., Gebreyohannes E.A. et al. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022. 22. 1. 172. DOI: 10.1186/s12872-022-02607-8.
25. Демченко Е.А., Николаевский Е.Н., Пономарева Е.Ю. и соавт. Инфекционный эндокардит: клинико-морфологические параллели. *Кардиология*. 2023. 63. 5. 5651. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5651.

26. Муратов Р.М., Сафарова А.Ф., Рачина С.А. и соавт. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного эндокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2023. 28. 5. 5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233.

References:

1. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Kutikhin A.G. et al. Disruption of the endothelial monolayer integrity in bioprosthetic heart valves as a trigger for primary tissue failure. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020. 13 (2). 55–62. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-55-62. In Russian.
2. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Mechanisms of dysfunction in biological heart valve prostheses. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018. 7 (2). 10–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24. In Russian.
3. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Kokorin S.G., et al. Study of the cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Morphology*. 2018. (4). 94–102. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-94–102. In Russian.
4. Kostyunin A.E., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu. Current understanding of the mechanisms of structural degeneration in bioprosthetic heart valves. *Cardiology*. 2018. 58 (11). 145–152. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-145-152. In Russian.
5. Mukhamadiyarov R.A., Milto I.V., Kutikhin A.G. Morphological study of xenopericardial heart valve bioprostheses with infective endocarditis. *Siberian Medical Journal*. 2021. 6 (3). 25–34. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34. In Russian.
6. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., et al. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020. 15. 1–15. DOI: 10.1016/j.cjvs.2020.05.001. In Russian.
7. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., et al. Ultrastructural Pathology of Atherosclerosis, Calcific Aortic Valve Disease, and Bioprosthetic Heart Valve Degeneration: Commonalities and Differences. *Cells*. 2023. 13 (1). 43. DOI: 10.3390/cells13010043.
8. Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I., et al. Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. 2021 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021. 26(5). 1–45. In Russian.
9. Irtyuga O.B., Chistyakova V.I., Tenchurina A.O., et al. Frequency of detection and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis. *Therapeutic Archive*. 2019. 91(11). 10–15. In Russian.
10. Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S., et al. Infective endocarditis: Clinical characteristics and outcomes (7-year treatment and follow-up experience in a multidisciplinary city hospital). *Clinical Medicine*. 2018. 96 (12). 101–108. In Russian.
11. Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: Modern approaches to therapy and prevention. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2017. (4). 133–141. In Russian.
12. Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: Clinical guidelines. *Cardiology*. 2017. 11. 133–141. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-133-141. In Russian.
13. Gryaznov D.V., Kovalev S.A., Bulygina O.A., et al. Histomorphometric data in infective endocarditis. *Archives of Pathology*. 2017. 79 (3). 25–32. DOI: 10.12737/21856. In Russian.
14. Pelinovskaya L.I. Features of the modern course of prosthetic and electrode endocarditis. *Clinical Medicine*. 2022. 100 (1). 58–64. In Russian.
15. Anton C.-I., Ștefan I., Duțulescu S., et al. Histological Findings in Infective Endocarditis: A Retrospective Cohort Study. *Life*. 2023. 14 (12). 1658. DOI: 10.3390/life14121658.
16. Iung B. Infective endocarditis: Epidemiology, pathophysiology and histopathology. *La Presse Médicale*. 2019. 48 (11). 1049–1056. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.04.009.
17. Meidrops K., Groma V., Goldins N.R., et al. Understanding Bartonella-Associated Infective Endocarditis: Examining Heart Valve and Vegetation Appearance and the Role of Neutrophilic Leukocytes. *Cells*. 2024. 13 (1). 43. DOI: 10.3390/cells13010043.
18. Ely D., Tan C.D., Rodriguez E.R., et al. Histological Findings in Infective Endocarditis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. 3 (Suppl 1). 814. DOI: 10.1093/ofid/ofw172.814.

19. Li M., Kim J.B., Sastry B.K.S., et al. Infective endocarditis: A global perspective. *The Lancet*. 2022. 400 (10366). 1–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01098-5.
20. Urina-Jassir M., Jaimes-Reyes M.A., Martinez-Vernaza S., et al. Clinical, Microbiological, and Imaging Characteristics of Infective Endocarditis in Latin America: A Systematic Review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023. 29 (5). 551–558. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.051.
21. Fernandez-Felix B.M., Varela Barca L., Garcia-Esquinas E., et al. Prognostic models for mortality after cardiac surgery in patients with infective endocarditis: a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023. 23 (1). 529. DOI: 10.1186/s12872-023-03672-3.
22. Fowler V.G., Durack D.T., Selton-Suty C., et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2023. 77 (2). 1–10. DOI: 10.1093/cid/ciad271.
23. Loghin I.I. Etiological Aspects of Infectious Endocarditis in a Tertiary Hospital in Northeastern Romania. *Medicina*. 2020. 56 (10). 95. DOI: 10.3390/medicina5610095.
24. Abegaz T.M., Bhagavathula A.S., Gebreyohannes E.A., et al. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022. 22 (1). 172. DOI: 10.1186/s12872-022-02607-8.
25. Demchenko E.A., Nikolaevsky E.N., Ponomareva E.Yu., et al. Infective endocarditis: Clinical and morphological correlations. *Cardiology*. 2023. 63 (5). 5651. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5651. In Russian.
26. Muratov R.M., Safarova A.F., Rachina S.A., et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023. 28(5). 5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233. In Russian

Информация об авторах:

1. **Сергеева Елена Олеговна**, к.ф.н., заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии, e-mail: maklea@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-7496-3967, Author ID РИНЦ: 652268.
2. **Саджая Любовь Анатольевна**, к.ф.н., доцент кафедры патологии, e-mail: belochka794@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-8382-0308, Author ID РИНЦ: 701874.
3. **Борлакова Джульетта Муссаевна**, ассистент кафедры морфологии человека, e-mail: borlakovadzhulietta@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-6498-1181.
4. **Айриев Тимур Михайлович**, студент 2 курса лечебного факультета, e-mail: tima487868@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0835-3666.
5. **Кобин Антон Алексеевич**, ст. преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии, e-mail: kobin@inbox.ru, ORCID ID: 0009-0003-0332-5011, Author ID РИНЦ: 686796.

Author information

1. **Sergeeva Elena Olegovna**, Ph.D., Head of the Department of Microbiology and Immunology, e-mail: maklea@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-7496-3967, Author ID RSCI Author ID: 652268.
2. **Sadzhaya Lyubov Anatolyevna**, Ph.D., Associate Professor of the Department of Pathology, e-mail: belochka794@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-8382-0308, Author ID RSCI Author ID: 701874.

3. **Borlakova Julietta Mussaevna**, Assistant of the Department of Human Morphology, e-mail: borlakovadzhulletta@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-6498-1181.
4. **Airiev Timur Mikhailovich**, 2nd year student of the Faculty of Medicine, e-mail: tima487868@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0835-3666.
5. **Kobin Anton Alekseevich**, Senior Lecturer of the Department of Microbiology and Immunology, e-mail: kobin@inbox.ru, ORCID ID: 0009-0003-0332-5011, Author ID RSCI Author ID: 686796.

Информация

Дата передачи в печать – 30.12.2025

Дата опубликования – 27.01.2026