© Колесникова Н.В., Самойленко Е.С., 2020

Колесникова Н.В., Самойленко Е.С.

Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация

Резюме

В последние годы не ослабевает интерес к изучению иммунопатогенетической роли цитокинов в формировании различных инфекционно-воспалительных заболеваний. В настоящем обзоре демонстрируется роль цитокинов, вырабатываемых после непосредственного контакта с антигеном. Цитокины нельзя назвать факторами, относящимися исключительно к иммунной системе: осуществляя связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами для вовлечения в регуляцию единой защитной реакции, они играют важную роль в кроветворении, тканевом гомеостазе, межсистемной передаче сигналов. При развитии воспаления цитокины проявляют высокий спектр биологической активности и обеспечивают максимальную эффективность работы тех систем организма, которые требуются в данный момент. В этой связи представляет интерес анализ современных сведений о патогенетической роли цитокинов при инфекционном эндокардите как заболевании инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца и пристеночном эндокарде, протекающим с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений. При поиске информации для обзора использовались базы данных: eLIBRARY, CyberLeninka и Medline (Pubmed).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; бактериальный эндокардит; диагностика; патогенез; цитокины; обзор

Статья получена 01.03.2020. Принята к печати 16.04.2020.

Для цитирования: Колесникова Н.В., Самойленко Е.С. Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита. Иммунология. 2020; 41 (3): 262–268. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Колесникова Наталья Владиславовна –
доктор биологических наук,
профессор,
профессор кафедры клинической
иммунологии, аллергологии
и лабораторной диагностики
ФПК и ППС КубГМУ
Минздрава России,
Краснодар, Российская Федерация
E-mail: nvk24071954@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

Kolesnikova N.V., Samoylenko E.S.

The role of cytokines in the pathogenesis of infective endocarditis

Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russian Federation

Abstract

In recent years the interest in studying of the cytokines' immunopathogenetic role in the various infectious and inflammatory diseases formation has not weakened. Our review demonstrates the role of cytokines, produced after a direct contact with the antigen. Cytokines cannot be called as factors that relate only to the immune system. They connect the immune, nervous, endocrine, hematopoietic and other systems to engage in the regulation of a general protective reaction. Cytokines play an important role in hematopoietic, tissue homeostasis, intersystem signal transmission. With the development of inflammation, cytokines demonstrate a high spectrum of biological activity and provide maximum efficiency of those body systems that are required at the moment. Infective endocarditis (IE), is a disease of infectious nature with the primary localization of the pathogen on the heart valves and parietal endocardium. IE occurs

For correspondence
Natal'ya V. Kolesnikova –
Dr.Sci., Professor,
Professor of the Department
of Clinical Immunology,
Allergology and Laboratory Diagnostics,
Kuban State Medical University
of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Krasnodar,
Russian Federation
E-mail: nvk24071954@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

with the possible generalization of the septic process and the development of immunopathological manifestations. In this regard, the analyze of current information about the pathogenetic role of cytokines in infective endocarditis is the subject of interest in modern research. For the literature review used the databases: eLIBRARY, CyberLeninka, and Medline (Pubmed).

Keywords: infective endocarditis; bacterial endocarditis; diagnosis; pathogenesis; cytokines; review

Received 01.03.2020. **Accepted** 16.04.2020.

For citation: Kolesnikova N.V., Samoylenko E.S. The role of cytokines in the pathogenesis of infective endocarditis. *Immunologiya*. 2020; 41 (3): 262–8. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268 (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Введение

В последние годы появилось немало работ, свидетельствующих о роли различных маркеров воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и, в частности, о взаимосвязях между цитокиновыми маркерами воспаления в сыворотке и показателями структурно-функционального ремоделирования миокарда и дисфункцией эндотелия [1]. В этой связи инфекционный эндокардит (ИЭ) – мультисистемное заболевание, обычно возникающее в результате бактериальной инфекции эндокардиальной поверхности сердца, – сохраняет высокую актуальность, что обусловлено повышенным ростом заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. новых случаев ИЭ, тогда как в России ежегодно регистрируется более 10 тыс. случаев ИЭ. Общая заболеваемость ИЭ в мире составляет 46,1 млн. Более выражен рост первичного ИЭ, который неуклонно увеличивается по сравнению со вторичным [2, 3]. Кроме того, в структуре причин смерти от ИЭ отмечено увеличение частоты тромбоэмболических осложнений (ишемический инсульт, инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии), выраженность которых зависит от варианта течения ИЭ: при остром ИЭ преобладает клапанная инфекция с клинической картиной сепсиса, а подострый ИЭ характеризуется преимущественным поражением клапанов и персистирующей септициемией, с развитием выраженной иммунокомплексной патологии (васкулиты, серозиты, гломерулонефрит, миокардит) [4]. Практически любой тип структурного заболевания сердца может приводить к развитию ИЭ, однако в развивающихся странах ревматическая болезнь сердца остается наиболее распространенным предрасполагающим заболеванием сердца для ИЭ [5], а также протезирование сердечных клапанов и кардиоустройства (кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы) вносят свой вклад в развитие ИЭ [6].

Среди микробных этиологических факторов ИЭ прежде всего следует отметить *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки [7]. Энтерококки являются третьей ведущей причиной ИЭ [8], тогда как доля ИЭ, вызванного стрептококками группы *Virida*, в последние годы существенно снизилась [9]. Чаще всего из-за приема пациентом антибиотиков до диа-

гностического обследования примерно в 10 % случаев ИЭ микроорганизмы при посеве крови не выявляются, тогда как истинный культурально-отрицательный ИЭ может быть вызван микроорганизмами, которые трудно выявить с помощью обычных микробиологических методов, однако серологическое тестирование и полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием биопсии крови или клапанов могут в конечном итоге выявить возбудителя в 60 % таких случаев [10].

В ответ на непрерывную бактериемию при ИЭ наблюдается стимуляция иммунитета, проявляющаяся гипергаммаглобулинемией, цитокинемией и активацией клеточного иммунитета, в связи с чем в настоящее время не ослабевает интерес к изучению иммунопатогенетических аспектов различных вариантов течения ИЭ, характеризующегося появлением новых форм заболевания и полиморфизмом клинической картины. Своевременность диагностики и раннее начало антибактериальной терапии, раннее оперативное вмешательство во многом обуславливают успех лечения пациентов с ИЭ, в связи с чем актуально изучение и внедрение в практику дополнительных иммунологических критериев для лабораторной оценки активности воспалительного процесса, мониторинга терапии и прогнозирования исходов у больных ИЭ.

Цитокины и воспалительный процесс

Синтез и секрецию цитокинов индуцирует непосредственный контакт клеток-продуцентов с антигеном при различных инфекционных процессах, ожогах и других воспалительных процессах, проявляя свои эффекты как на местном, так и на системном уровнях [11]. В первую очередь цитокины регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия, путем формирования типичной воспалительной реакции, а также модулируют направленность дифференцировки Th0-лимфоцитов, обеспечивая различные варианты воспалительной реактивности. При этом если вирусная инфекция активирует дифференцировку Т-хелперов в сторону Th1-субпопуляции, то бактериальные антигены обеспечивают формирование Th2-ответа [11].

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы – про-

воспалительные и противовоспалительные, а величина их соотношения в сыворотке крови пациента свидетельствует об активности и выраженности системного воспаления [12].

Цитокины семейства интерлейкина (ИЛ)-1 обеспечивают сигнал тревоги для включения резервных возможностей и перестройки функционирования всех систем организма для борьбы с патогеном. В данном семействе насчитывается 11 молекул: 6 молекул ИЛ-1 (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-18, ИЛ-33), играющих фундаментальную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний человека [13–15]; 4 изоформы ИЛ-36 (ИЛ-36 α , ИЛ-36 β , ИЛ-36 γ , ИЛ-36Ra), а также ИЛ-37 и ИЛ-38 [16]. При этом ИЛ-1 β интересен тем, что он первым участвует в защитной реакции организма при действии патогенных факторов, а также индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) α и ИЛ-6, низкомолекулярных медиаторов воспаления, хемокинов, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках. Спектр действия ИЛ-1 β крайне широк: он инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы [12, 17]. ИЛ-1 β играет важную патогенетическую роль не только в развитии заболеваний, но и в поддержании нормального гомеостаза, участвуя в обмене веществ, кроветворении, функции почек и печени и т. д., выполняя важнейшую физиологическую функцию, связанную с формированием противоинфекционного иммунитета, действуя практически на все клетки и органы [15, 16, 18]. Синтез ИЛ-1 в клетках-продуцентах (моноциты/макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы) индуцируется посредством распознавания мембранными Toll-подобными рецепторами (TLR) и цитоплазматическими NOD-подобными рецепторами (NLR) патогенных структур – PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns) при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, а также при стрессовых ситуациях и тяжелой физической нагрузке [19].

Рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), являющийся противовоспалительным членом семейства ИЛ-1, имеет 30 % гомологии с ИЛ-1 β и, связываясь с рецепторами к ИЛ-1, подавляет его действие и контролирует продукцию и биологическую активность ИЛ-1. ИЛ-1Ra в биологических жидкостях присутствует в концентрации, существенно превышающей уровень ИЛ-1 β , а его эндогенное введение предотвращает или ослабляет опосредованный цитокинами воспалительный каскад [20].

ИЛ-4 является ростовым фактором для базофилов, тучных клеток, эозинофилов, а также одним из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета, вызываемых Th1-цитокинами. Основными источниками ИЛ-4 являются Th2-клетки, тучные клетки, эозинофилы и базофилы. Цитокин активно участвует в реакциях врожденного и приобретен-

ного иммунитета, осуществляя быстрое и мощное развитие воспалительной реакции [21].

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 является одним из медиаторов межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, продуцируется макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками под влиянием попадающих в организм вирусов, бактерий и их продуктов [22]. Его биологические эффекты связаны с активацией Т- и В-лимфоцитов, с усилением антителогенеза, а также с синтезом и высвобождением белков острой фазы гепатоцитами. Известно, что при хронических воспалительных процессах ИЛ-6 усиливает их клиническую тяжесть, проявляя выраженные провоспалительные свойства, а высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови отражает усиление выброса бактериальных токсинов, что, в свою очередь, значительно увеличивает продукцию самого ИЛ-6. При остром воспалении ИЛ-6 проявляет иммунорегуляторные и даже противовоспалительные свойства, что объясняется его способностью переводить воспаление из острой фазы в хроническую [22]. Таким образом, ИЛ-6 может переключать развитие защитных реакций от первоначальных воспалительных реакций врожденного иммунитета на адаптивные иммунные реакции.

Наиболее изученный среди провоспалительных хемокинов – ИЛ-8 – относится к СХС-хемокинам (CXCL8). Он продуцируется активированными клетками-продуцентами (моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, нейтрофилами) при контакте с бактериями, вирусами и продуктами их метаболизма, и является основным активатором и хемоаттрактантом для нейтрофилов, индуцируя их дегрануляцию и трансэндотелиальную миграцию в очаг воспаления [23].

ИЛ-10 – один из ключевых противовоспалительных цитокинов, поскольку он снижает выработку воспалительных молекул, таких как ФНО α и ИЛ-6 [24]. ИЛ-10 синтезируется в основном активированными CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, тучными клетками и моноцитами/макрофагами, является ингибитором клеточного иммунитета, и, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, предотвращает дифференцировку моноцитов в тканевые макрофаги и апоптоз; усиливает дифференцировку В-клеток в плазматические клетки [11]. Несмотря на подавление кооперации Т- и В-лимфоцитов, в целом ИЛ-10 усиливает функциональную активность В-клеток посредством активации Th2-типа иммунного ответа, повышает цитотоксичность естественных киллеров (ЕК), усиливает продукцию ИЛ-2, ФНО α и интерферона- γ (ИФН- γ), в связи с чем его нельзя считать полностью иммуносупрессивным цитокином.

Провоспалительный цитокин ФНО α секретируется активированными Т-клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами в ответ на воздействие воспалительных агентов, отвечает за высвобождение других про- и противовоспалительных медиаторов, и тем самым является активным участником противоинфекционного иммунитета на локальном и системном уровне [25].

Известно, что про- и противовоспалительные цитокины контролируют продукцию друг друга: ранние моноцитарные ФНО α и ИЛ-1 аутокринно стимулируют выработку ИЛ-10, который снижает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе собственную. Соотношение уровней про- и противовоспалительных цитокинов наиболее полно отражает направленность иммунной реакции и активность воспаления, поскольку чем больше величина соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-10, тем более тяжело протекает воспалительный процесс. Это может быть использовано в качестве критерия определения степени тяжести воспаления при различных патологиях [12].

Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита

Важным звеном патогенеза ИЭ является повреждение эндотелия сердечного клапана и/или пристеночного эндокарда, возникающее в результате воспалительных и дегенеративных изменений. ИЭ зачастую сопровождается развитием иммунопатологических проявлений [26] с выраженными иммунными дисфункциями как локального, так и системного характера. Повреждение эндотелия приводит к запуску каскада патологических процессов с участием про- и противовоспалительных факторов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза и развивается ДВС-синдром, что в совокупности приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей со значимым повышением уровня содержания сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов [27, 28]. Так, весьма актуальным является исследование у пациентов с ИЭ сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который участвует не только в каскаде воспалительных реакций, но и в изменении прокоагулянтной активности, повышении сосудистой проницаемости, а также в пролиферации и дифференцировке эндотелиоцитов [29].

В патогенезе ИЭ происходит сложное взаимодействие бактериальных, эндотелиальных и макрофагальных клеток. Бактерии могут производить множество факторов вирулентности, которые способствуют развитию ИЭ, позволяя патогену проникать в ткани, обходить иммунную систему, прикрепляться к клеткам эндотелия и секретировать экзопротеины и токсины [30]. Относительная устойчивость эндотелия к колонизации бактериями в условиях физиологической нормы во многом обусловлена регуляторными эффектами иммунокомпетентных Т-лимфоцитов, опосредованных секретируемыми ими гуморальными факторами – цитокинами (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста – ТФР β), растворимым цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном, CD25-рецепторами и др. [31]. При этом любое повреждение эндотелия сопровождается прежде всего активацией репаративных процессов с участием внеклеточных матричных белков, тканевых ростовых факторов, фибрина и тром-

боцитов. Однако такая еще небактериальная картина эндотелия является идеальным очагом бактериальной колонизации.

Между тем постоянное или рецидивирующее воспаление, вызванное остаточными септическими вегетациями после антибиотикотерапии, может также привести к повреждению клапана. Так, адсорбция бактерий к эндотелию стимулирует мощный провоспалительный ответ с участием активированных клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток) и секретируемых ими провоспалительных цитокинов, что может вызвать обширное повреждение ткани [11].

Индукцируемые при ИЭ провоспалительные цитокины включают ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ФНО β , ИЛ-8 и хемотаксический пептид моноцитов [32]. При этом ФНО α координирует реакцию цитокинов на повреждение [33], а ИЛ-1 β играет роль ключевого медиатора острой фазы реакции воспаления [16]. Кроме того, обнаружена положительная корреляция между концентрацией ИЛ-10 и клинической тяжестью ИЭ и высокая локальная экспрессия ИЛ-8 в макрофагах в воспаленном эндокарде у пациентов [34]. Антиген-презентирующие клетки – дендритные клетки, моноциты и макрофаги – взаимодействуют с Т- и В-клетками и индуцируют адаптивный иммунный ответ [35] с последующей продукцией иммунорегуляторных и/или эффекторных цитокинов [33]. Некоторые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИФН- γ и ФНО α) необходимы для инициирования и поддержания воспалительного ответа путем дополнительного привлечения лейкоцитов в очаг инфекции и усиления экспрессии лигандов эндотелиальных клеток, тогда как многие хемокины ответственны за активацию и миграцию лейкоцитов в очаг инфекции [15]. Учитывая тот факт, что интенсивность воспаления и разрушения тканей может варьировать в зависимости от вида бактерий, важно отметить, что уровень продукции ИЛ-1 β , ИЛ-12 и ФНО α значительно выше у пациентов с ИЭ, вызванным *S. aureus* по сравнению с ИЭ стрептококковой этиологии [27]. Кроме того, в отличие от стрептококков, *S. aureus* способен проникать в интактные эндотелиальные клетки, вызывая дополнительную колонизацию поврежденного эндотелия, что коррелирует как с более высокой частотой осложнений, так и со смертностью при стафилококковом ИЭ [30].

Известно также, что уровень провоспалительного ФНО α у 100 % пациентов с ИЭ существенно повышается и коррелирует с активностью токсико-инфекционных проявлений (лихорадка, лейкоцитоз, повышением СОЭ), а наиболее высокое его содержание отмечено при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp., а более низкое – при инфицировании *Enterococcus* spp. и *Corinibacter* [36]. Кроме того, авторами показано, что у больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями ИЭ концентрация ФНО α достоверно превышала показатели при неосложненном течении при первичном ИЭ, тогда как при вторичном ИЭ различия оказались недостоверными. Последнее позволяет предполагать прогностическую роль цитокинов перифери-

ческой крови, что отчасти подтверждается данными предоперационного исследования уровней ИЛ-17, ИФН- γ и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) у пациентов с инфарктом миокарда после стентирования коронарных артерий, позволившем выявить сопряженность увеличения уровней ИЛ-17, ИФН- γ и ММП-9 с повышением риска развития осложнений в ранний послеоперационный период [37]. Учитывая тот факт, что тромбоэмболия является одним из основных осложнений ИЭ, интерес представляют сведения о повышении концентрации ИЛ-10 и ИЛ-17 в плазме крови пациентов с асептическим невазкулитическим тромбозом как в острой, так и в подострой стадиях заболевания, но при этом противовоспалительный цитокин ИЛ-10 способен подавлять провоспалительный эффект ИЛ-17, что необходимо для профилактики дальнейшего повреждения ткани [38].

Наряду с этим имеются данные о снижении содержания ИЛ-6 в плазме крови пациентов с неблагоприятным течением септического осложнения ИЭ по сравнению с благоприятным прогнозом [39, 40], что позволяет считать снижение концентрации ИЛ-6 в плазме крови неблагоприятным прогностическим фактором, свидетельствующим об истощении защитных возможностей иммунитета [41].

Говоря о роли хемокинов в патогенезе ИЭ, следует учесть, что при ИЭ в клапане увеличивается экспрессия мРНК ИЛ-8, RANTES, эотаксина 1, эотаксина 2, экспрессия мРНК их рецепторов, а также усиливается дифференцировка Th0 в Th2, что в целом поддерживает воспалительный процесс в эндокарде. При этом повышение Th2-дифференцировки может свидетельствовать о внеклеточном возбудителе ИЭ, а увеличение продук-

ции хемокинов – об усиленном привлечении цитокин-продуцирующих клеток в очаг воспаления [42].

Заключение

Современные данные о сетевых взаимодействиях в системе цитокинов в норме и при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях, а также сведения о высоком уровне ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α в сыворотке крови пациентов с ИЭ [30, 35, 43], могут свидетельствовать о роли в патогенезе данного заболевания и о целесообразности их оценки при ИЭ. Поскольку любой сбой в системе цитокинов серьезно затрудняет иммунные реакции хозяина на инфекцию, установление ассоциаций между уровнем цитокинов и клиническим исходом крайне необходимо для раннего выявления осложненного ИЭ. Наряду с этим специфичность цитокиновых профилей при различных внешних воздействиях позволяет использовать их в качестве индикатора эффективности различных методов лечения [22], включая раннее хирургическое вмешательство [44, 45]. Дальнейшее изучение цитокинов других классов позволит получить дополнительную информацию о диагностических критериях воспалительного процесса, о его переходе на системный уровень и о прогнозе, что очень важно для ранней диагностики ИЭ и мониторинга пациентов.

Вклад авторов

Написание и редактирование текста: Колесникова Н.В. **Сбор и анализ литературы, написание и редактирование текста:** Самойленко Е.С.

Литература

1. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии. Иммунология. 2016; 37 (1): 29–35.
2. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко Г.А. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения). Самара, 2010.
3. Виноградова Т.Л. Инфекционный и неинфекционный эндокардиты: современное состояние вопроса. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2010; 6: 8–14.
4. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. 2011; 3: 4–10. URL: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-3-4-9>.
5. Watt G., Lacroix A., Tattévin P., Fournier P.E., Raoult D., Pachirat O. et al. Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2015; 92 (4): 871–4. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0689.
6. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E., Ochoa J.A., Frisch D.R., Ho R.T. et al. 16-year trends in infection burden for pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in the United States. J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 58 (10): 1001–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.033.
7. Federspiel J.J., Stearns S.C., Peppercorn A.F., Chu V.H., Fowler V.G. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999–2008. Arch. Intern. Med. 2012; 172 (4): 363–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1027.
8. Pericás J.M., Zboromyrska Y., Cervera C., Castañeda X., Almeida M., García-de-la-Maria C. et al. Enterococcal endocarditis revisited. Future Microbiol. 2015; 10 (7): 1215–40. DOI: 10.2217/fmb.15.46.
9. Duval X., Delahaye F., Alla F., Tattévin P., Obadia J.F., Moing V.L. et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of Prophylaxis Guideline Modifications. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59 (22): 1968–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.
10. Fournier P.E., Thuny F., Richet H., Lepidi H., Casalta J.P., Arzouni J.P. et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. Clin. Infect. Dis. 2010; 51 (2): 131–40. DOI: 10.1086/653675.
11. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008.
12. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите. Цитокины и воспаление. 2015; 14 (4): 29–34. DOI: 10.17116/ros-rino201725443-47.
13. Schett G., Dayer J.M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. Nat. Rev. Rheumatol. 2016; 12 (1): 14–24. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.166.
14. Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. Научно-практическая ревматология. 2011; 49 (5): 62–71. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-1463.
15. Dinarello C.A., Van der Meer J.W.M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin. Immunol. 2013; 25 (6): 469–84. DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.008.
16. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity. Nat. Rev. Immunol. 2010; 10 (2): 89–102. DOI: 10.1038/nri.2691.
17. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова. Иммунология. 2020; 41 (2): 167–73. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173.

18. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (4): 232–41. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.4.
19. Jimenez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.009.
20. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (1): 60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
21. Yoshimoto T. The hunt for the source of primary interleukin-4: how we discovered that natural killer T cells and basophils determine T helper type 2 cell differentiation in vivo. *Front. Immunol.* 2018; 9: 716. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00716.
22. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал. 2013; 13 (3): 18–41.
23. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Шахманов Д.М., Жданов К.В., Тотолян А.А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С. Инфекция и иммунитет. 2013; 3 (1): 49–58. DOI: 10.15789/2220-7619-2013-1-49-58.
24. Frencken J.F., Van Vught L.A., Peelen L.M., Ong D.S.Y., Klein Klouwenberg P.M.C., Horn J. et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (5): 493–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002292.
25. Liang Y., Li X., Zhang X., Li Z., Wang L., Sun Y. et al. Elevated levels of plasma TNF-alpha are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with sepsis through activating the NF-kB and p38 mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Shock.* 2014; 41 (4): 275–81. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000116.
26. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., Власова Е.Е., Дроздович Е.Л., Елохина Е.В. и др. Реальная практика диагностики инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2013; 15 (2): 18–9.
27. Nunes M.C.P., Araújo I.R., Carvalho A.T., Andrade L.A., Resende M.H.L., Silva J.L.P. et al. Do cytokines play a role in predicting some features and outcome in infective endocarditis? *Adv. Infect. Dis.* 2013; 3 (2): 115–9. DOI: 10.4236/aid.2013.32018.
28. Bustamante J., Arévalo A., Tamayo E., Sarria C., Aguilar-Blanco E.M., Heredia M. et al. Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis. *APMIS.* 2013; 122 (6): 526–9. DOI: 10.1111/apm.12189.
29. Yen P., Finley S.D., Engel Stefanini M.O., Popel A.S. A two compartments model of VEGF distribution in the mouse. *PLoS One.* 2011; 6 (11): e27514. DOI: 10.1371/journal.pone.0027514.
30. Nunes M.C.P., Gelape C.L., Ferrari T.C.A. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (5): e394–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.024.
31. Josefowicz S.Z., Lu L.F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Ann. Rev. Immunol.* 2012; 30 (1): 531–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
32. Spaulding A.R., Salgado-Pabón W., Kohler P.L., Horswill A.R., Leung D.Y.M., Schlievert P.M. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26 (3): 422–47. DOI: 10.1128/CMR.00104-12.
33. Schulte W., Bernhagen J., Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets – an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 1–16. DOI: 10.1155/2013/165974.
34. Shun C.T., Yeh C.Y., Chang C.J., Wu S.H., Lien H.T., Chen J.Y. et al. Activation of human valve interstitial cells by a viridians streptococci modulin induces chemotaxis of mononuclear cells. *J. Infect. Dis.* 2009; 199 (10): 1488–96. DOI: 10.1086/598485.
35. Courties G., Moskowitz M.A., Nahrendorf M. The innate immune system after ischemic injury: lessons to be learned from the heart and brain. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (2): 233–6. DOI: 10.1001/jama-neurol.2013.5026.
36. Федорова Т.А., Семенов Н.А., Тазина С.Я., Ройтман А.П., Ким Т.В., Стефаненко Н.И. Маркеры воспаления, их диагностическое и прогностическое значение. Клиническая медицина. 2013; 3: 15–8.
37. Маркелова Е.В., Грачев Н.И., Семенихин А.А., Караулов А.В. Иммунобиохимические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда после коронарного стентирования. Российский иммунологический журнал. 2019; 13 (22): 394–6.
38. Izadi S., Borhani-Hagiga A., Bastani K., Kardeh B., Yadollahi-Khales G., Neydavoody M. Circulating levels of interleukin-10 and -17 in patients with cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) at acute and subacute stages: a prospective case-control study. *Iran. J. Immunol.* 2018; 15 (3): 221–7. DOI: 10.22034/IJI.2018.39391.
39. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18 (6): 891–7. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2.
40. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A. et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (1): 30–4. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
41. Moro-Garcia M.A., Echeverria A., Galan-Artimetz M.C., Suarez-Garcia F.M., Solano-Jaurieta J.J., Avanzas-Fernandez P. et al. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174 (3): 590–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.128.
42. Долгих С.В., Сысоев К.А., Жирехина О.В., Давыденко В.В., Тотолян А.А. Исследование хемокинов и рецепторов к ним при инфекционном эндокардите. Медицинская иммунология. 2006; 8 (2–3): 396.
43. Araujo I.R., Ferrari T.C.A., Teixeira-Carvalho A., Campi-Azevedo A.C., Rodrigues L.V., Junior M.H.G. et al. Cytokine signature in infective endocarditis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133631. DOI: 10.1371/journal.pone.0133631.
44. Thuny F., Beurthelet S., Mancini J., Gariboldi V., Casalta J.P., Ribéri A. et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (16): 2027–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp089.
45. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J. et al. Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (36): 2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.

■ References

1. Gavriluk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. *Immunologia.* 2016; 37 (1): 29–35. (in Russian)
2. Polyakov V.P., Nikolaevskiy E.N., Pichko G.A. Non-coronary and infectious heart diseases (modern aspects of the clinic, diagnosis, treatment). Samara, 2010. (in Russian)
3. Vinogradova T.L. Infective and nonbacterial endocarditis: current status issue. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2010; 6: 8–14. (in Russian)
4. Vinogradova T.L. Infective endocarditis: modern course. *Klinitsist.* 2011; 3: 4–10. URL: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2011-3-4-9>. (in Russian)
5. Watt G., Lacroix A., Tattevin P., Fournier P.E., Raoult D., Pachirat O. et al. Prospective comparison of infectious endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 92 (4): 871–4. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0689.
6. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E., Ochoa J.A., Frisch D.R., Ho R.T. et al. 16-year trends in infection burden for pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (10): 1001–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.033.
7. Federspiel J.J., Stearns S.C., Peppercorn A.F., Chu V.H., Fowler V.G. Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999–2008. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (4): 363–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1027.
8. Pericás J.M., Zboromyrska Y., Cervera C., Castañeda X., Almela M., Garcia-de-la-Maria C. et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol.* 2015; 10 (7): 1215–40. DOI: 10.2217/fmb.15.46.
9. Duval X., Delahaye F., Alla F., Tattevin P., Obadia J.F., Moing V.L. et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of Prophylaxis Guideline Modifications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (22): 1968–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.

10. Fournier P.E., Thuny F., Richet H., Lepidi H., Casalta J.P., Arzouni J.P., et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51 (2): 131–40. DOI: 10.1086/653675.
11. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint Petersburg: Foliant, 2008. (in Russian).
12. Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. Role of cytokine profile in manifestation of pain in rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospalenie.* 2015; 14 (4): 29–34. DOI: 10.17116/rostrino201725443-47. (in Russian)
13. Schett G., Dayer J.M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12 (1): 14–24. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.166.
14. Il'ina A.E., Stanislav M.L., Denisov L.N., Nasonov E.L. Interleukin 1 as an inflammatory mediator and therapeutic target. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011; 49 (5): 62–71. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-1463. (in Russian)
15. Dinarello C.A., Van der Meer J.W.M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin. Immunol.* 2013; 25 (6): 469–84. DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.008.
16. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (2): 89–102. DOI: 10.1038/nri2691.
17. Polevshchikov A.V., Nazarov P.G. Immunology of acute phase proteins of inflammation and work of R.V. Petrov. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 167–73. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173. (in Russian)
18. Gabay C., Lamacchia C., Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6 (4): 232–41. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.4.
19. Jimenez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors – from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.009.
20. Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 54 (1): 60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77. (in Russian)
21. Yoshimoto T. The hunt for the source of primary interleukin-4: how we discovered that natural killer T cells and basophils determine T helper type 2 cell differentiation in vivo. *Front. Immunol.* 2018; 9: 716. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00716.
22. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2013; 13 (3): 18–41. (in Russian)
23. Sysoev K.A., Chukhlov A.B., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolyan A.A. Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C. *Infektsia i immunitet.* 2013; 3 (1): 49–58. DOI: 10.15789/2220-7619-2013-1-49-58. (in Russian)
24. Frencken J.F., Van Vught L.A., Peelen L.M., Ong D.S.Y., Klein Klouwenberg P.M.C., Horn J., et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (5): 493–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002292.
25. Liang Y., Li X., Zhang X., Li Z., Wang L., Sun Y., et al. Elevated levels of plasma TNF-alpha are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with sepsis through activating the NF-kB and p38 mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Shock.* 2014; 41 (4): 275–81. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000116.
26. Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V., Vlasova E.E., Drozdovich E.L., Elokhina E.V., et al. Real practice of diagnostics of infectious endocarditis in the Russian Federation: interim results of the MAESTRO study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2013; 15 (2): 18–9. (in Russian)
27. Nunes M.C.P., Araújo I.R., Carvalho A.T., Andrade L.A., Resende M.H.L., Silva J.L.P., et al. Do cytokines play a role in predicting some features and outcome in infective endocarditis? *Adv. Infect. Dis.* 2013; 3 (2): 115–9. DOI: 10.4236/aid.2013.32018.
28. Bustamante J., Arévalo A., Tamayo E., Sarria C., Aguilar-Blanco E.M., Heredia M., et al. Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis. *APMIS.* 2013; 122 (6): 526–9. DOI: 10.1111/apm.12189.
29. Yen P., Finley S.D., Engel Stefanini M.O., Popel A.S. A two compartments model of VEGF distribution in the mouse. *PLoS One.* 2011; 6 (11): e27514. DOI: 10.1371/journal.pone.0027514.
30. Nunes M.C.P., Gelape C.L., Ferrari T.C.A. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14 (5): e394–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.024.
31. Josefowicz S.Z., Lu L.F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Ann. Rev. Immunol.* 2012; 30 (1): 531–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
32. Spaulding A.R., Salgado-Pabón W., Kohler P.L., Horswill A.R., Leung D.Y.M., Schlievert P.M. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26 (3): 422–47. DOI: 10.1128/CMR.00104-12.
33. Schulte W., Bernhagen J., Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets – an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 1–16. DOI: 10.1155/2013/165974.
34. Shun C.T., Yeh C.Y., Chang C.J., Wu S.H., Lien H.T., Chen J.Y., et al. Activation of human valve interstitial cells by a viridans streptococci modulin induces chemotaxis of mononuclear cells. *J. Infect. Dis.* 2009; 199 (10): 1488–96. DOI: 10.1086/598485.
35. Courties G., Moskowitz M.A., Nahrendorf M. The innate immune system after ischemic injury: lessons to be learned from the heart and brain. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (2): 233–6. DOI: 10.1001/jama-neurol.2013.5026.
36. Fedorova T.A., Semenenko N.A., Tazina S.Ya., Roytman A.P., Kim T.V., Stefanenko N.I. The markers of inflammation and their diagnostic and prognostic significance under infectious endocarditis. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 3: 15–8. (in Russian)
37. Markelova E.V., Grachev N.I., Semikhin A.A., Karaulov A.V. Immunobiochemical predictors of adverse prognosis in patients with acute myocardial infarction after coronary stenting. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal.* 2019; 13 (22): 394–6. (in Russian)
38. Izadi S., Borhani-Hagiga A., Bastani K., Kardeh B., Yadollahi-Khales G., Neydavoodi M. Circulating levels of interleukin-10 and -17 in patients with cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) at acute and subacute stages: a prospective case-control study. *Iran. J. Immunol.* 2018; 15 (3): 221–7. DOI: 10.22034/IJI.2018.39391.
39. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18 (6): 891–7. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2.
40. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (1): 30–4. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
41. Moro-Garcia M.A., Echeverria A., Galan-Artinez M.C., Suarez-Garcia F.M., Solano-Jaurrieta J.J., Avanzas-Fernandez P., et al. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174 (3): 590–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.128.
42. Dolgikh S.V., Sysoev K.A., Zhirekhina O.V., Davydenko V.V., Totolyan A.A. Investigation of chemokines and receptors to them in infectious endocarditis. *Meditsinskaya immunologiya.* 2006; 8 (2–3): 396. (in Russian)
43. Araujo I.R., Ferrari T.C.A., Teixeira-Carvalho A., Campi-Azevedo A.C., Rodrigues L.V., Junior M.H.G., et al. Cytokine signature in infective endocarditis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133631. DOI: 10.1371/journal.pone.0133631.
44. Thuny F., Beurtheret S., Mancini J., Gariboldi V., Casalta J.P., Riberi A., et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (16): 2027–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp089.
45. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (36): 2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.