

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Д.В. ГРЯЗНОВ^{*,**}, С.А. КОВАЛЕВ^{*,**}, О.А. БУЛЫНИНА^{**}, И.В. ШАПОШНИКОВА^{***},
А.Л. ЛАВРЕНОВ^{*}, Е.В. ПЕРШИН^{***}, Е.В. БОНДАРЕНКО^{**}

**ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения России, ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия*

***БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» Министерства здравоохранения России,
Московский проспект, 151, Воронеж, 394066, Россия*

****БУЗ ВО «Воронежское областное патологоанатомическое бюро» Министерства здравоохранения
России, Московский проспект, 151, Воронеж, 394066, Россия*

Аннотация. Морфологическое исследование является важнейшим методом диагностики, прогнозирования и определения лечебной тактики при инфекционном эндокардите. Цель исследования – сравнительный качественный и количественный анализ гистологических изменений удаленных во время операции клапанных структур при инфекционном эндокардите правых и левых камер сердца. Изучены данные 219 пациентов, оперированных по поводу инфекционного эндокардита правых камер ($n=27$; 12,3%; группа 1) и левых камер сердца ($n=192$; 87,7%; группа 2). Средний возраст: 19-78 лет (47 ± 17), женщин - 65 (29,7%). Проведено описательное гистологическое исследование, затем выполнен сравнительный морфометрический анализ. Выполнена количественная оценка следующих критериев: «колонии микроорганизмов», «дистрофия и некроз», «воспалительная инфильтрация», «склероз» и «кальциноз». Использован критерий U Манна-Уитни. По частоте встречаемости колоний микроорганизмов и по выраженности воспалительной инфильтрации значимых различий между группами не получено ($p>0,05$). При инфекционном эндокардите правых камер сердца в сравнении с инфекционным эндокардитом левых камер сердца выявлены: большая выраженность дистрофических и некротических изменений ($p=0,001$), меньшая выраженность склеротических изменений ($p=0,0001$), меньшая выраженность кальциноза ($p=0,0001$). Таким образом, сравнительное изучение гистоморфометрических данных у пациентов с инфекционным эндокардитом правых и левых камер сердца выявило различия по признакам, характеризующим выраженность дистрофических изменений, склероза и кальциноза.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит правых и левых камер сердца, гистологическое исследование, сравнительный гистоморфометрический анализ.

A COMPARATIVE STUDY OF HISTOMORPHOMETRIC DATA IN PATIENTS WITH RIGHT-SIDED AND LEFT-SIDED INFECTIVE ENDOCARDITIS

S.A.KOVALEV^{*,**}, D.V.GRIAZNOV^{*,**}, O.A.BULYNINA^{**}, I.V.SHAPOSHNIKOVA^{***},
A.L.LAVRENOV^{*}, E.V.PERSHIN^{***}, E.V.BONDARENKO^{**}

**Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russia*

***Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Moskovsky Prospekt, 151, Voronezh, 394066, Russia*

****Voronezh Regional Pathoanatomical Bureau, Moskovsky Prospekt, 151, Voronezh, 394066, Russia*

Abstract. Morphological study is one of the most important methods of diagnosis, prognosis and choice of treatment tactics in patients with infective endocarditis. The research purpose was to compare qualitative and quantitative histological data in surgically removed valve samples in right-sided and left-sided infective endocarditis. The data of 219 patients who have undergone surgery for right-sided ($n = 27$; 12,3%; group 1) and left-sided infective endocarditis ($n = 192$; 87,7%; group 2) was studied. Age: 19-78 years (47 ± 17), women - 65 (29,7%). Descriptive and comparative histological studies of morphometric analysis were performed. There was quantification of the following criteria: "microbial colony" "degeneration and necrosis," "inflammatory infiltration", "sclerosis" and "calcification". Mann-Whitney U test was used. No significant differences between groups were found ($p > 0,05$) on the frequency of occurrence of colonies of microorganisms and expression of inflammatory infiltration. The comparison of right-sided infective endocarditis with left-sided infective endocarditis has revealed: larger manifestation of dystrophic and necrotic alterations ($p=0.001$), less severity of sclerotic changes ($p = 0.0001$), and less severity of calcification ($p=0.0001$). Thus, the comparative study of histomorphometric data in patients with right-sided and left-sided infective endocarditis has shown differences in features that characterize the severity of dystrophic changes, sclerosis and calcification.

Key words: right-sided and left-sided infective endocarditis, histological study, comparative histomorphometric analysis.

Введение. Морфологическое исследование, наряду с данными эхокардиографии и результатами изучения микрофлоры, до настоящего времени является важнейшим методом диагностики, прогнозирования и определения лечебной тактики при *инфекционном эндокардите* (ИЭ) [10-15]. Оно позволяет определить тип и течение ИЭ, оценить степень, характер и давность повреждения сердечных клапанов, структуру, состав и время существования вегетаций, выраженность дистрофических изменений ткани, а также стадию развития репаративных процессов [14].

В острой стадии ИЭ характерными гистологическими изменениями являются язвенные дефекты и полипозные разрастания в комбинации с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией, наложениями тромботических масс и присутствием в зонах некроза колоний микроорганизмов. Для подострого течения ИЭ характерно присоединение лимфогистиоцитарной инфильтрации и начало формирования грануляционной ткани с образованием разнонаправленных пучков коллагеновых волокон, новообразованных капилляров и сосудистых петель [6-9, 12, 13].

В современных условиях различные методы исследования при ИЭ все чаще дополняют друг друга, что позволяет получить более точную диагностическую информацию. В частности, иммуногистохимический анализ дает возможность описать характер клеточного и гуморального звеньев местного иммунного ответа, а также на основании реакций с моноклональными антителами определить антигенный профиль возбудителя. С целью типирования штаммов возбудителя в состав бактериологического и морфологического исследования также входят методики молекулярной биологии, например ПЦР. При этом также можно оценить реакцию клеток пациента и микробов на различные лекарственные препараты. Трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия позволяют визуализировать ультраструктурные изменения, такие как разрушение структур эндоплазматической сети, разрушение митохондрий и другую патологию клеточных органелл. Все указанные методы позволяют провести детальный количественный анализ выявленных изменений и получить результаты, соответствующие критериям доказательной медицины [12, 13].

Одним из основных принципов классификации ИЭ является отдельное рассмотрение ИЭ *правых* (ИЭПК) и *левых* (ИЭЛК) камер сердца. ИЭПК возникает преимущественно у внутривенных наркоманов и заключается в инфекционном поражении интактного *трикуспидального клапана* (ТК) (первичный ИЭ). При этой форме ИЭ можно встретить субтотальную деструкцию клапанного аппарата, а вегетации часто достигают больших размеров. ИЭПК дает клинику активного сепсиса, осложненного рецидивирующими деструктивными пневмониями в сочетании с гепатитами и/или ВИЧ-инфекцией. В среднем ИЭПК сопровождается меньшей выраженностью сердечной недостаточности. Высокий риск реопераций и низкая выживаемость в отдаленном периоде в наибольшей степени связаны с образом жизни данной категории пациентов [1].

ИЭЛК включает комплекс проявлений сепсиса, сердечной и полиорганной недостаточности с характерной клиникой митральной и/или аортальной регургитации, наличием вегетаций, внутри- и внесердечными септическими осложнениями, такими как перивальвулярный абсцесс и эмболии по большому кругу кровообращения. Нередко (до 40%) ИЭЛК развивается на фоне имеющейся врожденной или приобретенной патологии сердечного клапана (вторичный ИЭ). При возникновении ИЭЛК далеко не всегда удается установить взаимосвязь со входными воротами инфекции, нозокомиальными или общественно-ассоциированными факторами. Основным фактором риска при ИЭЛК является выраженная недостаточность кровообращения [1-5].

Цель исследования – сравнительный качественный и количественный анализ гистологических изменений удаленных во время операции клапанных структур при инфекционном эндокардите правых и левых камер сердца.

Материал и методы исследования. В данное исследование включены 219 хирургических пациентов с ИЭ, пролеченных в Воронежском кардиохирургическом центре с 2005 по 2015 г.: 27 (12,3%) больных оперированы по поводу ИЭПК, они вошли в группу 1. 192 (87,7%) пациентам выполнено вмешательство по поводу ИЭЛК сердца, они составили группу 2. По локализации ИЭЛК распределился следующим образом: ИЭ *аортального клапана* (АК) – 87 человек (45,3%), ИЭ *митрального клапана* (МК) – 76 пациентов (39,6%), ИЭ МК и АК – 29 субъектов (15,1%). Общее количество больных с предоперационным диагнозом острого ИЭ составило 76 (34,7%), из них 7 (25,9%) пациентов относились к группе 1 и 69 (35,9%) – к группе 2. В исследование вошли только больные с эхокардиографическим и интраоперационным подтверждением наличия вегетаций на створках пораженных клапанов. Случаи билатерального и протезного ИЭ не включены в исследование. Предоперационный диагноз вторичного ИЭ был выставлен 33 (15,07%) больным. Средний возраст пациентов составил от 19 до 78 (47±17) лет. Количество женщин – 65 (29,7%).

Интраоперационно проводили макроскопическую оценку состояния всего сердца и клапанных структур. Весь удаленный материал использовали для лабораторного изучения. Мелкие фрагменты вегетаций помещали в стерильный контейнер и отправляли на комплексное микробиологическое исследование, из которого в данную работу включены лишь результаты бактериоскопического исследования, которое применяли с целью выявления наличия колоний микробов. Мазки-отпечатки окрашивали по методу Грама.

Удаленные фрагменты клапанного аппарата сердца фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидрировали в спиртах восходящей концентрации и в хлороформе, заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 5-7 мкм со всех парафиновых блоков изготавливали на ротационном микротоме *Shandon HM-340E* (Германия), депарафинировали в ксилоле, регидрировали в спиртах нисходящей концентрации, и окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по методу Ван Гизон. Окрашенные срезы вновь обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в 15% раствор полистирола. Полученные постоянные гистологические препараты просматривали в световом микроскопе *Levenhuk 670 T* при увеличении от 340 до 1360 крат. Одновременно с просмотром производили микрофото съемку препаратов с помощью цифровой камеры *Levenhuk C 510 NG*. Полученные микрофотографии использовали для гистологического исследования и морфометрии. Цифровые изображения анализировали с помощью программ семейства *Adobe Photoshop (Adobe Photoshop CC, выпуск 2015.0.0-1 и Adobe Photoshop Lightroom CC, v 6.1.1)*; программ анализа изображений *GSA Image Analyser V4.0.3 2014* и *Carl Zeiss ZEN 2.1, v 11.0*; а также *IBM SPSS Statistics, v 22.0.0.0 © 2014*. На основании изучения литературных и собственных данных для описания морфологических изменений клапанного аппарата при ИЭ правых и левых камер сердца были выбраны следующие критерии:

1. Наличие микробных колоний, их особенности;
2. Наличие и выраженность зон дистрофии и некроза (мукоидного и фибриноидного набухания);
3. Выраженность, состав и распространение (очаговое или диффузное) воспалительной инфильтрации;
4. Характер и степень соединительнотканых изменений;
5. Наличие и выраженность минерализации (кальциноза).

Для проведения гистоморфометрии при оцифровке изображений каждого препарата произвольно выбирали по 10 полей зрения. Далее, с помощью встроенных инструментов указанных выше программ, во всех изображениях определяли количество пикселей, соответствующих площади, занятой всеми тканевыми структурами, и принимали их за 100%. Затем подсчитывали число пикселей, соответствующих изучаемым патологическим изменениям. Полученные значения выражали в процентах от общей площади тканевых структур. Регистрировали данные по каждому полю зрения. В случае, когда изучаемый признак в просматриваемом изображении отсутствовал, его встречаемость в вариационном ряду принимали за ноль. Затем получали величину выборочной доли каждого из изученных признаков. Морфометрический анализ включал сравнение следующих показателей:

1. «Колонии микроорганизмов» (процент поля зрения, занятый микроорганизмами);
2. «Дистрофия и некроз» (площадь участков с выраженными дистрофическими изменениями и некрозом);
3. «Воспалительная инфильтрация» (доля зон воспалительной инфильтрации);
4. «Склероз» (площадь зон с разрастанием соединительной ткани);
5. «Кальциноз» (размер участков кальциноза).

При подсчете выраженности соединительнотканых изменений использовали препараты, окрашенные по Ван Гизон, при анализе других критериев брали препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Вычисляли среднее значение долей (M) со *стандартным отклонением* (SD), медиану (Me), 25% и 75% квартили (Q_1 и Q_3), интерквартильный размах (IQR). В связи с тем, что распределение переменных отличалось от нормального, значимость различий между группами рассчитывали с помощью критерия U Манна – Уитни. Критическим уровнем значимости считали $p \leq 0,05$ (показатели менее указанного выделены полужирным шрифтом), все указанные уровни значимости были двусторонними.

Результаты и их обсуждение. *Макроскопическое описание.* При интраоперационной макроскопической оценке состояния внутрисердечных структур изменения соответствовали классическому описанию активного ИЭ и включали: наличие вегетаций разных объемов, плотности и подвижности; разрушение или перфорации створок разного размера; перивальвулярное распространение инфекции, в т.ч. с фистулизацией. Нередко у одних и тех же пациентов наблюдалось сочетание нескольких видов поражений клапанных структур. Характерные особенности имелись в случаях вторичного ИЭ на фоне фиброэластического дефицита, дегенерации или ревматического процесса. Они включали пролапсы с отрывом хорд или без него, утолщение и деформацию створок, кальциноз разной степени выраженности и распространенности.

Микроскопическое описание. При бактериоскопическом исследовании мазков-отпечатков в ряде случаев были видны многочисленные цепочки кокков, в других полях зрения микроорганизмы образовывали обширные скопления.

При гистологическом исследовании изученных препаратах колонии микроорганизмов выглядели как очаги неправильной или округло-овальной формы с нечеткими краями, нередко сливающиеся между собой, интенсивно окрашенные гематоксилином. Они располагались либо на поверхности эндокарда, либо среди дистрофически измененных соединительнотканых структур и были окружены воспалительным инфильтратом. В 9 (4,11%) случаях – у 8(4,17%) пациентов с ИЭЛК и у 1 пациента (3,7%) с ИЭПК в зоне поражения встречались скопления грибкового мицелия.

В большей части исследованных фрагментов клапанов встречались дистрофически-некротические изменения различной степени выраженности. Мукоидное набухание характеризовалось утолщением и разрыхлением коллагеновых пучков с сохранением их целостности, увеличением расстояния между ними. Ядра фиброцитов при этом были большей частью сохранены и находились в состоянии пикноза. В ряде случаев экстрацеллюлярный матрикс был пропитан воспалительным экссудатом с примесью лейкоцитов. В других просмотренных зонах были видны обширные участки фибриноидного набухания и некроза с интенсивной деструкцией коллагеновых волокон, гомогенизацией и отсутствием ядер. У 14 (6,39%) пациентов (в 3 (11,1%) случаях из группы 1 и в 11 (5,7%) – из группы 2) в различных полях зрения встречались участки тканевого детрита или микроабсцессы.

Гистологически вегетации были представлены расположенными в зоне язвенных дефектов скоплением нейтрофильных лейкоцитов, гнойных телец, масс фибрина и частично лизированных эритроцитов в совокупности с колониями микроорганизмов. Следует отметить, что вегетации присутствовали и на препаратах, где деструктивные и воспалительные изменения частично сменялись склерозом. Описанные выше патологические изменения сопровождалось появлением в капиллярных сосудах обтурирующих тромбов различной степени давности.

Воспалительный инфильтрат находили в подавляющем большинстве исследованных препаратов. У 10 (37,04%) пациентов из группы 1 и у 75 (39,06%) больных из группы 2 в составе инфильтрата преобладали нейтрофильные лейкоциты. Они располагались в толще ткани и в составе вегетаций в виде крупных очагов, или диффузно. При этом в группе 1 преобладал диффузный, а в группе 2 – очаговый характер инфильтрата, однако данное утверждение не было исследовано при морфометрическом анализе. В остальных случаях в препаратах отмечено наличие локальной и диффузной инфильтрация из лимфоцитов и плазмоцитов, а также клеток моноцитарно-макрофагального ряда. В большинстве срезов указанные формы воспалительных клеток сочетались с наличием гранулоцитов.

В той или иной степени, в каждом из исследованных случаев регистрировалось разрастания вновь образованной соединительной ткани, появлялись группы молодых фибробластов. Происходило формирование новообразованных сосудов. В других полях зрения отмечался периваскулярный склероз с гиалинозом сосудистой стенки или диффузное мелкоячеистое разрастание тонких прослоек соединительной ткани. Значительная степень реорганизации стромы отмечена в 39 случаях: у 2 (7,41%) больных из группы 1 и у 38 (19,79%) пациентов из группы 2. Она включала формирование крупных пучков коллагеновых волокон, образующих обширные поля фиброзной ткани.

Зоны минерализации по распространенности имели либо мелко-, либо крупноочаговый характер. Расположение участков кальциноза было различным: в части случаев они были тесно связаны с зонами поствоспалительного соединительнотканного перерождения и наслаивающихся воспалительных и дистрофических изменений, или представляли собой обызвествленные вегетации. В других препаратах зоны массивного кальциноза располагались отдельно от участков воспалительно-деструктивных изменений.

Морфометрическое исследование. Результаты сравнения частоты встречаемости следующих временных: «колонии микроорганизмов», «дистрофия и некроз», «воспалительная инфильтрация», «склероз», «кальциноз» представлены в табл.

Количественная характеристика площади патологических изменений для групп пациентов с ИЭПК и ИЭЛК

Критерии	Группа 1 (ИЭПК)					Группа 2 (ИЭЛК)					U*	p**
	M±SD	Me	Q ₁	Q ₃	IQR	M±SD	Me	Q ₁	Q ₃	IQR		
Колонии микробов, %	7,96±12,43	1,27	0	15,19	15,19	5,52±8,61	0	0	10,02	10,02	2260	0,222
Дистрофия, некроз %	49,07±30,14	46,2	19,22	78,9	59,68	28,14±23,15	23,71	13,0	34,11	21,11	1520	0,001
Воспалительная инфильтрация, %	27,87±27,42	12,96	7,89	42,18	34,29	29,81±26,21	18,74	11,33	28,96	17,63	2084	0,099
Склероз, %	17,93±20,63	0	0	31,15	31,15	42,31±22,02	36,98	24,87	69,95	45,08	1167	0,0001
Кальциноз, %	0,07±0,39	0	0	0	0	1,19±2,40	0	0	1,3	1,3	987	0,0001

Примечание: * – непараметрический критерий Манна-Уитни; ** – уровень статистической значимости различий между группами; уровни значимости p, выделены полужирным шрифтом

Результаты статистического анализа сравнения процентной встречаемости изучаемых переменных проиллюстрированы на рис. 1-5.



Рис. 1. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости колоний микробов в группах пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 2. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости выраженных дистрофических и некротических изменений в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 3. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости выраженной воспалительной инфильтрации в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 4. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости выраженных склеротических изменений в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 5. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости кальциноза в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)

Несомненно, микробиологическое и морфологическое исследование являются одними из основополагающих методов диагностики и прогнозирования при ИЭ. В данной работе сравнивали изменения, выявляемые при использовании стандартных микроскопических методик.

Непосредственным результатом действия этиологических факторов на ткань клапана являются дистрофические и некротические изменения, а именно, мукоидное набухание, фибриноидное набухание и некроз. В зоне повреждения формируются вегетации. Кроме того, воспалительная реакция осложняется тромбозом капиллярных сосудов. При ИЭПК обнаружена значительно большая выраженность деструктивных изменений, которую возможно объяснить серийно протекающей суперинфекцией у внутривенных наркоманов, шире представленных в этой группе, а также особенностями гемодинамики в правых отделах сердца.

Рассматривая характер воспалительной инфильтрации, есть основания полагать, что он зависел от сроков заболевания. Изначально среди воспалительных элементов преобладали гранулоциты. Обнаруженное количество случаев с резким преобладанием нейтрофильной инфильтрации было несколько выше, чем число больных с предоперационным диагнозом острого ИЭ, что, возможно, связано с рецидива-

ми активного воспаления. В подострой стадии состав инфильтрата существенно менялся, появлялись клетки лимфоидного ряда (лимфоциты и плазмоциты), в дальнейшем моноциты и макрофаги, которые инициировали новообразование соединительной ткани. Следует отметить, что нередко в одном и том же препарате определялись все указанные формы клеток воспаления. Вместе с тем, в данном исследовании клеточный состав инфильтрации не оценивался количественно. При количественной оценке распространенности инфильтрации, создавалось впечатление о более высокой ее плотности в группе 1. Однако морфометрический анализ не выявил статистической значимости различий по этому критерию, что в том числе может быть связано с большей встречаемостью абсцедирующих форм ИЭ в группе 2.

Фиброзные изменения начинают присоединяться к воспалительной реакции в течение первой недели заболевания, поэтому в той или иной степени они обнаружены в подавляющем большинстве препаратов. Выраженная склеротическая трансформация значительно чаще встречались в группе 2. С одной стороны, это может быть обусловлено иным характером распространения инфекции в условиях высоких скоростей кровотока в левых камерах сердца. С другой стороны, ИЭЛК гораздо чаще возникает как вторичный на фоне *врожденного порока сердца* (ВПС), диспластических и дегенеративных процессов, атеросклероза и ревматизма, что в качестве фонового состояния заранее определяет формирование склеротических изменений клапана.

В группе пациентов с ИЭЛК зарегистрирована большая выраженность кальциноза. Учитывая то, что кальцификацию рассматривают как финальную стадию альтерации, это может объясняться теми же двумя группами причин, что указаны для фиброза. Отдельно считаем необходимым подчеркнуть, что в определенной части случаев вторичный ИЭ при ВПС или *приобретенном пороке сердца* (ППС) формируется уже на фоне имеющегося выраженного кальциноза. Морфологическая дифференцировка минерализации, связанной с воспалением и ранее сформированной в связи с пороком сердца, может представлять интерес, но требует дополнительных методов исследования.

В связи с вышесказанным предполагаем, что гистологическое исследование может быть использовано для достоверного определения сроков заболевания.

Желательно, чтобы детальная этиопатогенетическая оценка различных вариантов ИЭ проводилась с применением взаимодополняющих методов, включая: комплексное микробиологическое исследование с применением ускоренной активированной культивации, иммуноферментного и молекулярно-генетического анализа; иммуногистохимические реакции со специфическими моноклональными антителами к микроорганизмам и тканевым структурам клапанов; ультраструктурное изучение интраоперационного материала с помощью трансмиссивной и сканирующей электронной микроскопии.

Выводы: при гистоморфометрическом сравнении удаленных клапанных структур у пациентов с инфекционным эндокардитом правых камер сердца по сравнению с больными с инфекционным эндокардитом левых камер сердца выявлены:

1. Большая выраженность дистрофических и некротических изменений;
2. Меньшая выраженность склеротических изменений;
3. Меньшая выраженность кальциноза.

Литература

1. Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Царёв В.Н., Саркисян М.А., Лукина Г.Э., Николаева Е.Н. Разработка молекулярно-биологических методов диагностики и антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита одонтогенной природы // Dental Forum. 2011. № 37 (1). С. 6–9.
2. Гендерные и клинико-социальные особенности инфекционного эндокардита у наркозависимых пациентов / Бокерия Л.А., Скопин И.И., Самородская И.В., Мироненко В.А., Умаров В.М., Макушин А.А. [и др.] // Анналы хирургии. 2012. № 6. С. 15–18.
3. Желтовский Ю.В., Назаров В.М., Железнев С.И., Ларионов П.М., Пешков Е.В. Клинико-морфологические сопоставления при первичном инфекционном эндокардите // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. №4. С. 77–78.
4. Ивко О.В. Клинико-морфологическая характеристика инфекционного эндокардита на современном этапе: дис. ...к. м.н. Челябинск, 2012. 153 с.
5. Ковалев С.А., Грязнов Д.В., Булынина О.А. Сопоставление морфометрических данных с основными клиническими, микробиологическими и эхокардиографическими критериями у пациентов с инфекционным эндокардитом левых отделов сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21, №2. С. 72–76.
6. Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Авраам Г.Х. Современные аспекты клинико-морфологической картины острого и подострого инфекционного эндокардита // Клиническая медицина. 2007. № 4. С. 27–31.

7. Резник И.И., Идов Э.М., Кисляк С.В., Зайцева Л.Н., Беликов Е.С. Современный инфекционный эндокардит: клинко-морфологическая эволюция. Взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом // Архивъ внутренней медицины. 2013. №1(9). С. 49–59.
8. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Москва: ГЭОТАР-Мед, 2013. 368 с.
9. Клинико-морфологические аспекты инфекционного эндокардита / Федорова Т.А., Тазина С.Я., Кактурский Л.В., Канарейцева Т.Д., Бурцев В.И., Русанов Н.И. [и др.] // Клиническая медицина. 2014. №92 (7). С. 68–73.
10. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. М: «Династия», 2015. 448 с.
11. Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongioni M.G., Casalta J.-P., Del Zotti F., [et al.] // Eur. Heart J. 2015. № 36(44). P. 3075–3128.
12. Lepidi H., Coulibaly B., Casalta J.-P., Raoult D. Autoimmunohistochemistry: A New Method for the Histologic Diagnosis of Infective Endocarditis // The Journal of Infectious Diseases. 2006. №193. P. 1711–1717.
13. Lepidi H., Durack D.T., Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis // Infectious disease clinics of North America. 2002. №16(2). P. 339–361.
14. Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S., Strickett M.G., macculloch D., Lambie N., et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis // Clin.Infect.Dis. 2003. № 36. P. 697–704.
15. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A., [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. №63(22). P. 2438–2488.

References

1. Bokeriya LA, Muratov RM, Tsarev VN, Sarkisyan MA, Lukina GE, Nikolaeva EN. Razrabotka molekulyarno-biologicheskikh metodov diagnostiki i antibakterial'noy profilaktiki infektsionnogo endokardita odontogennoy prirody [The development of molecular-biological methods of diagnosis and antibiotic prophylaxis against infective endocarditis odontogenic nature]. Dental Forum. 2011;37(1):6-9. Russian.
2. Bokeriya LA, Skopin II, Samorodskaya IV, Mironenko VA, Umarov VM, Makushin AA, et al. Gendernye i kliniko-sotsial'nye osobennosti infektsionnogo endokardita u narkozavisimyykh patsientov [Gender and clinical and social characteristics of infective endocarditis in drug-dependent patients]. Annaly khirurgii. 2012;6:15-8. Russian.
3. Zheltovskiy YV, Nazarov VM, Zheleznev SI, Larionov PM, Peshkov EV. Kliniko-morfologicheskie sopostavleniya pri pervichnom infektsionnom endokardite [Clinical and morphological comparisons with primary infective endocarditis]. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2007;4:77-8. Russian.
4. Ivko OV. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika infektsionnogo endokardita na sovremennom etape [Clinical and morphological characteristics of infective endocarditis at the present stage] [dissertation]. Chelyabinsk (Chelyabinsk region); 2012. Russian.
5. Kovalev SA, Gryaznov DV, Bulynina OA. Sopostavlenie morfometricheskikh dannykh s os-novnymi klinicheskimi, mikrobiologicheskimi i ekhokardiograficheskimi kriteriyami u patsientov s infektsionnym endokarditom levyykh otdelov serdtsa [Comparison of morphometric data from major clinical, microbiological and echocardiographic criteria in patients with infective endocarditis of the left heart]. Vestnik novyykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):72-6. Russian.
6. Nikolaevskiy EN, Khubulava GG, Avraam GK. Sovremennyye aspekty kliniko-morfologicheskoy kartiny ostrogo i podostrogo infektsionnogo endokardita [Modern aspects of clinical and morphological picture of acute and subacute infective endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 2007;4:27-31. Russian.
7. Reznik II, Idov EM, Kislyak SV, Zaytseva LN, Belikov ES. Sovremennyy infektsionnyy endokardit: kliniko-morfologicheskaya evolyutsiya [Modern infective endocarditis: clinical and morphological evolution. Relationship with antiphospholipid syndrome]. Vzaimosvyaz' s antifosfolipidnym sindromom. Arkhiv' vnutrenney meditsiny. 2013;1(9): 49-59. Russian.
8. Tyurin VP. Infektsionnyy endokardit: rukovodstvo [Infectious endocarditis: a guide]. Moscow: GEOTAR-Med;2013. Russian.
9. Fedorova TA, Tazina SY, Kakturskiy LV, Kanareytseva TD, Burtsev VI, Rusanov NI, et al. Kliniko-morfologicheskie aspekty infektsionnogo endokardita [Clinical and morphological aspects of infective endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 2014;92(7):68-73. Russian.

10. Shevchenko YL. Khirurgicheskoe lechenie infektsionnogo endokardita i osnovy gnoyno-septicheskoj kardiokirurgii [Surgical treatment of infective endocarditis and foundations septic cardiac surgery]. Moscow: «Dinastiya»; 2015. Russian.

11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur. Heart J. 2015;36(44):3075-128.

12. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: A New Method for the Histologic Diagnosis of Infective Endocarditis. The Journal of Infectious Diseases. 2006;193:1711-7.

13. Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. Infectious disease clinics of North America. 2002;16(2):339-61.

14. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, macculloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. Clin.Infect.Dis. 2003;36:697-704.

15. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP. 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol.; 63(22):2438-88.

Библиографическая ссылка:

Грязнов Д.В., Ковалев С.А., Булынина О.А., Шапошникова И.В., Лавренов А.Л., Першин Е.В., Бондаренко Е.В. Сравнительный анализ гистоморфометрических данных у пациентов с инфекционным эндокардитом правых и левых отделов сердца // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-3.pdf> (дата обращения: 03.10.2016). DOI: 10.12737/21856.