

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Научная статья

Самойленко Е.С.^{1*}, Колесникова Н.В.²¹ ORCID : 0000-0003-3147-0286;² ORCID : 0000-0002-9773-3408;^{1,2} Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (kondrenko.ekaterina[at]yandex.ru)

Аннотация

Целью исследования явилась оценка про- и противовоспалительных цитокинов при инфекционном эндокардите (ИЭ) и выявление наиболее диагностически значимых среди них. Основная клиническая группа пациентов с ИЭ включала 119 обследуемых и 20 – группа контроля. У обеих групп оценивали содержание сывороточных цитокиновых маркеров. Выявлены характерные для ИЭ медиаторы – IL-8, IFN- γ , IL-1Ra, IL-18, VEGF-A, IL-6 и IL-10, которые значимо отличались от контрольной группы ($p < 0,05$). С помощью логистической регрессии обозначили наиболее диагностически значимые для ИЭ цитокины – VEGF-A, IL-1Ra и IL-18. Модель регрессии в 97,1% верно относит обследуемого к соответствующей группе здоровых/пациентов с ИЭ. Полученные результаты обосновывают возможность оптимизации диагностики эндокардита за счёт включения дополнительных цитокиновых маркеров.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, цитокины, интерлейкины, диагностика.

CYTOKINE MARKERS IN INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Research article

Samoylenko E.S.^{1*}, Kolesnikova N.V.²¹ ORCID : 0000-0003-3147-0286;² ORCID : 0000-0002-9773-3408;^{1,2} Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Corresponding author (kondrenko.ekaterina[at]yandex.ru)

Abstract

The aim of the study was to evaluate pro- and anti-inflammatory cytokines in infectious endocarditis (IE) and to identify the most diagnostically significant among them. The main clinical group of patients with IE included 119 subjects and 20 patients in the control group. The content of serum cytokine markers was evaluated in both groups. The mediators characteristic of IE were IL-8, IFN- γ , IL-1Ra, IL-18, VEGF-A, IL-6 and IL-10, which differed significantly from the control group ($p < 0.05$). Logistic regression indicated the most diagnostically significant cytokines for IE, which were VEGF-A, IL-1Ra, and IL-18. The regression model was 97.1% correct in assigning the subject to the appropriate healthy/patients with IE. The results justify the possibility of optimizing endocarditis diagnostics by including additional cytokine markers.

Keywords: infectious endocarditis, cytokines, interleukins, diagnostics.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является заболеванием бактериальной природы, отмечается присутствие патогенов на эндокардиальной поверхности и клапанах сердца. Характеризуется прогрессирующим развитием сердечной недостаточности и эмболических проявлений [1]. Заболеваемость ИЭ в популяции составляет 1,5-11,6 случаев на 100 тыс. человек в год, при этом годовая смертность – до 40% [2]. Современный теоретический и практический опыт указывает на зависимость скорости распространения инфекционного процесса как от самого патогена, так и от состояния организма человека - от комплекса составляющих, а специфика развития и течение заболевания обусловлены состоянием иммунной системы индивидуума и чужеродностью возбудителя [3].

Нарушение межклеточного контакта, осуществляемое посредством цитокиновой сети, является важной составляющей патогенеза инфекционного процесса [4]. Цитокины, синтезируемые активированными клетками иммунной системы (ИС), представляют научный интерес со стороны объяснения изменений функциональной жизнеспособности иммунитета человека, дифференцировки степени тяжести заболевания, мониторинга эффективности терапии, прогноза развития и исхода состояния. Цитокины, участвуя в развитии воспаления, играют роль в изменении гемодинамических и микроциркуляторных показателей, а также в развитии отёка и гипоксии тканей. Особую роль отводят равновесию про- и противовоспалительных цитокинов, которое обуславливает течение, тяжесть и исход болезни [5]. ИЭ сопровождается постоянным присутствием патогенов в кровеносном русле, что влечёт к непрерывной активации иммунной системы, при этом сывороточные концентрации цитокинов увеличиваются и поддерживают воспалительные процессы всех стадий, что аргументирует необходимость их исследования для более детального понимания основ патогенеза заболеваний [4].

Так, цель исследования – оценка спектра про- и противовоспалительных цитокинов при инфекционном эндокардите и выявление наиболее диагностически значимых среди них.

Методы и принципы исследования

Исследование реализовано с соблюдением норм добровольности и конфиденциальности, получено положительное заключение Независимого Этического Комитета ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ от 27.09.2019г., протокол №80. Все лица,

принимающие участие в настоящем исследовании, были в полной мере осведомлены о целях и ходе проекта, получены письменные информированные согласия от всех участников.

Для реализации поставленной цели сформировали 2 группы:

1 – клиническая группа пациентов с ИЭ (n=119);

2 – группа контроля (n=20).

Пациенты – группа лиц, поступивших в кардиологические отделения «НИИ-ККБ№1» г. Краснодара по поводу установленного диагноза – ИЭ. Группа контроля – относительно здоровые лица, а именно – доноры, пришедшие в НИИ-ККБ№1 (г. Краснодар) на станцию переливания крови для сдачи материала, которые предварительно были осмотрены терапевтом и прошли стандартные лабораторные исследования. Обе группы, участвующие в исследовании, были сопоставимы по возрасту (пациенты - 52±11 лет, группа контроля - 53±10 лет). Критерии исключения: инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, аллергические (в стадии обострения) заболевания, беременность, отсутствие письменного согласия, возраст <18 лет или >76 лет. В таблице №1 представлены основные характеристики пациентов с ИЭ.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с ИЭ

Клинический признак	Количество пациентов, %	n
Первичный ИЭ	48,7	58
Вторичный ИЭ	51,3	61
Острый вариант ИЭ	75,6	90
Подострый вариант ИЭ	24,4	29
Врождённый порок сердца	26	31
Вегетация на клапане	78	93
Поражённый клапан		
Митральный	26,8	32
Аортальный	53,8	64
Трикуспидальный	3,4	4
Легочной артерии	6,7	8
Митральный + аортальный	9,3	11
Бактериологический профиль	100	67
Staphylococcus	53,7	36
Streptococcus	20,9	14
Enterococcus	14,9	10
Другие	10,5	7
Осложнения		
Сепсис	20,1	24
Абсцесс	42,8	51
ТЭЛА	12,6	15
ОНМК	16,8	20
Инфаркт селезёнки	15,9	19
Инфаркт почки	3,3	4
Пневмония	25,2	30
Больничная летальность	18,4	22

Примечание: n=119

Выполнено иммунологическое исследование для всех, 139 образцов сыворотки крови. Материал (венозная кровь) был набран в первый день, при поступлении пациентов в стационар. Концентрации сывороточных цитокинов (пг/мл) определяли посредством иммуноферментного анализа (ELISA). В исследование включены: интерлейкин (IL)-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-18, антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерферон-γ (IFN-γ) и фактор роста эндотелия сосудов – А (VEGF-A). Уровни IL-1β, IL-10, IL-18 и VEGF-A, исследовали с использованием наборов ООО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия), а IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, TNF-α и IFN-γ – ООО «ЦИТОКИН», (Россия). Техническая составляющая: Thermo Scientific Multiscan FC (Финляндия), ELMI Shaker-Thermostat ST-3L (Латвия), Tecan HydroFlex (Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26. Описательная статистика представлена медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1-Q3), соответствующим 25 и 75 процентилу. Нормальность распределения признаков тестировали критерием Шапиро-Уилка. Для сравнения

независимых групп использовали критерий Манна-Уитни (U). Метод бинарной логистической регрессии использовали для выявления наиболее значимых цитокиновых маркеров, с пошаговым включением последних. Пороговый уровень статистической значимости установлен при критическом значении вероятности $p < 0,05$.

Основные результаты

Для иммунологического исследования образцов крайне важно, чтобы материал был набран в первый день поступления пациента в стационар, поскольку проводимая агрессивная антибиотикотерапия и оперативное лечение влияют на ИС в целом и могут привести к неверной интерпретации результатов. Диагноз ИЭ всем пациентам устанавливался на основании критериев Duke [6], которые включают в себя клинические, лабораторные, инструментальные (ЭхоКГ и др.) и бактериологические (посев крови) методы. Так, спектр цитокинов был определен в сыворотке пациентов ($n=119$) с установленным диагнозом – ИЭ и в контрольной группе ($n=20$). Концентрации цитокиновых маркеров представлены в таблице №2.

Таблица 2 - Сывороточные уровни цитокинов [Ме (Q1–Q3)]

Цитокины, (пг/мл)	Пациенты с ИЭ, n=119	Группа контроля, n=20	Критерий U
IL-8	165,33 (81,17-262,3)	42,37 (5,62-54,88)	$p < 0,01^*$
IL-17A	0,00 (0,00-1,17)	0,00 (0,00-0,00)	$p = 0,297$
TNF- α	0,00 (0,00-0,30)	0,00 (0,00-0,13)	$p = 0,205$
IL-4	6,84 (4,13-13,89)	5,56 (2,53-12,66)	$p = 0,119$
IFN- γ	16,76 (6,13-35,66)	7,55 (0,00-12,40)	$p = 0,02^*$
IL-1Ra	1235,54 (566,91-4281,91)	326,15 (300,13-420,07)	$p < 0,01^*$
IL-1 β	2,24 (1,47-3,73)	2,05 (1,77-2,44)	$p = 0,352$
IL-18	655,29 (319,36-931,5)	293,91 (234,10-341,93)	$p < 0,01^*$
VEGF-A	612,5 (224,8-1012,2)	166,05 (68,68-203,55)	$p < 0,01^*$
IL-6	7,77 (2,92-20,4)	0,00 (0,00-1,35)	$p < 0,01^*$
IL-10	12,45 (8,2-19,5)	4,53 (3,77-5,11)	$p < 0,01^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные отличия клинической группы от группы контроля

Статистический анализ полученных данных позволил выявить значимые отличия ($p < 0,05$) основной клинической группы пациентов от группы контроля по следующим цитокинам: IL-8, IFN- γ , IL-1Ra, IL-18, VEGF-A, IL-6 и IL-10. При этом согласно критерию Манна-Уитни, наибольшую значимую разницу при сравнении имели IL-8, IL-1Ra, IL-18, VEGF-A, IL-6 и IL-10. Тогда как IL-17A, TNF- α , IL-4 и IL-1 β не оказались статистически значимы при сравнении групп (таблица 2).

Согласно бинарной логистической регрессии (поэтапное прямое добавление значимых цитокинов) установлено, что VEGF-A, IL-1Ra и IL-18 оказались наиболее диагностически значимы для ИЭ (таблица 3). Совокупность маркеров выявлена на третьем этапе последовательного включения цитокинов в модель регрессии, которая в 97,1% случаев верно относит обследуемого к соответствующей группе здоровых/пациентов с ИЭ. При этом максимальную информативность вносит VEGF-A ($p = 0,006$), который был первым отобран согласно логистической регрессии, а также IL-18 ($p = 0,013$) и IL-1Ra ($p = 0,02$).

Таблица 3 - Этапы линейной логистической регрессии с прямым пошаговым включением наиболее значимых цитокинов для ИЭ

Этап включения в уравнение регрессии цитокина	Цитокины	Коэффициент уравнения регрессии	Вероятность	Общий % правильных определений

1 Этап	VEGF-A	0,007	$p=0,001$	86,3
	Константа	-0,238		
2 Этап	VEGF-A	0,011	$p=0,007$	90,6
	IL-1Ra	0,008	$p=0,011$	
	Константа	-5,213		
3 Этап	VEGF-A	0,12	$p=0,006$	97,1
	IL-1Ra	0,007	$p=0,020$	
	IL-18	0,007	$p=0,013$	
	Константа	-8,459		
4 Этап	VEGF-A	0,013	$p=0,007$	97,1
	IL-1Ra	0,008	$p=0,019$	
	IL-18	0,007	$p=0,015$	
	IL-1 β	-0,099	$p=0,052$	
	Константа	-8,507		

Включение четвёртого цитокина в модель не привело к увеличению достоверности модели, общий процент правильных определений остался прежним – 97,1%. Особенностью совокупности маркеров для уравнения логистической регрессии является то, что четвертым цитокином, по значимости оказался IL-1 β , тогда как критерий U его вообще не обозначил, как значимый ($p=0,352$) (таблица 2). Нецелесообразно включать в модель логистической регрессии IL-1 β с учётом того факта, что при добавлении последнего – значение p для большинства других переменных имеет тенденцию к увеличению и соответственно ухудшению предсказания модели: для VEGF-A на третьем этапе $p=0,006$, а на четвертом $p=0,007$; для IL-18 на третьем этапе $p=0,013$, на четвертом значение увеличивается до 0,015. И лишь IL-1Ra имеет незначительную тенденцию к снижению значения p – с 0,020 до 0,019. При этом сам IL-1 β на 4 этапе включения имеет вероятность выше критического уровня значимости 0,05.

Таким образом, полученное уравнение бинарной логистической регрессии имеет следующий вид:

$$Y = 0,12 \cdot \text{VEGF-A (pg/mL)} + 0,007 \cdot \text{IL-1Ra (pg/mL)} + 0,007 \cdot \text{IL-18 (pg/mL)} - 8,459$$

Где Y – стандартное уравнение регрессии, зная которое можно легко рассчитать вероятность наличия/отсутствия ИЭ подставив значение Y в формулу:

$$p = 1/(1+e^{-y})$$

где p – вероятность того, что у пациента имеет место инфекционный эндокардит;

e – основание натуральных логарифмов, приблизительно равное 2,718;

y – ранее установленное, уравнение регрессии.

Таким образом, посредством вышеуказанного уравнения логистической регрессии с включёнными в него тремя переменными (VEGF-A, IL-1Ra и IL-18), возможно рассчитать вероятность наличия заболевания, а именно – ИЭ, с достоверностью 97,1%.

Обсуждение

Патофизиология инфекционного эндокардита, как и других подобных состояний непосредственно связана с воспалительной реакцией. Ответ эндотелиальных клеток в данном случае – это продукция различных цитокинов, интегринов и тканевых факторов, которые способны привлекать в очаг фибронектин, моноциты и тромбоциты. Сами бактерии, в месте крепления к эндотелию, дополнительно инициируют воспалительный ответ [7].

Анализируя результаты нашего исследования, следует отметить, что выявлены статистически достоверные отличия основной клинической группы с ИЭ от группы контроля среди сывороточных уровней следующих цитокинов: IL-8, IFN- γ , IL-1Ra, IL-18, VEGF-A, IL-6 и IL-10. При этом наиболее явные отличия значений медиан характерны для IL-8 (в 3,9 раз медиана пациентов с ИЭ выше группы контроля), IL-1Ra (в 3,78 раза) и VEGF-A (в 3,68 раза). Примечательно, что для IL-6 значение 50-го перцентиля для контрольной группы = 0,00 (0,00-1,35) пг/мл, тогда как для лиц с ИЭ $Me = 7,77$ (2,92-20,4) пг/мл. Для всех четырёх маркеров характерным уровнем значимости оказалось значение $p < 0,01$ (таблица 2).

Полученные результаты согласуются с исследованием других авторов. Так, Rawczynska-Englert I. et al. (2000) также выявили повышенные уровни IL-6 в сыворотке пациентов с ИЭ, причём уровни цитокина в первые дни оказались ещё более высокими ($37,0 \pm 44,3$ пг/мл) в сравнении с нашим исследованием [8]. Данные подтверждаются и в более свежих источниках, где был изучен спектр цитокинов при ИЭ, в том числе IL-6 и выявлено его значимое повышение относительно контроля [4], [9], [10], [11].

Данные относительно IL-8 также согласуются с современными исследованиями концентрации цитокина и его высоких уровней среди пациентов с ИЭ [4], [9], [11], [12].

Одним из ключевых противовоспалительных цитокинов, увеличение которого оказалось значимым для пациентов с ИЭ, является IL-10, что находит своё подтверждение среди других исследований [4]. Примечательно, что авторы обнаруживают связь маркера и с длиной вегетации [13].

Медиана IL-18 в нашем исследовании характеризуется значимым превышением таковой в группе контроля в 2,23 раза. Diab M. et al. (2020) обнаружили повышение концентрации цитокина как в группе пациентов с ИЭ так и в

контрольной группе, однако его уровни в клинической группе были значимо выше [14]. Исследование Venkatachalam et al. (2009) указывает на связь IL-18 с ухудшением состояния пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, который является ключевым провоспалительным медиатором в патогенезе данных состояний [15].

Уровни IL-1Ra и VEGF-A (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ИЭ оказались крайне значимы и имели одни из самых высоких показателей в сравнении с группой контроля, так по IL-1Ra медианы отличались в 3,78 раза, а VEGF-A в 3,68. Тенденцию к влиянию на неблагоприятный исход ИЭ, связанный с перечисленными маркерами, обнаружили Ris T. et al. (2019) в своей работе, указав ассоциацию цитокинов с госпитальной смертностью [16].

Провоспалительный IFN- γ также указывает на свою значимость в патогенезе ИЭ, при уровне значимости $p=0,02$ в нашем исследовании, в сравнении с группой контроля. Коллеги, изучающие цитокин в свете эндокардита, подтверждают полученные нами данные в своих работах [11], [16].

Необходимо отметить факт, что в нашей работе выявили отсутствие связи по ряду цитокинов между пациентами с ИЭ и контрольной группой. Такими медиаторами явились: IL-17A, TNF- α , IL-4 и IL-1 β . Что интересно, другие работы указывают на противоречивость данных относительно перечисленных цитокинов. Так, одни авторы указывают на отсутствие повышения уровней сывороточного TNF- α у пациентов с ИЭ [8], [10], [14]. Другие же утверждают, что концентрация цитокина была значимо выше в клинической группе по сравнению с контрольной [4], [9], [12]. Такая ситуация вполне объяснима тем фактом, что IL-10, как ключевой противовоспалительный цитокин способен снижать синтез некоторых провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α [17]. В нашем исследовании уровни IL-10 среди пациентов с ИЭ имеют более высокие значения, отличающиеся от контроля в 2,74 раза, поэтому не исключено его влияние на выработку TNF- α . В отношении IL-1 β также данные научной литературы разнятся. Исследования Diab M. et al. не обнаружили повышения цитокина ни в группе пациентов с ИЭ, ни в контрольной группе [14], тогда как другие работы указывают на значимость IL-1 β в патогенезе ИЭ [4], [10], [16]. При этом общеизвестный факт действия IL-1Ra, являющийся противовоспалительным цитокином, который подавляет действие (путём конкурентного связывания с рецепторами к IL-1) и контролирует синтез IL-1 β [17] может быть объяснением крайне низких значений концентраций IL-1 β у пациентов с ИЭ в нашем исследовании, при этом уровни IL-1Ra среди основной клинической группы достигают крайне высоких цифр – 1235,54 (566,91-4281,91) пг/мл. Также IL-10, который является мощным противовоспалительным цитокином, способен играть роль в подавлении выработки IL-1. Последний оказался значим для настоящего исследования, его медиана в группе пациентов в 2,74 раза выше группы контроля [18].

Противовоспалительный IL-4 в настоящем исследовании не оказался значим между клинической и контрольной группой ($p=0,119$), имеющий медианы концентрации 6,84 (4,13-13,89) пг/мл и 5,56 (2,53-12,66) пг/мл соответственно. Причиной тому могли служить повышенные концентрации IFN- γ , который способен ингибировать секрецию IL-4 [19].

Относительно слабо изученный провоспалительный цитокин IL-17A в свете ИЭ, не оказал влияние на патогенез заболевания в нашей работе. При этом Izadi S. et al. (2018) обнаружили повышение IL-10 и IL-17A среди пациентов с тромбозом в остром и подостром варианте ИЭ с дальнейшим возвратом их баланса только в подостром варианте течения вследствие того, что IL-10 угнетает IL-17-опосредованные эффекты, что нужно для профилактики прогрессирования повреждения тканей. Авторы также указывают на внутрисетевые влияния цитокинов, в частности, способность IL-10 существенно снижать содержание и эффекты IL-17 [20].

При этом, несмотря на роль многих маркеров в отношении патогенеза ИЭ, их значимость характерна лишь для единичных признаков (цитокинов) вне связи с другими медиаторами, но известно, что действие цитокинов сетевое, с множеством положительных и отрицательных влияний на секрецию друг друга. Именно поэтому посредством бинарной логистической регрессии выбран набор цитокинов, где учитывается их взаимное влияние на конечный исход, а именно, факт постановки диагноза – инфекционный эндокардит. Такими медиаторами, оказывающими наибольшую диагностическую значимость в свете ИЭ явились: VEGF-A, IL-1Ra и IL-18. Модель регрессии с таким набором цитокинов в 97,1% случаев правильно относит обследуемого к соответствующей группе здоровых/пациентов с ИЭ. При этом наибольший вклад вносит VEGF-A ($p=0,006$), что не удивительно, ведь усиленная продукция фактора роста необходима для усиления роста сосудов и дополнительной репарации повреждённых тканей [21].

Заключение

Таким образом, с позиции актуальности исследования и внедрения в практическую медицину дополнительных цитокиновых маркеров в лабораторной диагностике инфекционного эндокардита представляет интерес анализ, углубление и дополнение научных данных о роли цитокинов в патогенезе ИЭ. Настоящее исследование позволяет убедиться в значимости IL-8, IFN- γ , IL-1Ra, IL-18, VEGF-A, IL-6 и IL-10 в свете эндокардита, при этом наиболее диагностически значимыми оказались VEGF-A, IL-1Ra и IL-18, что обосновывает рассмотрение возможности оптимизации диагностики заболевания за счёт включения перечисленных иммунологических маркеров. Последующие исследования различных цитокинов позволят собрать и систематизировать дополненные знания о диагностических подходах и прогнозе заболевания, что очень важно для ранней диагностики ИЭ и ведения пациентов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Habib G. 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).. / G. Habib, P. Lancellotti, M.J. Antunes et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – № 36(44). – p. 3075-3128. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
2. Shun C.T. Activation of Human Valve Interstitial Cells by A Viridians Streptococci Modulin Induces Chemotaxis of Mononuclear Cells.. / C.T. Shun, C.Y. Yeh, C.J. Chang et al. // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2009. – № 199(10). – p. 1488-1496. – DOI: 10.1086/598485
3. Diab M. Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study.. / M. Diab, R. Tasar, C. Sponholz et al. // *PLoS One.* – 2020. – № 151(2). – p. e0228286. – DOI: 10.1371/journal.pone.0228286
4. Izadi S. Circulating Levels of Interleukin-10 and -17 in Patients with Cerebral Sinovenous Thrombosis (CSVT) in Acute and Subacute Stages: A Prospective Case-Control Study.. / S. Izadi, A. Borhani-Haghighi, K. Bastani et al. // *Iranian journal of immunology.* – 2018. – № 15(3). – p. 221-227.
5. Habib G. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study.. / G. Habib, P.A. Erba, B. Jung et al. // *Eur. Heart J.* – 2019. – № 40(39). – p. 3222–3232. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
6. Bustamante J. Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis.. / J. Bustamante, A. Arévalo, E. Tamayo et al. // *APMIS.* – 2013. – № 122(6). – p. 526-529. – DOI: 10.1111/apm.12189
7. Araújo I.R. Cytokine signature in infective endocarditis.. / I.R. Araújo, T.C. Ferrari, A. Teixeira-Carvalho et al. // *PLoS One.* – 2015. – № 10(7). – p. e0133631. – DOI: 10.1371/journal.pone.0133631
8. Zhang J.M. Cytokines, inflammation, and pain.. / J.M. Zhang, J. An // *Int Anesthesiol Clin.* – 2007. – № 45(2). – p. 27-37. – DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
9. Rawczynska-Englert I. Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis.. / I. Rawczynska-Englert, T. Hryniewiecki, D. Dzierzanowska // *J Heart Valve Dis.* – 2000. – № 9(5). – p. 705-709.
10. Martínez R. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia.. / R. Martínez, R. Menéndez, S. Reyes et al. // *Eur. Resp. J.* – 2011. – № 37(2). – p. 393-399. – DOI: 10.1183/09031936.00040710
11. Ekdahl C. IL-8 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Heart Valves from Patients with Infective Endocarditis.. / C. Ekdahl, M. Broqvist, S. Franzén et al. // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* – 2002. – № 34(10). – p. 759-762. – DOI: 10.1080/00365540210147912
12. Hubers S.A. Infective endocarditis: a contemporary review.. / S.A. Hubers, D.C. De Simone, B.J. Gersh et al. // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – № 95(5). – p. 982-997. – DOI: 101016/j.mayocp.2019.12.008
13. Ris T. Inflammatory biomarkers in infective endocarditis: machine learning to predict mortality.. / T. Ris, A. Teixeira-Carvalho, R.M.P. Coelho et al. // *Clin Exp Immunol.* – 2019. – № 196(3). – p. 374-382. – DOI: 10.1111/cei.13266
14. Schroder K. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions.. / K. Schroder, P.J. Hertzog, T. Ravasi et al. // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – № 75. – p. 163-189. – DOI: 10.1189/jlb.0603252
15. Venkatachalam K. Neutralization of Interleukin-18 Ameliorates Ischemia/Reperfusion-induced Myocardial Injury.. / K. Venkatachalam, S.D. Prabhu, V.S. Reddy et al. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2009. – № 284(12). – p. 7853-7865. – DOI: 10.1074/jbc.M808824200
16. Watkin R.W. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis.. / R.W. Watkin, L.V. Harper, A.B. Vernallis et al. // *J Infect.* – 2007. – № 55(3). – p. 220-225. – DOI: 10.1016/j.jinf.2007.05.174
17. Nunes M.C. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome.. / M.C. Nunes, C.L. Gelape, T.C. Ferrari // *Int J Infect Dis.* – 2010. – № 14. – p. e394–398. – DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.024
18. Marques A. Risk factors for inhospital mortality in infective endocarditis.. / A. Marques, I. Cruz, D. Caldeira et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2020. – № 114(1). – p. 1-8. – DOI: 10.36660/abc.20180194
19. Spaulding A.R. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins.. / A.R. Spaulding, W. Salgado-Pabón, P.L. Kohler et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – № 26(3). – p. 422-447. – DOI: 10.1128/CMR.00104-12
20. Palomo J. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases.. / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin et al. // *Cytokine.* – 2015. – № 76(1). – p. 25-37. – DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.017
21. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor.. / N. Ferrara // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – № 29(6). – p. 789-791. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179663