

# ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, В.А. Барсегян, В.Т. Тимофеев

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталия Семеновна Чипигина chipigina-natalia56@yandex.ru

Проблема ассоциации инфекционного эндокардита (ИЭ) и онкологических заболеваний обсуждается более 60 лет и в настоящее время становится все более актуальной в связи с наблюдаемым увеличением числа больных ИЭ пожилого возраста. В обзоре литературы представлены как данные о частоте онкологических заболеваний, диагностируемых при ИЭ и при отдаленном наблюдении больных, перенесших ИЭ, так и современные оценки частоты возникновения ИЭ у онкологических больных, полученные в крупных популяционных исследованиях. Наиболее высокий риск развития ИЭ наблюдается у больных с опухолями толстой и прямой кишки, в таких случаях доказана преимущественная этиологическая роль *Streptococcus bovis/gallolyticus*. Частота сопутствующих онкологических заболеваний выше у больных ИЭ в пожилом возрасте. С другой стороны, очевидно, что ИЭ может рассматриваться в качестве маркера скрытой онкологической патологии, особенно опухолей желудочно-кишечного тракта, злокачественных заболеваний крови и лимфопролиферативных заболеваний, которые наиболее часто выявляются в период заболевания ИЭ и в течение первых 1–2 лет. Поэтому рекомендуется обязательное проведение колоноскопии у больных ИЭ, вызванным *Streptococcus bovis/gallolyticus*, в период заболевания ИЭ и ежегодно в последующие годы, даже если первоначально колоноскопия не выявила патологии. У пожилых больных ИЭ также следует иметь в виду высокую вероятность сопутствующей онкологической патологии и проводить соответствующий онкопоиск. Вопрос об антимикробной профилактике ИЭ у больных раком желудочно-кишечного тракта остается нерешенным.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, инфекционный эндокардит у пожилых, бактериемия, новообразования, рак кишечника, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus gallolyticus*

**Для цитирования:** Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Барсегян В.А., Тимофеев В.Т. Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования: факты и гипотезы. Клиницист 2018;12(1):17–24.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-1-17-24.

## INFECTIVE ENDOCARDITIS AND MALIGNANT NEOPLASMS: FACTS AND HYPOTHESES

N.S. Chipigina, N.Yu. Karpova, V.A. Barsegян, V.T. Timofeev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The problem of the association of infective endocarditis (IE) and oncological diseases has been discussed for more than 60 years, and is now becoming increasingly relevant because of observed increasing of number IE in elderly patients. The review of the literature presents both data on the incidence of oncological diseases diagnosed with IE and in the long-term follow-up of patients after IE, as well as current estimates of IE incidence in cancer patients, obtained in large population-based studies. The highest risk of IE development was found in patients with tumors of the colon and rectum, and the predominant etiological role of *Streptococcus bovis/gallolyticus* was proved in such cases. The frequency of concomitant oncological diseases is higher in elderly patients with IE. On the other hand, it is obvious that IE can be considered as a marker of latent oncological pathology, especially gastrointestinal tumors, malignant blood diseases and lymphoproliferative diseases that are most often detected during the period of active IE and in the first 1–2 years later. Therefore, mandatory colonoscopy is recommended for patients with IE caused by *Streptococcus bovis/gallolyticus* during the period of IE and annually in subsequent years, even if initially the colonoscopy did not reveal pathology. In elderly IE patients we should also be aware of the high likelihood of concomitant oncological pathology and carry out appropriate oncological search. Antimicrobial prophylaxis of IE in patients with gastrointestinal cancer remains unresolved.

**Key words:** infectious endocarditis, infectious endocarditis in elderly, bacteremia, neoplasms, colorectal cancer, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus gallolyticus*

**For citation:** Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Barsegян V.A., Timofeev V.T. Infective endocarditis and malignant neoplasms: facts and hypotheses. Klinitsist = The Clinician 2018;12(1):17–24.

### Введение

В настоящее время на фоне роста заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ) среди пожилых людей (65 лет и старше) все больше внимания привлекает проблема коморбидности у больных ИЭ, в особенности взаимосвязь ИЭ и онкологических заболеваний [1–3]. По данным национальных регистров, во многих странах наблюдается наибольший прирост заболеваемости ИЭ в старшей возрастной группе с пиком и максимальным приростом в возрасте 70–79 лет: во Франции, например, в последние десятилетия риск заболеть ИЭ у пожилых людей был в 4,6 раза выше, чем в популяции в целом; в Японии более трети больных ИЭ были в возрасте от 61 до 80 лет; в Австралии с 2000 по 2006 г. средний возраст больных ИЭ вырос от 61 до 65 лет [4–7].

Считается, что первый случай ИЭ у больного раком сигмовидной кишки был описан в 1951 г. W.C. Mayo и J.M. Mason, которые первыми высказали предположение, что эти заболевания взаимосвязаны [8]. В подтверждение гипотезы об участии опухолей кишечника в патогенезе ИЭ как «входных ворот» инфекции D.F. Roses и соавт. в 1974 г. описали 3 больных ИЭ с карциномами толстой или прямой кишки [9]. В 1980–2000 годах в ряде исследований, в том числе нескольких небольших исследований «случай-контроль» и их метаанализе, было показано, что ИЭ, вызванный *Streptococcus gallolyticus* (ранее *bovis*), ассоциируется с карциномой толстой кишки [10–16], а также были опубликованы описания отдельных случаев и малых серий наблюдений ИЭ у больных с другими онкологическими заболеваниями [17]. Однако наиболее значимые доказательства, подтверждающие ассоциацию ИЭ с онкологическими заболеваниями, были опубликованы за последние 5 лет: 5 крупных популяционных контролируемых исследований и 1 метаанализ, включившие суммарно более 4500 больных ИЭ, у которых при наблюдении разной длительности были диагностированы онкологические заболевания [18–23]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. ИЭ у онкологических больных выделен как особая форма заболевания [24].

**Факт 1:** у больных ИЭ чаще, чем в популяции, есть онкологические заболевания в анамнезе или на момент диагностики ИЭ.

Частота злокачественных новообразований (ЗН) у больных ИЭ, по данным литературы, колеблется от 2,5 до 23 % [17, 25]. О.М. Буткевич и Т.Л. Виноградова наблюдали ЗН у 10 (7,2 %) из 138 больных ИЭ, в том числе опухоли толстой кишки — у 4, миеломную болезнь — у 2 и лимфомы — у 4 пациентов [26]. По наблюдениям В.П. Тюрина, ЗН имелись у 5,3 % больных ИЭ: в 1,8 % случаев они предшествовали развитию ИЭ; у 2,5 % больных ИЭ и ЗН наблюдали одновременно; у 1 % больных ЗН были диагностированы через несколько лет после перенесенного ИЭ [17].

По нашим неопубликованным данным, у 359 больных ИЭ частота ЗН составила 6,7 %, но она была значительно выше среди пожилых пациентов от 65 лет и старше ( $n = 61$ ): 36 % в сравнении с 0,7 % у больных моложе 65 лет. В 2 случаях онкологические заболевания (миеломная болезнь и рак толстой кишки) были впервые диагностированы при госпитализации с ИЭ, у 2 больных ИЭ возник на фоне химиотерапии опухолей. В структуре онкопатологии у больных ИЭ наиболее частыми, по нашим наблюдениям, были лимфо-пролиферативные заболевания и злокачественные заболевания крови (29 %), колоректальный рак (17 %), рак предстательной железы (17 %) и рак молочной железы (17 %), т. е. в отличие от популяции в целом была значительно выше доля лимфом и злокачественных заболеваний крови [27]. У больных с онкологическими заболеваниями ИЭ диагностировали в достоверно более поздние сроки — в среднем через 90 дней после появления симптомов, тогда как в случаях без онкопатологии — в среднем через 32 дня. У 18 % больных в подгруппе с онкологическими заболеваниями клинические проявления ИЭ ошибочно объясняли онкологической патологией, и диагноз ИЭ был установлен только на секции. Летальность от ИЭ у больных с онкологическими заболеваниями была значительно выше, чем у пациентов без онкопатологии (75 и 16,6 % соответственно), кардиохирургическое лечение в связи с высоким риском больным с онкологическими заболеваниями не проводили.

Частота онкологических заболеваний выше при ИЭ, вызванном не золотистым стафилококком [25], а также у пожилых пациентов: по данным исследования International Collaboration on Endocarditis (ICE), частота рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных ИЭ 65 лет и старше ( $n = 1056$ ) составляла 3,2 % в сравнении с 0,8 % у более молодых больных ИЭ ( $n = 1703$ ) ( $p < 0,01$ ), а частота рака мочеполовой системы — 4,7 и 0,6 % соответственно ( $p < 0,01$ ) [2]. Новообразования ЖКТ и мочеполовой системы как входные ворота для развития бактериемии, очевидно, являются важнейшим фактором риска ИЭ у пожилых людей. Различия в оценке частоты онкологических заболеваний при ИЭ в наибольшей мере зависят от методов оценки: в проспективном многоцентровом исследовании GAMES (Spanish Collaboration on Endocarditis) с включением 2888 случаев ИЭ при анализе только «активных новообразований», т. е. злокачественных заболеваний крови или солидных опухолей, выявленных не ранее 5 лет до заболевания ИЭ или любой давности, если на момент диагностики ИЭ продолжалось активное лечение опухоли, частота онкологических заболеваний при ИЭ составила 5,6 % [23].

**Факт 2:** у больных с ЗН повышена заболеваемость ИЭ.

Два года назад было опубликовано первое крупное популяционное проспективное исследование X. Garcia-Albeniz и соавт., которое доказывает, что заболеваемость

ИЭ у пожилых больных с наиболее частыми видами рака (кишечника, легких, предстательной железы и молочной железы) значимо выше, чем у пожилых людей без онкопатологии [21]. В исследовании оценивали частоту ИЭ, диагностированного за 90 дней до выявления рака и в течение 90 дней последующего наблюдения. У 750 582 пожилых больных с ЗН, включенных в исследование с 1992 по 2009 г., было выявлено 1835 случаев ИЭ; группу сравнения составили 277 474 пациента без онкологических заболеваний, у которых было выявлено 758 случаев ИЭ. Наиболее высокую стандартизованную по полу и возрасту частоту ИЭ наблюдали у больных раком толстой и прямой кишки — на 100 тыс. человеко-месяцев 19,8 случая, у больных раком легких — 5,7 случая, при раке предстательной железы — 4,1 случая и при раке молочной железы — 1,9 случая на 100 тыс. человеко-месяцев, тогда как у пожилых больных без рака — 2,4 случая на 100 тыс. человеко-месяцев. Присоединение ИЭ могло влиять на выбор тактики лечения рака и было ассоциировано с более высокой общей летальностью: 2-летняя выживаемость у больных колоректальным раком, была 46,4 % в случаях с ИЭ и 73,1 % без ИЭ. Авторы считают, что необходима особая бдительность в отношении ИЭ у больных с колоректальным раком и ставят вопрос об антимикробной профилактике ИЭ в этой группе онкологических больных.

**Факт 3:** у больных, перенесших ИЭ, повышена вероятность онкологических заболеваний при отдаленном наблюдении.

В ряде исследований у больных, перенесших ИЭ, выявлена повышенная частота диагностики онкологических заболеваний при отдаленном наблюдении. Так, в Датском национальном когортном исследовании, в которое с 1978 по 2008 г. включали больных ИЭ без онкологических заболеваний ( $n = 8445$ , средний возраст 62,8 года), при отдаленном наблюдении (в среднем 3,5 года) выявлено 997 случаев онкологических заболеваний, что в 1,5 раза больше, чем ожидалось в популяции, соответствующей по полу и возрасту: стандартизованный относительный риск (COP) 1,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,51–1,71 [18]. Самый высокий COP выявления онкологических заболеваний — 8,03 (95 % ДИ 6,92–9,26) наблюдали в первые 3 мес после диагностики ИЭ: половину всех случаев рака диагностировали в период госпитализации в связи с ИЭ; при последующем наблюдении повышенная вероятность диагностики опухолей сохранялась до 10 лет, снижаясь постепенно (в течение первого года COP составил 3,5; через 2 года — 2,6 и через 10 лет — 1,25). В первые 3 мес наблюдения у больных ИЭ был особенно повышен риск диагностики злокачественных заболеваний крови (в 24 раза), опухолей брюшной полости, в том числе колоректального рака и рака печени, неходжкинских лимфом, рака легких, бронхов, трахеи и полости рта (в 8–45 раз). Повышенный

риск диагностики опухолей брюшной полости (особенно рака печени и колоректального рака) сохранялся у больных, перенесших ИЭ на протяжении многих лет. Обращает внимание, что в первые 3 мес в наибольшей степени (в 80 и более раз) был повышен риск выявления редких опухолей, в частности опухолей сердца, что, на наш взгляд, учитывая трудности дифференциального диагноза ИЭ и опухолей сердца, вызывает некоторые сомнения в точности диагностики случаев ИЭ, включенных в Датский регистр, хотя и не снижает значимости исследования в целом, так как не противоречит выводам авторов о том, что диагноз ИЭ может быть маркером недиагностированного онкологического заболевания [18].

Этот вывод подтверждают также результаты крупнейшего Национального ретроспективного когортного исследования в Тайване, в котором сравнительный регрессионный анализ влияния перенесенного ИЭ на риск выявления рака проводили у 14 534 больных ИЭ и в группе парного контроля (58 136 случаев) без рака до включения в анализ [22]. Суммарный риск диагностики рака у больных, перенесших ИЭ, был в 2 раза выше, чем у людей соответствующего пола и возраста, не болевших ИЭ (COP 2,19; ДИ 1,98–2,42;  $p < 0,001$ ). В наибольшей мере у больных ИЭ в Тайване был повышен риск выявления злокачественных заболеваний крови (COP 3,76; ДИ 2,61–5,41;  $p < 0,001$ ), особенно у пациентов моложе 55 лет (COP 8,12; ДИ 4,22–16,0;  $p < 0,001$ ). У больных ИЭ был также значимо повышен риск выявления рака пищевода (COP 2,79), рака кишечника (COP 2,45), печени (COP 2,61), молочной железы у женщин (COP 2,0), матки (COP 2,96), головы и шеи (COP 1,65). Максимальными рисками выявления рака были в первые 5 лет после перенесенного ИЭ, однако и при более длительном наблюдении после перенесенного ИЭ оставался повышенным риск колоректального рака. Важно, что при ИЭ наркоманов риск рака при дальнейшем наблюдении не был повышенным.

**Факт 4:** ИЭ, вызванный *Streptococcus bovis/gallolyticus*, ассоциирован с опухолями толстой и прямой кишки и является ключом к их ранней диагностике, а также маркером умеренно повышенной вероятности диагностики рака кишечника в отдаленном периоде.

К настоящему времени можно считать в наибольшей степени изученным и доказанным непосредственный и отдаленный высокий риск диагностики опухолей ЖКТ, особенно рака толстой и прямой кишки, при ИЭ, вызванном *S. gallolyticus* (ранее *S. bovis*) [20, 28, 29]. *S. bovis* относится к стрептококкам группы D и является преобладающим видом в подвздошной кишке человека. Предполагается, что *S. bovis* может легко проникать в кровоток при воспалении или повреждении слизистой оболочки и сосудистых изменениях в кишечнике [30, 31]. Раньше группа *S. bovis* была разделена на 3 биотипа: I, II/1 и II/2. В новой системе

номенклатуры они были переклассифицированы и переименованы: бывший биотип I относится к *S. gallolyticus* подтип *gallolyticus* (SGG); бывший биотип II/1 относится к *S. infantarius* подтип *infantarius* и *S. infantarius* подтип *coli* (*S. lutetiensis*), а бывший биотип II/2 относится к *S. gallolyticus* подтип *pasteurianus* и *S. gallolyticus* подтип *macedonicus* [32, 33]. В ряде исследований также имеются доказательства частой диагностики колоректальных опухолей при ИЭ, вызванном другими представителями микрофлоры кишечника — другими стрептококками группы D, энтерококками [11, 20, 33]. Хотя при энтерококковой бактериемии или ИЭ источник инфекции чаще выявляется в мочеполовом тракте [34], в 2 исследованиях была выявлена высокая частота первичного инфицирования из ЖКТ [20, 35]. *S. gallolyticus* и *Enterococcus faecalis* — частые типичные возбудители ИЭ; однако частота ИЭ в случаях бактериемии, вызванной SGG и энтерококком, заметно различается, составляя 70–78 % и 5–6 % соответственно [20, 34]. ИЭ, вызванный *S. gallolyticus*, наблюдается особенно часто в сельскохозяйственных регионах [20, 36, 37]. В некоторых регионах заболеваемость ИЭ, вызванным *S. bovis*, увеличивается в большей степени по сравнению с ИЭ, вызванным *S. viridans* или *Staphylococcus aureus* [38].

Существует множество сообщений, свидетельствующих о связи между *S. bovis*, ИЭ и колоректальным раком.

В обзоре 24 ретроспективных и 4 проспективных исследований, выделенных при поиске с ключевыми словами *S. bovis*, *endocarditis*, *septicaemia* и *colon cancer/carcinoma* в поисковых системах Pubmed, Embase и Ovid с 1950 по 2008 г., A. Gupta и соавт. (2010) приводят сведения о диагностике колоректального рака в 6–67 % случаев ИЭ/бактериемии, вызванных *S. bovis* [28]. Так как колоректальные опухоли могут годами протекать бессимптомно [13] и обнаруживаться только при колоноскопии, которая не была обязательной при отсутствии клинических проявлений патологии кишечника во всех включенных в обзор ретроспективных исследованиях, такая вариабельность в оценке частоты колоректальных опухолей неудивительна и не снижает значимость выявленной закономерности.

Среди подтипов *S. bovis* наиболее часто с ИЭ и раком толстой кишки связан SGG [33]. Исследования показали, что до 94 % случаев бактериемии *S. bovis* в случаях ИЭ фактически были биотипом I [33]. Более того, в 71 % случаев бактериемии *S. bovis* биотипа I выявлена связь с колоректальной карциномой, тогда как для *S. bovis* биотипа II такую ассоциацию наблюдали только в 17 % случаев бактериемии [33]. Риск диагностики опухоли кишечника при ИЭ, вызванном SGG, по оценке S. Krishnan и G.D. Eslick, повышен в 14 раз: относительный риск (ОР) 14,54; 95 % ДИ 5,66–37,35 [19]. В метаанализе A. Boleij и соавт., опубликованном в 2011 г. [15], был продемонстрирован

наиболее высокий риск диагностики колоректального рака у пациентов с ИЭ, вызванным *S. bovis* биотипа I (SGG). Среди всех включенных больных с инфекцией SGG, аденомы или карциномы толстой кишки были выявлены в среднем в 39 %, а среди больных, которым сделали колоноскопию, в среднем у 60 %, что, несомненно, превышает частоту этих опухолей у лиц без симптомов кишечных заболеваний в популяции в целом и свидетельствует об улучшении диагностики колоректальных опухолей при эндоскопическом скрининге. В 11 включенных A. Boleij и соавт. в метаанализ исследованиях частота колоректального рака среди пациентов с ИЭ варьировала от 12 до 93 % и была выше, чем у пациентов с инфекцией *S. bovis* другой локализации — 10–50 % (ОР 3,72; 95 % ДИ 2,03–6,81). Этот метаанализ также продемонстрировал, что ИЭ возникал у 43–100 % пациентов, инфицированных *S. bovis* подтипа I, тогда как среди пациентов, инфицированных *S. bovis* подтипа II, ИЭ наблюдали значительно реже — 8–29 % (ОР 16,61; 95 % ДИ 8,85–31,16). Этот факт позволяет предположить, что *S. bovis* биотипа I является более значимым возбудителем для ИЭ, чем *S. bovis* биотипа II, и задуматься о том, что *S. bovis* биотипа I/*S. gallolyticus*, ассоциированный как с колоректальным раком, так и с ИЭ, имеет соответствующие факторы вирулентности, которые помогают SGG вызывать ИЭ и связаны с поражениями кишечника [39].

Ретроспективный анализ 506 случаев бактериемии *S. bovis* (средний возраст больных 68,1 ± 14,1 года), включенных в регистр бактериемии в Испании с 1990 по 2013 г., подтвердил, что наибольшие риски ИЭ и колоректального рака наблюдаются при инфицировании *S. bovis* подтипа I: в этих случаях ( $n = 270$ ) была выше частота как ИЭ (77 % в сравнении с 9,6 % при бактериемии *S. bovis* подтипа II;  $p < 0,001$ ), так и опухолей кишечника (50,9 % в сравнении с 16,6 % при бактериемии *S. bovis* подтипа II;  $p < 0,001$ ) [40]. Кроме того, исследование J. Corredoira и соавт. подтвердило региональные различия в распространенности инфицирования разными подтипами *S. bovis*: наиболее высокую частоту *S. bovis* подтипа I наблюдали в животноводческом регионе по сравнению с частотой у городского населения или в областях с рыболовством [40].

J. Corredoira и соавт. [20] опубликовали в 2015 г. результаты проспективного исследования онкологической заболеваемости у 109 больных ИЭ, вызванным *S. bovis* (77,8 % *S. gallolyticus* подтипа *gallolyticus*, 8,7 % *S. infantarius* и 5,7 % *S. gallolyticus* подтипа *pasteurianus*; средний возраст 67,2 ± 13,8 года), и у 36 больных ИЭ, вызванным энтерококками (средний возраст 71,1 ± 14,3 года), наблюдавшихся в 1 центре с 1988 по 2014 г. Отмечена высокая частота онкологических заболеваний в остром периоде ИЭ: колоректальные опухоли были выявлены в 54 % случаев ИЭ, вызванного *S. bovis*, и у 25 % с энтерококковым ИЭ ( $p = 0,001$ ); кроме



того, рак другой локализации имелся у 11,9 % больных ИЭ, вызванным *S. bovis*, и 16,7 % с энтерококковым ИЭ. При отдаленном наблюдении в среднем в течение  $65,9 \pm 57,5$  мес новые колоректальные опухоли (аденоматозные полипы более 1 см, ворсинчатые аденомы, рак) были диагностированы в 21 % случаев энтерококкового ИЭ и у 45,2 %, больных, перенесших ИЭ, вызванный *S. bovis* ( $p = 0,01$ ). Новые опухоли были выявлены в среднем через 60,4 (от 12 до 181) мес, поэтому авторы сделали вывод, что колоноскопия обязательно должна проводиться в случаях ИЭ, вызванного *S. bovis*, не только в период заболевания, но и при отдаленном наблюдении. Кроме того, исследование подтвердило, что большинство случаев ИЭ вызвано подтипом SGG, поэтому авторы предложили учитывать в модифицированных DUKE-критериях ИЭ, включающих в большие критерии бактериемию *S. bovis* [41], только бактериемию *S. gallolyticus*, но не *S. infantarius* или *S. pasteurianus*, а также сделали акцент на необходимости дифференциации этих подтипов при бактериологическом исследовании [20, 42].

В небольшом, но тщательном анализе «входных ворот» инфекции у 318 больных ИЭ F. Delahaye и соавт., опубликованном в 2016 г., ЖКТ был идентифицирован как источник инфекции в 23 % случаев ИЭ (у 56 больных) [43]. У этих больных *S. bovis* и *Enterococcus faecalis* были возбудителями ИЭ в 50 и 29 % соответственно. При колоноскопии, которую проводили, если определяли возбудитель, исходящий из ЖКТ у больных старше 50 лет или с семейным анамнезом полипов кишечника, аденокарцинома толстой кишки была выявлена у 14 % больных, и полипы кишечника — у 39 % обследованных. Авторы делают вывод, что «ИЭ является маркером скрытого рака кишечника и умеренно повышенной вероятности диагностики рака кишечника в отдаленном периоде», и рекомендуют обязательное включение в план обследования колоноскопию в случаях ИЭ, вызванного *S. bovis* или энтерококками, у больных старше 50 лет или с семейным анамнезом полипов кишечника.

Рекомендацию обязательного проведения колоноскопии в период активного ИЭ и при отдаленном наблюдении ежегодно в случае отрицательного первичного исследования поддерживают многие специалисты, изучавшие проблему [20, 43–45]. N. Takamura и соавт., наблюдавшие случай колоректального рака у больного ИЭ, обусловленным *S. gallolyticus* подтипа *pasteurianus*, считают необходимым проводить колоноскопию при ИЭ независимо от подтипа *S. bovis* [45]. Однако экспертами Европейского общества кардиологов (2015) при ИЭ регламентируется проведение колоноскопии в период лечения в стационаре для исключения опухоли кишечника, а при ее отрицательном результате — ежегодно в последующем только в случаях ИЭ, вызванных *S. gallolyticus* [24]. Целесообразность регулярных исследований кала на скрытую кровь, онкомаркеров,

применения позитронно-эмиссионной томографии совместно с компьютерной томографией для обнаружения скрытых опухолей кишечника при ИЭ, вызванном *S. bovis*, обсуждавшаяся ранее в литературе, вызывает сомнения [24, 46].

Взаимосвязь между *S. bovis*, ИЭ и колоректальным раком очевидна, но механизмы взаимосвязи этих заболеваний все еще не до конца объяснены. По-прежнему остается предметом дискуссии вопрос о том, является ли инфекция *S. bovis* / *S. gallolyticus*, вызывающая ИЭ, просто следствием опухоли кишечника, которая создает среду, благоприятствующую колонизации кишечника SGG, или *S. bovis* / *S. gallolyticus* в кишечнике способствует канцерогенезу [15].

Источник бактериемии, вызванной *S. gallolyticus* подтип *gallolyticus* и *Enterococcus faecium*, обычно эндогенный, связан с проникновением микроорганизмов через кишечный барьер, или для энтерококка — через слизистые мочевыводящих путей [47]. По одной из гипотез *S. bovis* / *S. gallolyticus* является нормальным компонентом микрофлоры кишечника и может попадать в кровоток из-за повреждения слизистой оболочки при опухоли кишечника [30, 31]. *S. bovis* / *S. gallolyticus* и энтерококки в эксперименте могут повреждать монослой кишечного эпителия, проникать через него, прилипают к поверхностям, покрытым фибрином, и образуют биопленку [47–49]. Эти особенности микроорганизмов частично объясняют способность вызывать бактериемию и образование вегетаций на эндокарде [47]. Для колонизации эндокарда SGG имеют значение пили (pil1, pil2 и pil3) клеточной стенки микроорганизма, которые участвуют в связывании с фибриногеном при попадании в кровоток и способствуют связыванию с коллагеном I на поврежденных клапанах сердца. Только SGG, содержащие полный комплект pil1, pil2 и pil3, способны вызывать ИЭ у человека [50].

С другой стороны, предполагают, что дисбиоз кишечника с участием таких микроорганизмов, как *S. bovis*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum*, *Fusobacterium spp.* и *Escherichia coli*, играет определенную роль в развитии колоректального рака [51]. Известно, что колоректальный рак имеет сильную ассоциацию с колонизацией кишечника микроорганизмами *S. gallolyticus* подтипа *gallolyticus*. Так, L. Aymeric и соавт. в эксперименте на мышцах с генетической предрасположенностью к раку кишечника показали, что у мышей с раком кишечника колонизация SGG увеличивается в 1000 раз по сравнению с микрофлорой кишечника у здоровых мышей, и объясняют это избирательное преимущество замещением энтерококков в составе микрофлоры кишечника [52]. Предполагают, что селективная колонизация тканей опухолей кишечника SGG отчасти объясняется способностью микроорганизма прилипать к раковым клеткам с высокой доступностью коллагена IV [39]. SGG может колонизировать поверхность опухоли,

размножаться и формировать благоприятное микроокружение. Адгезию к поверхности опухоли определяют структуры клеточной стенки бактерий, включая липотейхоевые кислоты, капсульные полисахариды и пили (pil1, pil2 и pil3) [50].

### Гипотезы. Механизмы, лежащие в основе ассоциации ИЭ с онкологическими заболеваниями

Хотя точные механизмы, связывающие ИЭ с онкологическими заболеваниями, пока не установлены, существует ряд гипотез, объясняющих такую ассоциацию.

1. При опухолях, в том числе скрыто протекающих, возникают условия, предрасполагающие к развитию ИЭ: бактериемия с возбудителями, которые способны вызывать ИЭ, с одной стороны, и небактериальный тромбоэндокардит (НБТЭ) как матрица, способствующая прилипанию бактерий к эндокарду, с другой стороны.

Клинически значимая бактериемия может возникать при распаде опухолей, вследствие повышения проницаемости слизистых оболочек и снижения иммунитета, особенно в случаях химиотерапии и лучевой терапии с нейтропенией; при инвазивных и эндоскопических медицинских процедурах, которые часто проводят при опухолевых заболеваниях [23, 47, 53]. При онкологических заболеваниях в зависимости от «входных ворот» инфекции и клинической ситуации наблюдается бактериемия как с типичными для ИЭ возбудителями (*S. mitis*, *S. galolyticus*, другие стрептококки группы D, энтерококки, *Staphylococcus aureus*), так и с редкими для ИЭ микроорганизмами, как, например, *Lomentospora prolificans* [15, 28, 43, 48, 54–60]. Лучшая модель, иллюстрирующая эту гипотезу, как уже было отмечено выше, — ИЭ, вызванный *S. gallolyticus*, у больных с опухолями кишечника.

2. НБТЭ: стерильные вегетации из фибрина и тромбоцитов, образующиеся на неизменном эндокарде клапанов сердца, облегчают фиксацию на эндокарде микроорганизмов, имеющих фибрин-связывающие адгезины или другие механизмы фиксации к тромбу. НБТЭ описан при различных онкологических заболеваниях, но чаще всего возникает при муцинопродукующих аденокарциномах (толстой кишки, прямой кишки, легких), раке поджелудочной железы, яичников, лейкомиах. Образование НБТЭ связывают с гиперкоагуляцией при ЗН (синдромом Trousseau) [61–63].

Другие гипотезы рассматривают возможность общих факторов риска для ИЭ и ЗН, в частности нарушений противомикробной защиты при условии участия ряда микроорганизмов в канцерогенезе, а также роль системного воспаления, изменений иммунитета в результате ИЭ и длительного лечения антибиотиками в больших дозах как факторов риска ЗН [22].

### Заключение

Существуют убедительные доказательства ассоциации ИЭ с онкологическими заболеваниями в клинической практике, однако патогенетические механизмы наблюдаемой взаимосвязи недостаточно ясны. Особенно высокая частота сопутствующих онкологических заболеваний наблюдается у больных ИЭ пожилого возраста, что диктует необходимость проведения онкопоиска при ИЭ у пожилых. Наиболее изучен и доказан повышенный риск диагностики опухолей кишечника при ИЭ, вызванном *S. bovis*, который сохраняется на протяжении нескольких лет после перенесенного ИЭ. Эти данные служат основанием рекомендовать обязательное проведение колоноскопии в период заболевания ИЭ, вызванным этим возбудителем, и ежегодно в последующие годы, даже если первоначально колоноскопия не выявила патологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dhawan V.K. Infective endocarditis in elderly patients. Clin Infect Dis 2002;34(6):806–12. DOI: 10.1086/339045.
2. Durante-Mangoni E., Bradley S., Selton-Suty C. et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients. Results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2008;168(19):2095–103. DOI: 10.1001/archinte.168.19.2095.
3. Remadi J.P., Nadji G., Goissen T. et al. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2009;35(1):123–9. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.08.033.
4. Bor D.H., Woolhandler S., Nardin R. et al. Infective endocarditis in the U. S., 1998–2009: a nationwide study. PLoS One 2013;8(3):e60033. DOI: 10.1371/journal.pone.0060033.
5. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002;288(1):75–81. DOI:10.1001/jama.288.1.75.
6. Nakatani S., Mitsutake K., Ohara T. et al. CADRE Investigators. Recent picture of infective endocarditis in Japan — lessons from Cardiac Disease Registration (CADRE-IE). Circ J 2013;77(6):1558–64. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1101.
7. Sy R.W., Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J 2010;31(15):1890–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq110.
8. McCoy W. C., Mason J.M. 3<sup>rd</sup>. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid: report of a case. J Med Assoc State Ala 1951;21:162–6.
9. Roses D.F., Richman H., Localio S.A. Bacterial endocarditis associated with colorectal carcinoma. Ann Surg 1974;179(2):190–1.

10. Robbins N., Klein R.S. Carcinoma of the colon 2 years after endocarditis due to *Streptococcus bovis*. *Am J Gastroenterol* 1983;78:162–3.
11. Lepout C., Bure A., Lepout J., Vilde J.L. Incidence of colonic lesions in *Streptococcus bovis* and *enterococcal endocarditis*. *Lancet* 1987;329(8535):748.
12. Hoen B., Briancón S., Delahaye F. et al. Tumors of the colon increase the risk of developing *Streptococcus bovis* endocarditis: case-control study. *Clin Infect Dis* 1994;19(2):361–2.
13. Klein R.S., Recco R.A., Catalano M.T. et al. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med* 1977;297(15):800–2.
14. Waisberg J., Matheus C. O, Pimenta J. Infectious endocarditis from *Streptococcus bovis* associated with colonic carcinoma: case report and literature review. *Arq Gastroenterol* 2002;39:177–80. DOI: 10.1590/S0004-28032002000300008.
15. Boleij A., van Gelder M.M., Swinkels D.W., Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;53(9):870–8. DOI: 10.1093/cid/cir609.
16. Sharara A.I., Abou Hamdan T., Malli A. et al. Association of *Streptococcus bovis* endocarditis and advanced colorectal neoplasia: a case-control study. *J Dig Dis* 2013;14(7):382–7. DOI: 10.1111/1751-2980.12059.
17. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит и злокачественные опухоли – сложные взаимоотношения. В кн.: Инфекционные эндокардиты: руководство. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 319–327. [Tyurin V. P. Infective endocarditis and malignant tumors – complex relationships. In: Infective endocarditis: Guidelines. Ed.: Academician of RAMS Yu. L. Shevchenko. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 319–327. (In Russ.)].
18. Thomsen R.W., Farkas D.K., Friis S. et al. Endocarditis and risk of cancer: a Danish Nationwide Cohort Study. *Am J Med* 2013;126(1):58–67. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.07.026.
19. Krishnan S., Eslick G.D. *Streptococcus bovis* infection and colorectal neoplasia: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16(9):672–80. DOI: 10.1111/codi.12662.
20. Corredoira J., García-País M.J., Coira A. et al. Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus spp.* and their association with colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(8):1657–65. DOI: 10.1007/s10096-015-2402-1.
21. Garcia-Albeniz X., Hsu J., Lipsitch M. et al. Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol* 2016;31(1):41–9. DOI: 10.1007/s10654-015-0111-9.
22. Sun L.M., Wu J.N., Lin C.L. et al. Infective endocarditis and cancer risk. A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e3198. DOI: 10.1097/MD.0000000000003198.
23. Fernández-Cruz A., Muñoz P., Sandoval C. et al. Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm? A prospective, multicenter cohort. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(38):e7913. DOI: 10.1097/MD.0000000000007913.
24. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Scientific Document Group. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
25. Nadji G., Réyadi J.P., Covaux F. et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart*. 2005;91(7):932–7. DOI: 10.1136/hrt.2004.042648.
26. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. М.: Оверлей, 2007. 164 с. [Butkevich O.M., Vinogradova T.L. Infective endocarditis. Moscow: Overley, 2007. 164 p. (In Russ.)].
27. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P.A. Gertzena – filial FGBU “NMIC radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
28. Gupta A., Madani R., Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis* 2010;12(3):164–71. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01814.x.
29. Vaska V.L., Faoagali J.L. *Streptococcus bovis* bacteraemia: identification within organism complex and association with endocarditis and colonic malignancy. *Pathology* 2009;41(2):183–6. DOI: 10.1080/00313020802436816.
30. Kim S.Y., Joo S.I., Yi J. et al. A case of *Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus* infective endocarditis with colon cancer: identification by 16S ribosomal DNA sequencing. *Korean J Lab Med* 2010;30(2):160–5. DOI: 10.3343/kjlm.2010.30.2.160.
31. Biarc J., Nguyen I.S., Pini A. et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). *Carcinogenesis* 2004;25(8):1477–84. DOI: 10.1093/carcin/bgh091.
32. Schlegel L., Grimont F., Ageron E. et al. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus subsp. nov.*, *S. gallolyticus subsp. macedonicus subsp. nov.* and *S. gallolyticus subsp. pasteurianus subsp. nov.* *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;53:631–45. DOI: 10.1099/ijs.0.02361-0.
33. Abdulamin A.S., Hafidh R.R., Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:11. DOI: 10.1186/1756-9966-30-11.
34. Fernández Guerrero M.L., Goyenechea A., Verdejo C. et al. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:363–77. DOI: 10.1097/MD.0b013e31815d5386.
35. Rice L.B., Calderwood S.B., Eliopoulos G.M. et al. *Enterococcal endocarditis*: a comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis* 1991;13(1):1–7.
36. Hoen B., Alla F., Seltou Suty C. et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288(1):75–81. DOI: 10.1001/jama.288.1.75.
37. Tripodi M., Adinolfi L., Ragone E. et al. *Streptococcus bovis* endocarditis and its association with chronic liver disease: an underestimated risk factor. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1394–400. DOI: 10.1086/392503.
38. Corredoira J., Alonso M.P., Coira A. et al. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(4):285–91. DOI: 10.1007/s10096-007-0441-y.
39. Boleij A., Tjalsma H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis* 2013;13:719–24. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70107-5.
40. Corredoira J., Grau I., Garcia-Rodriguez J.F. et al. The clinical epidemiology and malignancies associated with *Streptococcus bovis* biotypes in 506 cases of bloodstream infections. *J Infect* 2015;71(3):317–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.05.005.
41. Li J., Sexton D., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis.

- Clin Infect Dis 2000;30(4):633–8.  
DOI: 10.1086/313753.
42. Tjalsma H., Boleij A. Subtyping of *Streptococcus bovis* group bacteria is needed to fully understand the clinical value of *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis biotype I*) infection as early sign of colonic malignancy. Int J Clin Pract 2012;66(3):326.  
DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02873.x.
  43. Delahaye F., M'Hammedi A., Guerpillon B. et al. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol 2016;67(2):151–158.  
DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.065.
  44. Ferrari A., Botrugno I., Bombelli E. et al. Colonoscopy is mandatory after *Streptococcus bovis endocarditis*: a lesson still not learned. Case report. World J Surg Oncol 2008;6:49.  
DOI: 10.1186/1477-7819-6-49.
  45. Takamura N., Kenzaka T., Minami K. et al. Infective endocarditis caused by *Streptococcus gallolyticus subsp. pasteurianus* and colon cancer. BMJ Case Rep 2014;2014.  
DOI: 10.1136/bcr-2013-203476.
  46. Darjee R., Gibb A.P. Serological investigation into the association between *Streptococcus bovis* and colonic cancer. J Clin Pathol 1993;46(12):1116–9.  
DOI: 10.1136/jcp.46.12.1116.
  47. Sánchez-Díaz A.M., Romero-Hernández B., Conde-Moreno E. et al. New insights into the *Enterococcus faecium* and *Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus* host interaction mechanisms. PLoS One 2016;11(7):e0159159. DOI: 10.1371/journal.pone.0159159.
  48. Boleij A., Muytjens C., Bukhari S. et al. Novel clues on the specific association of *Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus* with colorectal cancer. J Infect Dis 2011;203(8):1101–9.  
DOI: 10.1093/infdis/jiq169.
  49. Liu Q., Ponnuraj K., Xu Y. et al. The *Enterococcus faecalis* MSCRAMM ACE binds its ligand by the Collagen Hug model. J Biol Chem 2007;282(27):19629–37.  
DOI: 10.1074/jbc.M611137200.
  50. Jans C., Boleij A. The road to infection: host-microbe interactions defining the pathogenicity of *Streptococcus bovis/ Streptococcus equines* complex members. Front Microbiol 2018;9:603.  
DOI: 10.3389/fmicb.2018.00603.
  51. Gagnière J., Raich J., Véziant J. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. World J Gastroenterol 2016;22(2):501–18.  
DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.501.
  52. Aymeric L., Donnadieu F., Mulet C. et al. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115(2):E283–E291.  
DOI: 10.1073/pnas.1715112115.
  53. Norgaard M., Larsson H., Pedersen G. et al. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. Clin Microbiol Infect 2006;12(3):217–23. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01298.x.
  54. Micol J.B., de Botton S., Guieze R. et al. An 18-case outbreak of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in hematology patients. Haematologica 2006;91(8):1134–8.
  55. Monsonis Cabedo M., Rives Solá S., Noguera-Julian A. et al. Assessment of anaerobic blood cultures in pediatric oncology patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 2017;35(1):33–6.  
DOI: 10.1016/j.eimc.2016.04.009.
  56. Shelburne S.A., Sahasrabhojane P., Saldana M. et al. *Streptococcus mitis* strains causing severe clinical disease in cancer patients. Emerg Infect Dis 2014;20(5):762–71.  
DOI: 10.3201/eid2005.130953.
  57. Shelburne S.A. 3rd, Lasky R.E., Sahasrabhojane P. et al. Development and validation of a clinical model to predict the presence of  $\beta$ -lactam resistance in viridans group streptococci causing bacteremia in neutropenic cancer patients. Clin Infect Dis 2014;59(2):223–30.  
DOI: 10.1093/cid/ciu260.
  58. Shelburne S.A. 3rd, Chaftari A.M., Jamal M. et al. Identification and characterization of catheter-related bloodstream infections due to viridans group streptococci in patients with cancer. Am J Infect Control 2014;42(10):1127–9.  
DOI: 10.1016/j.ajic.2014.06.012.
  59. Matsui N., Ito M., Kuramae H. et al. Infective endocarditis caused by multi drug resistant *Streptococcus mitis* in a combined immunocompromised patient: an autopsy case report. J Infect Chemother 2013;19(2):321–5.  
DOI: 10.1007/s10156-012-0465-9.
  60. Ochi Y., Hiramoto N., Takegawa H. et al. Infective endocarditis caused by *Scedosporium prolificans* infection in a patient with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. Int J Hematol 2015;101(6):620–5.  
DOI: 10.1007/s12185-015-1752-x.
  61. Silbiger J.J. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. J Heart Valve Dis 2009;18(2):159–66.
  62. Liu J., Frishman W.H. Nonbacterial thrombotic endocarditis: pathogenesis, diagnosis, and management. Cardiol Rev 2016;24(5):244–7.  
DOI: 10.1097/CRD.000000000000106.
  63. Tilemann L.M., Heckmann M.B., Katus H.A. et al. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. Clin Res Cardiol 2018;107(4):271–80.  
DOI: 10.1007/s00392-018-1202-x.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Н.Ю. Карпова / N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>

В.А. Барсегян / V.A. Barsegyan: <https://orcid.org/0000-0003-0592-3181>

В.Т. Тимофеев / V.T. Timofeev: <https://orcid.org/0000-0002-3805-5942>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.06.2018. Принята в печать: 20.06.2018.

Article received: 18.06.2018. Accepted for publication: 20.06.2018.