

На правах рукописи

КОТОВА ЕЛИЗАВЕТА ОЛЕГОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ
ПРОГНОЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на кафедре Внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Демин Александр Аристархович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тазина Серафима Яковлевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Карпова Нина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2023 г. в 13 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « » 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Разнообразная этиология инфекционного эндокардита (ИЭ) представляет значительные трудности для традиционного диагностического алгоритма, основанного на микробиологическом исследовании (МкБИ) крови и тканей резецированных клапанов. Высокая частота получения трудно интерпретируемых, ложноположительных и отрицательных результатов МкБИ (по разным данным на уровне 8,6-85,0%), представляющих одну из ведущих современных проблем ИЭ, при этом наименее изученным остается ИЭ, вызванный редкими возбудителями (*Bartonella sp.*, *Coxiella burnetii*, *Tropheryma Whipplei* (*T. Whipplei*) и *Brucella sp.*) [Данилов А. И. и др., 2018; Habib G. и др., 2019; Демин А. А. и др., 2022; Abdelgawad H. и др., 2022]. Вышесказанное определяет сложность подбора эффективной терапии и неблагоприятный прогноз, и делает актуальным модернизацию этиологической диагностики ИЭ с применением дополнительных методов, среди которых наиболее широкие возможности могут предоставить молекулярно-биологические исследования (полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование). Проведенные исследования продемонстрировали пользу внедрения ПЦР-исследования клапанов для этиологической диагностики, в том числе с рекомендацией к включению его в диагностические критерии Дюка [Shrestha N. K. и др., 2015; Peeters V. и др., 2017; Voujelben I. и др., 2018; Bast A. и др., 2019]. Теоретически идеальным является выполнение ПЦР-исследования образцов крови, особенно в случае с невыявленным возбудителем при МкБИ крови, однако, подобные исследования немногочисленны, показали неоднозначные результаты диагностического преимущества (чувствительность 14,0-65,0%) и имели ретроспективный дизайн с малой выборкой пациентов [Fournier P. E. и др., 2010, 2017; Sadaka S. M. и др., 2013; El-Kholy A. и др., 2015; Miller R. и др., 2016]. Недостаточно доказанная польза применения ПЦР-исследований определяет их позицию в международных и национальных клинических рекомендациях лишь в качестве дополнительных.

Повышение точности этиологической диагностики несомненно улучшит качество ведения пациентов с ИЭ и внесет дополнительный вклад в рост выживаемости, однако на сегодняшний день их прогноз остается неблагоприятным. Отмечается не снижающаяся госпитальная летальность 14,4-58,8%, недостаточный уровень проведения кардиохирургических вмешательств 28,9-63,9% и развитие хотя бы одного осложнения как минимум у 50,0% пациентов [Habib G. и др., 2019; Noubiap J. J. и др., 2022; Pecoraro A. J. K. и др., 2022; Wahadat A. R. и др., 2023]. Наиболее непредсказуемым является развитие эмболических событий (ЭС) [Карпова Н. Ю. и др., 2020; Koltsova E. и др., 2021; Демин А. А. и др., 2022]. Современная концепция патогенеза ИЭ описывается в рамках иммунотромбоза, как результата сложного взаимодействия возбудителя с тромбоцитами,

эндотелием и иммунными клетками, что позволяет предположить вклад новых потенциальных маркеров прогноза, таких как расчетные индексы воспаления (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс (ТЛИ), системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ)) и нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) – мало или практически не изученных при ИЭ [Brinkmann V. и др., 2004; Meshaal M. S. и др., 2019; Agus H. Z. и др., 2020; Hu W. и др., 2021].

С патофизиологической точки зрения ключевым компонентом врожденного иммунитета являются макрофаги, обильно инфильтрирующие ткани пораженных органов, в том числе клапаны сердца, однако их участие в различных патологических процессах вариативно [Лямина С. В. и др., 2014; Федоров А. А. и др., 2022; Pérez S. и др., 2022]. Ранее проведенные исследования при сепсисе продемонстрировали связь провоспалительных макрофагов с неблагоприятным прогнозом [Bozza, F. A. и др., 2007; Benoit, M. и др., 2008]. Научные работы по изучению макрофагов при ИЭ малочисленны, в большей степени носят экспериментальный характер и направлены на анализ экспрессии отдельных цитокинов [Weinstock M. и др., 2014; Тазина С. Я. и др., 2017; Diab M. и др., 2020]. Мало изучена связь макрофагов с НВЛ [Chen L. и др., 2018].

В связи с этим выявление диагностической значимости ПЦР-исследования образцов крови/тканей клапанов, разработка критериев определения истинного возбудителя с модернизацией алгоритма этиологического обследования пациентов с ИЭ, позволивших улучшить качество диагностики и лечения ИЭ, а также изучение диагностической и прогностической роли малоизученных, доступных, патогенетически обоснованных иммунологических маркеров (НЛИ, ТЛИ, СИВИ, НВЛ) и макрофагов в пораженных клапанах сердца является чрезвычайно актуальной и нерешенной до настоящего времени проблемой.

Степень разработанности темы

Согласно актуальным национальным и международным клиническим рекомендациям, идентификация возбудителя является единственным параметром, дважды отраженным как в качестве большого, так и малого критерия диагностики ИЭ Дюка 2015. Однако традиционно применяемые МкБИ, независимо от вида исследуемого материала, часто оказываются неинформативными ввиду высокой частоты невыявленного возбудителя и возможности определения патогена, не относящегося к текущему эпизоду ИЭ, что требует осторожной интерпретации результатов [Данилов А. И. и др., 2013; Shrestha N. K. и др., 2015; Habib G., 2016; Scully P. R. и др., 2021; Демин А. А. и др., 2022, Arshad V. и др., 2022].

За 26 лет применения ПЦР-исследований у пациентов с ИЭ выполнено около 30 исследований, преимущественно на малой выборке (более 100 пациентов включено только в 8 исследований) [Goldenberger D. и др., 1997; Shrestha N. K. и др., 2015; El-Khol

А. и др., 2015; Peeters В. и др., 2017; Fournier Р. Е. и др., 2017], как правило при изучении тканей резецированных клапанов (только 6 исследований выполнены с дополнительным исследованием образцов крови методом ПЦР), демонстрирующих значимые преимущества по отношению к МкБИ крови/клапанов [Harris К. А. и др., 2014; Peeters В. и др., 2017; Voujelben I. и др., 2018; Bast А. и др., 2019]. В РФ исследований по представленной теме встречается мало [Домонова Э. А. и др., 2016; Сеницкий М. Ю. и др., 2018]. При этом сохраняется осторожность в отношении широкого применения ПЦР-исследований в клинической практике, связанная с недостаточным объемом доказательной базы и предполагаемыми техническими трудностям [Fournier Р. Е. и др., 2017; Kim М. S. и др., 2017; Peeters В. и др., 2017; Bast А. и др., 2019].

Расчетные индексы воспаления мало изучены у пациентов с ИЭ, особенно на российской популяции, а единичные зарубежные исследования проведены на выборках менее 200 пациентов и продемонстрировали связь с риском ЭС и госпитальной летальностью [Meshaal М. S. и др., 2019; Agus Н. Z. и др., 2020; Hu W. и др., 2021, 2022]. НВЛ при ИЭ изучены только в экспериментах на крысах, показавших связь с повреждением эндотелия, индукцией образования агрегатов бактерий-тромбоцитов и вегетаций [Al-Salih G. и др., 2012; Jung С. J. и др., 2015]. НВЛ практически не исследовались на популяции пациентов с ИЭ [Rajan R. и др., 2023].

Морфофункциональные характеристики макрофагов у пациентов с инфекциями кровотока изучены недостаточно, преимущественно лишь при сепсисе, реже при ИЭ, с преобладанием экспериментальных данных на животных, основанных на изучении экспрессии цитокинов и демонстрирующих разнонаправленную связь с про- и противовоспалительными макрофагами [Weinstock М. и др., 2014; Chen X. и др., 2021; Pérez S. и др., 2022; Федоров А. А. и др., 2022]. Прогностическое значение ИЛ-6 в отношении госпитальной летальности показано только у пациентов с ИЭ протеза клапана (ИЭ ПК) [Bustamante J. и др., 2014]. Отмечен высокий диагностический потенциал цитокинов макрофагов для ранней диагностики ИЭ [Watkin R. W. и др., 2007; Самойленко Е. С. и др., 2022].

Таким образом основными задачами, направленными на улучшение ведения пациентов с ИЭ, являются улучшение качества этиологической диагностики доступными современными методами, такими как ПЦР-исследование, и изучение новых патогенетически-обоснованных маркеров неблагоприятного прогноза. Немногочисленные исследования макрофагов в эксперименте и у пациентов с ИЭ не позволяют в полной степени оценить их фенотипические особенности, степень участия в патогенезе и влияние на прогноз.

Цель исследования: Изучить возможности повышения эффективности этиологической диагностики при внедрении молекулярно-биологических методов и оценки прогноза у пациентов с ИЭ, в том числе с исследованием нейтрофильных внеклеточных ловушек и макрофагов.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую значимость комплексного алгоритма этиологической диагностики ИЭ, основанного на микробиологическом и ПЦР-исследовании образцов крови, в том числе с добавлением микробиологического исследования тканей резецированных клапанов.

2. Проанализировать диагностическую ценность микробиологического и ПЦР-исследования крови и тканей резецированных клапанов при комплексном алгоритме установления этиологии ИЭ, а также отдельно для каждого метода независимо от вида исследуемого биологического материала.

3. Разработать критерии определения истинного возбудителя, основанные на применении микробиологического и ПЦР-исследования образцов крови, а также микробиологического и ПЦР-исследования образцов крови/тканей резецированных клапанов, с модернизацией алгоритма этиологической диагностики ИЭ.

4. Проанализировать показатели клинической информативности этиологических исследований в общей группе и в подгруппах в зависимости от типа ИЭ, возраста, этиологии и наличия осложнений.

5. Охарактеризовать особенности этиологической структуры и клинического течения ИЭ на основании выявления достоверного возбудителя в разных группах пациентов.

6. Изучить клинические аспекты и особенности течения ИЭ с выявленным и невыявленным достоверным возбудителем на основании разработанных критериев определения этиологической принадлежности ИЭ.

7. Исследовать структуру причин госпитальной летальности при ИЭ и определить предикторы неблагоприятного прогноза, включая расчетные индексы воспаления и нейтрофильные внеклеточные ловушки.

8. Изучить морфофункциональные особенности макрофагов в тканях резецированных клапанов оперированных пациентов с ИЭ, их значение и связь с маркерами воспаления.

9. Определить роль «Команды эндокардита» на стационарном этапе лечения и в десятилетнем периоде наблюдения.

10. Проанализировать предикторы лучшей выживаемости, структуру исходов и причин летальности у пациентов с ИЭ в десятилетнем периоде наблюдения.

Научная новизна

Впервые в российской популяции (154 пациента с ИЭ) выполнено комплексное этиологическое обследование двумя независимыми, параллельно проводимыми методами – МкБИ и ПЦР-исследование крови, позволившее выявить достоверного этиологически значимого патогена и увеличить частоту ИЭ с установленным возбудителем до 76,0%, в том числе за счет впервые диагностированной методом ПЦР крови *Bartonella sp.* Впервые в российской популяции (82 пациента) исследована ценность МкБИ клапанов в дополнение к МкБИ и ПЦР-исследованию крови, показавшее незначительный положительный вклад и высокую негативную информационную нагрузку, обусловленную контаминацией и частыми отрицательными результатами. Впервые в российской популяции (62 пациента) исследована ценность комплексного подхода к этиологической диагностике ИЭ, основанного на комбинации МкБИ крови/клапана и ПЦР-исследования крови/клапана, показавшего высокую информативность у 85,5% пациентов, в первую очередь благодаря ПЦР-исследованию тканей резецированных клапанов. Разработанный подход, сочетающий традиционные МкБИ с современными ПЦР-исследованиями крови/клапана позволил увеличить частоту определения достоверного возбудителя ИЭ на 35,5%, уточнить результаты ранее проведенных этиологических исследований крови на 41,9%. Впервые у пациентов с ИЭ проведена оценка широкого параллельного добавления ПЦР-исследования независимо от вида биологического материала в стандартный алгоритм этиологической диагностики, позволившего у трети пациентов внести существенные коррективы в представления об этиологии активного ИЭ и изменить на этом основании антибактериальную терапию (АБТ).

Впервые разработаны и апробированы критерии диагностики истинного возбудителя ИЭ, основанные на сочетании МкБИ и ПЦР-исследования крови, а также МкБИ и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов. Проведено усовершенствование традиционного алгоритма этиологической диагностики ИЭ, посредством обязательного проведения ПЦР-исследования крови (в качестве метода-контроля) и тканей резецированных клапанов (в качестве метода-выбора). Впервые у пациентов с ИЭ изучен комплекс параметров оценки клинической информативности МкБИ и ПЦР-исследования крови/клапана в общей группе и в разных подгруппах пациентов (лица, употребляющие инъекционные наркотики; нозокомиальный ИЭ; оперированные по ИЭ; старше 75 лет; ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства), позволивший выделить индивидуальные особенности наиболее эффективных методов этиологической диагностики.

Впервые в большой популяции пациентов охарактеризованы особенности ИЭ в зависимости от выявленного/ не выявленного возбудителя, показавшие осложненное течение ИЭ с установленным возбудителем на госпитальном этапе.

Впервые в популяции 345 пациентов с ИЭ изучены расчётные индексы воспаления, а также нейтрофильные внеклеточные ловушки у 58 пациентов, показано их прогностическое значение и определены пороговые уровни, являющиеся предикторами неблагоприятных событий.

Впервые в российской популяции оперированных пациентов с ИЭ проведено исследование морфофункциональных особенностей макрофагов в тканях резецированных клапанов, показавшее увеличение экспрессии провоспалительных маркеров (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)) при одновременном снижении количества неразрушенных макрофагов провоспалительного фенотипа по сравнению с пациентами без ИЭ. Впервые показано, что ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью для оценки активности воспаления при ИЭ, сопоставимой с нейтрофильно/лимфоцитарным индексом.

Впервые в большой популяции пациентов с ИЭ изучен вклад внедрения «Команды эндокардита», заключавшийся в значительном положительном влиянии на диагностику и лечение заболевания, проявившийся в меньшей частоте летальных исходов в отдаленном периоде. Впервые в российской популяции изучена структура летальных исходов при ИЭ за 10 лет наблюдения с выделением особенностей в зависимости от длительности наблюдения, определены неблагоприятные профили пациентов. Впервые проанализированы предикторы годичной выживаемости, эмболических событий и неконтролируемого течения инфекции, продемонстрировавшие существенный негативный вклад расчетных индексов воспаления.

Теоретическая и практическая значимость

Внедренный комплексный алгоритм этиологической диагностики ИЭ, основанный на МкБИ и ПЦР-исследовании крови позволяет выявлять достоверного возбудителя ИЭ у 3/4 обследованных, в том числе с определением редких труднокультивируемых патогенов и уточнением неопределенных результатов МкБИ, отличающегося высокой частотой контаминации. Проведенная комплексная этиологическая диагностика ИЭ в крови двумя методами (МкБИ и ПЦР-исследование крови) позволяет определить низкий дополнительный вклад МкБИ тканей резецированных клапанов, результаты которого следует интерпретировать с осторожностью, учитывая высокую частоту контаминации. Показано, что проведение комплексного алгоритма этиологической диагностики МкБИ и ПЦР-исследованиями крови/клапанов позволяет повысить частоту определения достоверного возбудителя ИЭ в два раза, в первую очередь за счет ПЦР-исследования тканей клапанов. Продемонстрировано преимущество ПЦР-исследования клапана не

только в дополнительном выявлении патогенов при исходно отрицательных результатах МкБИ, но и в уточнении неопределенных результатов МкБИ. Показано, что дополнительное широкое внедрение ПЦР-исследования крови и/или клапана в дополнение к МкБИ крови и/или клапана позволяет существенно улучшить этиологическую диагностику ИЭ у 1/3 пациентов и определиться с выбором эффективной АБТ. Показано, что применение разработанных критериев определения и исключения истинного возбудителя ИЭ позволяет реклассифицировать диагноз ИЭ с увеличением доли достоверного ИЭ при включении полученных результатов в большие или малые критерии Дюка. Полученные данные по диагностическому преимуществу ПЦР-исследования позволили модернизировать стандартный алгоритм этиологической диагностики с дифференцированным подходом к проведению ПЦР-исследования крови/клапана в зависимости от этапа диагностики ИЭ. Определены исследования с наилучшими характеристиками клинической информативности этиологических методов диагностики: ПЦР-исследование крови – для ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства, ПЦР-исследование клапана – для оперированных пациентов, МкБИ крови – для лиц, употребляющих инъекционные наркотики.

Проведенный анализ этиологических особенностей современного ИЭ на основании определения достоверного возбудителя показал сохраняющиеся тенденции опасного преобладания стафилококкового и энтерококкового ИЭ, что следует учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии, особенно при ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики, как наиболее ассоциированного со *S.aureus*, и при нозокомиальном ИЭ, часто связанном с коагулазонегативными стафилококками (*CoNS*). Показано, что ИЭ с установленной этиологией чаще имеет осложненное течение за счет эмболического синдрома, неконтролируемого течения инфекции и госпитальной летальности, вероятно связанных с большей активностью заболевания и, как следствие, высокой концентрацией возбудителя в крови, позволяющей установить этиологию ИЭ.

Показано, что ИЭ имеет осложненное течение практически у всех пациентов. Изученные предикторы неблагоприятных исходов с выявленными пороговыми значениями позволяют прогнозировать эмболические события, неконтролируемое течение инфекции, госпитальную летальность. Показано, что у оперированных пациентов с ИЭ имеется высокая экспрессия провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6 макрофагами в клапанах, без достоверных отличий в зависимости от этиологии или наличия осложнений. Определена положительная корреляционная связь ИЛ-1 β с нейтрофильно/лимфоцитарным индексом и их совместная высокая диагностическая значимость для оценки воспаления у пациентов с ИЭ. Доказан весомый вклад внедрения «Команды эндокардита» в ведение пациентов с ИЭ, особенно при тяжелом и осложненном его течении, позволивший сократить сроки и оптимизировать диагностику,

улучшить лечение и снизить частоту летальных исходов. Изучена структура 10-летней летальности от ИЭ и определены группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным профилем, а также выделены отличия ведущих причин летального исхода на раннем (1-3 лет) и позднем (5-10 лет) сроке наблюдения. Определены предикторы выживаемости, риска эмболических событий и неконтролируемого течения инфекции, в том числе с высокой значимостью расчетных индексов воспаления.

Личный вклад. Автор самостоятельно провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности темы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор лично, в том числе с составе «Команды эндокардита», принимала участие в ведении всех пациентов, диагностике, лечении, оценке динамики терапии и определении необходимости проведения кардиохирургических вмешательств. Автор самостоятельно выполнила сбор биологического материала (кровь, ткань клапанов), создала базу данных, провела обработку первичной медицинской документации, статистический анализ данных и подготовку полученных результатов к публикации.

Методы и методология исследования

Методологическую и теоретическую основу исследования составили научные труды отечественных и зарубежных ученых. Для решения поставленных задач применен комплексный подход, сочетающий теоретические и эмпирические методы, включая аналитический, эпидемиологический, экспериментальный и статистический методы. Диссертационное исследование проспективного дизайна включало комплексный анализ с изучением этиологических методов диагностики ИЭ и оценкой предикторов неблагоприятного прогноза, а также выполнением двух пилотных проектов с последующей детальной оценкой результатов. Научные данные получены с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, включая Эхо КГ, молекулярно-биологические и иммуногистохимические исследования.

Исследуемым объектом исследования являлись 345 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом активного ИЭ (критерии Дюка 2009, 2015 гг.), госпитализированные в скорпомощной стационар с 2010 по 2022 гг. При проведении проспективного этиологического исследования, основанного на внедрении молекулярно-биологических методов, включено 154 пациента для анализа образцов цельной венозной крови (далее по тексту крови), из них у 62 пациентов дополнительно исследовались ткани резецированных клапанов (далее по тексту клапаны). Всем пациентам проводилось параллельное, одномоментное МкБИ и молекулярно-биологическое (ПЦР-исследование или ПЦР-исследование с последующим секвенированием) исследования образцов крови и клапанов. ПЦР-исследование выполнялось на широкий спектр Гр+ и Гр- возбудителей,

а также редких патогенов (*Coxiella burnetii*, *Bartonella sp.*, *Brucella sp.*, *T. Whipplei*, *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Mycoplasma sp.*, *Chlamydomphila sp.*) с последующим анализом согласованности результатов по отношению к традиционному МкБИ крови/клапана, оценкой клинической информативности анализируемых исследований в зависимости от вида биологического материала и фенотипа ИЭ, а также разработкой критериев истинного возбудителя и модернизированного алгоритма этиологической диагностики. В проспективном исследовании по оценке осложнений и исходов у всех пациентов с ИЭ изучались расчетные индексы воспаления для оценки их диагностической и прогностической ценности, а также выполнено пилотное исследование по изучению нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови у 58 пациентов с последующим анализом их предикторного значения. В проспективное пилотное исследование по изучению морфофункциональных характеристик, диагностической и прогностической значимости макрофагов в клапанах включено 25 оперированных пациентов с ИЭ и 24 оперированных пациента с пороками сердца без ИЭ, у которых оценивались фенотипические признаки неповрежденных макрофагов при иммуногистохимическом окрашивании, а также уровень экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов методом ПЦР Real time. Полученные данные обрабатывались методами описательной и аналитической статистики. Методы статистической обработки выбраны в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетание параллельно выполненных МкБИ и ПЦР-исследования крови увеличивает частоту определения истинной этиологической принадлежности ИЭ в 1,5 раза. Недостоверные результаты МкБИ крови имеются у каждого четвертого пациента и представлены *CoNS* или внутрибольничной флорой. Диагностическая ценность ПЦР-исследования установлена у каждого третьего пациента, включая выявление *Bartonella sp.* Дополнительная диагностическая ценность МкБИ клапанов минимальна при одновременно высоком негативном вкладе за счет большой частоты отрицательных результатов и контаминации.

2. Комбинация 4 исследований (МкБИ и ПЦР-исследование крови/клапанов) позволяет определить истинного возбудителя ИЭ у 74,2% обследованных. Дополнительный положительный вклад ПЦР-исследования клапанов составляет 41,9%. Широкое внедрения ПЦР-исследования совместно с МкБИ на любом этапе диагностики и независимо от вида биологического материала позволяет у каждого третьего пациента улучшить точность определения возбудителя и провести коррекцию АБТ.

3. Разработанные критерии определения истинного возбудителя при проведении комплексного этиологического обследования с применением МкБИ и ПЦР-исследований крови, а также МкБИ и ПЦР-исследований крови/клапана представляют собой новую

модель установления этиологически значимого возбудителя ИЭ, что повышает достоверность диагноза ИЭ за счет увеличения количества больших или малых этиологических критериев Дюка.

4. Показатели клинической информативности изучаемых этиологических исследований в общей группе являются сопоставимыми для МкБИ и ПЦР-исследования крови, сниженными для МкБИ клапана и лучшими для ПЦР-исследования клапана. Исследованием выбора для ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики является МкБИ крови, у оперированных пациентов – ПЦР-исследование клапана, а при нозокомиальном ИЭ и ИЭ ПК/ВСУ – ПЦР-исследование крови.

5. Этиологически значимый возбудитель определен у 68,1% обследованных с выявлением *S. aureus* у каждого третьего и *Enterococcus sp.* у каждого пятого пациента. Этиологические особенности ИЭ у пациентов, употребляющих инъекционные наркотики связаны с высокой частотой *S. aureus MSSA*, для нозокомиального ИЭ – с *CoNS*, для ИЭ с кардио-хирургическим лечением – с Грам+ представителями и *Bartonella sp.*, при ИЭ ≥ 75 лет и ИЭ ПК/ВСУ – с *Enterococcus sp.* и Грам- возбудителями.

6. Клинико-демографические параметры, наличие сопутствующих и предрасполагающих сердечно-сосудистых заболеваний не влияют на возможность определения этиологии ИЭ. ИЭ с выявленным возбудителем характеризуется осложненным течением, что соотносится с неоднократной сменой АБТ и высокой потребностью в кардиохирургическом лечении, а также с большей госпитальной летальностью. Отличительными чертами пациентов с ИЭ без установленной этиологической принадлежности является частое вовлечение аортального клапана и высокая потребность в чреспищеводной ЭхоКГ. Независимо от установленной/неустановленной этиологии ИЭ предшествующая АБТ проводится у каждого второго пациента, хроническая болезнь почек имеется у каждого третьего, острое повреждение почек развивается у каждого второго, а сердечная недостаточность – у трех из четырех.

7. Осложненное течение ИЭ имеется у 95,7% с летальным исходом у каждого третьего пациента, в равной степени из-за сердечно-сосудистых и несердечных причин. Установлена важная роль расчетных иммуновоспалительных индексов и нейтрофильных внеклеточных ловушек: для неконтролируемого течения инфекции (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 1,1$), эмболических событий (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 3,05$), госпитальной летальности (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 20,0$, нейтрофильные внеклеточные ловушки $\geq 14,2$, системный иммуновоспалительный индекс $\geq 2314,0$ и низкие значения тромбоцитарно/лимфоцитарного индекса $\leq 82,8$ исходно и $\leq 91,4$ в динамике).

8. Макрофаги клапанов пациентов с ИЭ экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6, вне зависимости от этиологической принадлежности или осложненного течения ИЭ. ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью для определения активности воспаления при ИЭ. Снижение количества CD 86+ неповрежденных макрофагов при высокой экспрессии провоспалительных цитокинов указывает на их повышенную деструкцию с неконтролируемым воспалением при ИЭ.

9. Участие «Команды эндокардита» в ведении сложных пациентов с ИЭ приводит к двукратному сокращению сроков диагностики, четырех- и трехкратному повышению частоты исследования ревматоидного фактора и проведения чреспищеводного ЭхоКГ, а также к лучшей приверженности клиническим рекомендациям при выборе эмпирической антибактериальной терапии и хирургического лечения, что снижает высокую частоту летальных исходов.

10. За 10 лет наблюдения общая летальность составила 61,7%, с наименьшим уровнем при ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики и оперированных, и наибольшим у пациентов ≥ 75 лет, при неконтролируемой инфекции. Сильным фактором, снижающим риск эмболических событий и смерти через год, является кардиохирургическое лечение. Риск эмболических событий максимально возрастает при Грам- этиологии ИЭ, *S. aureus*, вегетациях ≥ 10 мм, поражении ТК и нейтрофильно/лимфоцитарном индексе $\geq 11,2$. Увеличение риска неконтролируемой инфекции ассоциировано с Грам- патогенами, сердечной недостаточностью, ИЭ ПК, пожилым возрастом и системный иммуновоспалительный индекс ≥ 2314 . Сердечная недостаточность, системный иммуновоспалительный индекс ≥ 2314 и эмболические события увеличивают риск смерти через год.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре Внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В. С. Моисеева, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу кардиологического, терапевтического и реанимационных отделений ГБУЗ «ГКБ им В. В. Виноградова ДЗМ» (Москва).

Степень достоверности и апробация результатов. Апробация проведена 15.06.2023 на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников ГБУЗ «ГКБ имени В.В. Виноградова ДЗМ».

Материалы диссертационного исследования представлены на Национальном конгрессе терапевтов (2014 г., 2020-2022 гг.), Российском национальном конгрессе кардиологов (2014 г., 2016 г., 2017 г., 2021 г., 2022 г.), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (2022 г.), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2022 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (2014 г., 2017 г., 2022 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (2022 г., 2023 г.), Московском городском научном обществе кардиологов (2014 г.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (2014-2021 гг.), Европейском конгрессе кардиологов ESC (2018 г., 2019 г., 2021 г.), Европейском конгрессе клинической микробиологии и инфекционных заболеваний ESCMID (2017 г., 2021 г.), Американском конгрессе кардиологов (2023 г.).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 49 работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 42 публикаций в журналах, входящих в международные базы данных (Wos/Scopus).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 334 страницах, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 286 источников. В работе имеется 118 таблиц, 85 рисунков и 5 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух частей: часть 1 (этиологическая) – проспективное исследование по изучению диагностической ценности параллельного выполнения молекулярно-биологических методов (ПЦР, секвенирование) в дополнение к МкБИ образцов крови и тканей клапанов у пациентов с ИЭ, в том числе с анализом особенностей ИЭ в зависимости от выявленного возбудителя; часть 2 (прогностическая) – проспективное исследование с анализом клиничко-демографических, лабораторно-инструментальных характеристик, структуры осложнений и летальных исходов ИЭ, включающее проспективное исследование диагностической и прогностической ценности маркеров воспаления и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в образцах крови у пациентов с ИЭ и проспективное исследование морфофункциональных особенностей макрофагов в тканях клапанов, их связи с маркерами воспаления и НВЛ, прогностической роли. Критерии включения: возраст старше 18 лет; активный, достоверный/вероятный ИЭ (критерии Дюка 2009 г. для пациентов, госпитализированных до 2015 г. и 2015 г. для пациентов, госпитализированных после 2015 г.), наличие информированного согласия на сбор обезличенных медицинских данных. Критерии исключения: неактивный ИЭ, небактериальный тромботический эндокардит, активные онкологические заболевания, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию.

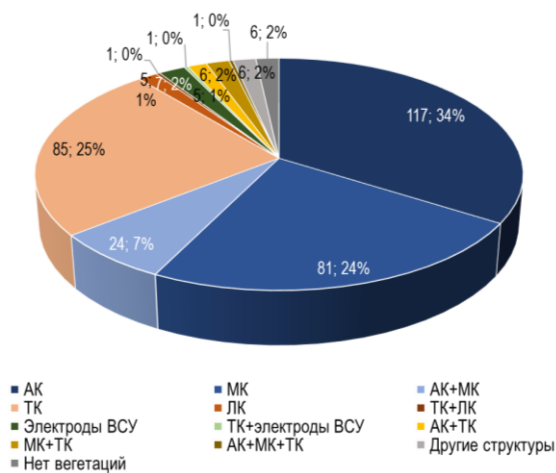
Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИЭ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИЭ (n=345)

Показатель	Значение
Мужчин, n (%)	225 (65,2)
Возраст, лет Me [IQR]	56,0 [37,0-71,0]
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	245 (60,0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	121 (35,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	75 (21,7)
Хроническая обструктивная болезнь легких/Бронхиальная астма, n (%)	22 (6,4)
Вирусный гепатит С, n (%)	105 (30,4)
Внутривенное употребление психоактивных препаратов, n (%)	100 (28,9)
COVID-19, n (%)	45 (13,0)
Индекс Чарльсон, баллы Me [IQR]	3,0 [1,0-6,0]

Первичный ИЭ отмечался у 49,9% (n=172) пациентов. Среди врожденных пороков сердца (n=35, 10,1%) преобладал двустворчатый АК (n=25, 7,3%), среди приобретенных (n=95, 27,5%) – дегенеративные пороки сердца (n=79, 22,9%). Перенесенный ранее ИЭ встречался у 11,0% (n=38). Превалировала левосторонняя локализация ИЭ, крайне редко диагностировалось сочетанное поражение клапанов. На долю ИЭ ПК и ВСУ пришлось 15,0% (Рисунок 1).

А.



Б.



Рисунок 1 – А. Локализация клапанного поражения при ИЭ; Б. Тип пораженного клапана

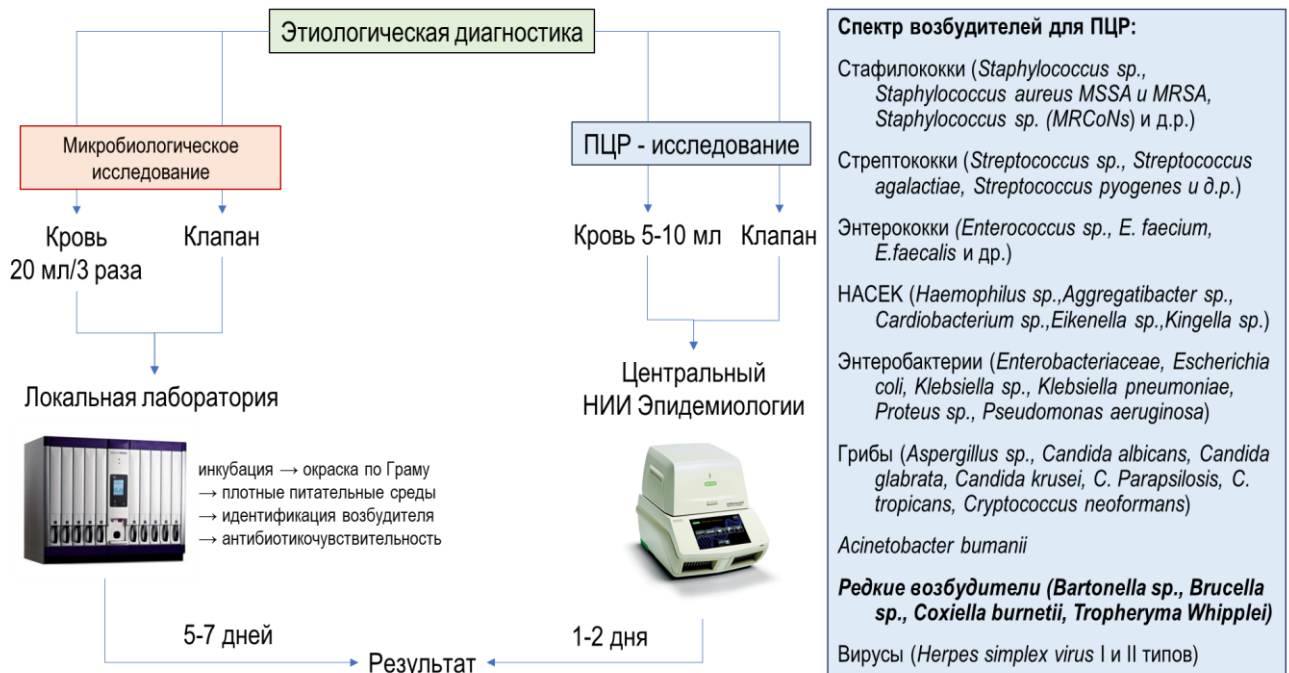
Медиана общей длительности течения ИЭ составила 64,0 [41,0-104,0] дня, медиана длительности постановки диагноза ИЭ от появления первых симптомов (лихорадки) составила 28,0 [12,0-49,0] дней. В срок до 30 дней диагноз был поставлен только у 52,0% обследованных. Внебольничный ИЭ диагностирован у 39,0% (n=134), ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики – у 26,0% (n=88), ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи – у 35,0% (n=123).

Медиана общей длительности АБТ составила 33 [17-46] дня. АБТ до диагностики ИЭ проводилась у 60,0% (n=209) пациентов. Первая линия АБТ соответствовала действующими клиническим рекомендациям только у 47,6% (n=163) обследованных. Половине пациентов потребовалась хотя бы одна смена АБТ и половину пациентов удалось перевести на амбулаторную пероральную терапию. К наиболее часто назначаемым препаратам относились аминогликозиды (n=227, 65,8%), цефалоспорины (n=200, 58,0%), гликопептиды (n=198, 57,4%).

Хирургическое лечение было показано 239 (69,3%) пациентам, проведено только у 92 (38,5%). Показаниями являлись неконтролируемая инфекция (n=181, 75,7%), гемодинамические нарушения (n=151, 63,2%) и профилактика ЭС (n=111, 46,4%).

Этиологическая диагностика

В проспективное исследование по изучению диагностической ценности молекулярно-биологических методов в дополнение к МкБИ при изучении образцов крови включено 154 человека, из них дополнительное ПЦР-исследование тканей клапанов проводилось у 62 обследованных. Группы пациентов не отличались по основным клинико-демографическим, лабораторно-инструментальным показателям. Всем пациентам проводилось параллельное, одномоментное МкБИ и молекулярно-биологическое исследования крови и тканей клапанов. Молекулярно-биологические исследования (ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру) выполнялись на широкий спектр возбудителей, в том числе обязательно включалась панель на редкие патогены, такие, как *Bartonella sp.*, *Brucella sp.*, *Coxiella burnetii*, *T. Whipplei* (Рисунок 2).



* Молекулярно-биологическое исследование проводилось в отделе молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва).

Рисунок 2 – Дизайн проспективного комплексного этиологического исследования параллельными МкБИ и молекулярно-биологическими исследованиями крови/тканей резецированных клапанов у пациентов с ИЭ

Секвенирование по Сэнгеру выполнялось только в случае невозможности определения видовой принадлежности возбудителя при положительном ПЦР-исследовании. При ПЦР-исследовании возбудитель ИЭ считался определённым в случае выявления ДНК патогена в клинически значимой концентрации.

Для оценки показателей клинической информативности этиологических методов анализировали 13 параметров – 7 основных и 6 дополнительных (Таблица 2).

Таблица 2 – Показателей клинической информативности этиологических методов диагностики ИЭ

Основные	Дополнительные
SE (sensitivity), чувствительность – $ИП/(ИП + ЛО)$	DOR (diagnostic odds ratio), диагностическое отношение шансов – $(ИП/ЛП) / (ЛО/ИО)$
SP (specificity), специфичность – $ИО/(ИО + ЛП)$	J (Youden's index), индекс Юдена – $Se + Sp - 1$
PPV (positive predictive value), предсказательная ценность положительного результата (ППЦ) – $ИП / (ИП + ЛП)$	NND (the number needed to diagnose), число пациентов, необходимое для получения достоверного результата – $1/J$
NPV (negative predictive value), предсказательная ценность отрицательного результата (ОПЦ) – $ИО / (ИО + ЛО)$	PSI (predictive summary index), сводный прогнозный индекс – $ППЦ + ОПЦ - 1$
PLR (positive likelihood ratio), отношение правдоподобия положительного результата теста – $Se / (1 - Sp)$	APREW (apparent prevalence), кажущаяся частота положительного результата среди пациентов, участвующих в исследовании – $(ИП + ЛП) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$
NLR (negative likelihood ratio), отношение правдоподобия отрицательного результата теста – $(1 - Se) / Sp$	TPREV (true prevalence), истинная частота положительного результата среди пациентов, участвующих в исследовании – $(ИП + ЛО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$
ACC (accuracy), диагностическая эффективность теста или точность – $(ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$	

Примечание – ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ЛО – ложноотрицательные, ИО – истинно отрицательные результаты

Для оценки согласованности полученных результатов этиологической диагностики использовались следующие понятия: конкордантный результат – полное совпадение результатов исследований; дискордантный результат – полное несовпадение результатов исследований; контаминация при МкБИ – выявление при МкБИ крови комменсалов кожных покровов или нетипичных для ИЭ возбудителей без повторного подтверждения и одновременно положительном результате ПЦР-исследования с определением типичного возбудителя для ИЭ или отрицательном результате ПЦР-исследования; контаминация при ПЦР-исследовании – выявление при ПЦР исследовании крови комменсалов кожных покровов или нетипичных для ИЭ возбудителей, при одновременно положительном результате МкБИ; истинный возбудитель только при МкБИ и истинный возбудитель только при ПЦР-исследовании.

Исследование расчетных иммуновоспалительных индексов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в крови

Для исследования прогностического значения маркеров воспаления, всем пациентам были определены расчетные иммуновоспалительные индексы: нейтрофильно/лимфоцитарный индекс (НЛИ) рассчитывался как соотношение количества нейтрофилов/количество лимфоцитов, тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс (ТЛИ) – соотношение количества тромбоцитов/количество лимфоцитов, системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ) – соотношение количества тромбоцитов×количество нейтрофилов/количество лимфоцитов. У 58 пациентов выполнено исследование НВЛ при поступлении и на 7 день, группу контроля составили 50 оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ, не отличающиеся от общей группы по клинико-демографическим параметрам, сопутствующим заболеваниям, лабораторно-инструментальным данным.

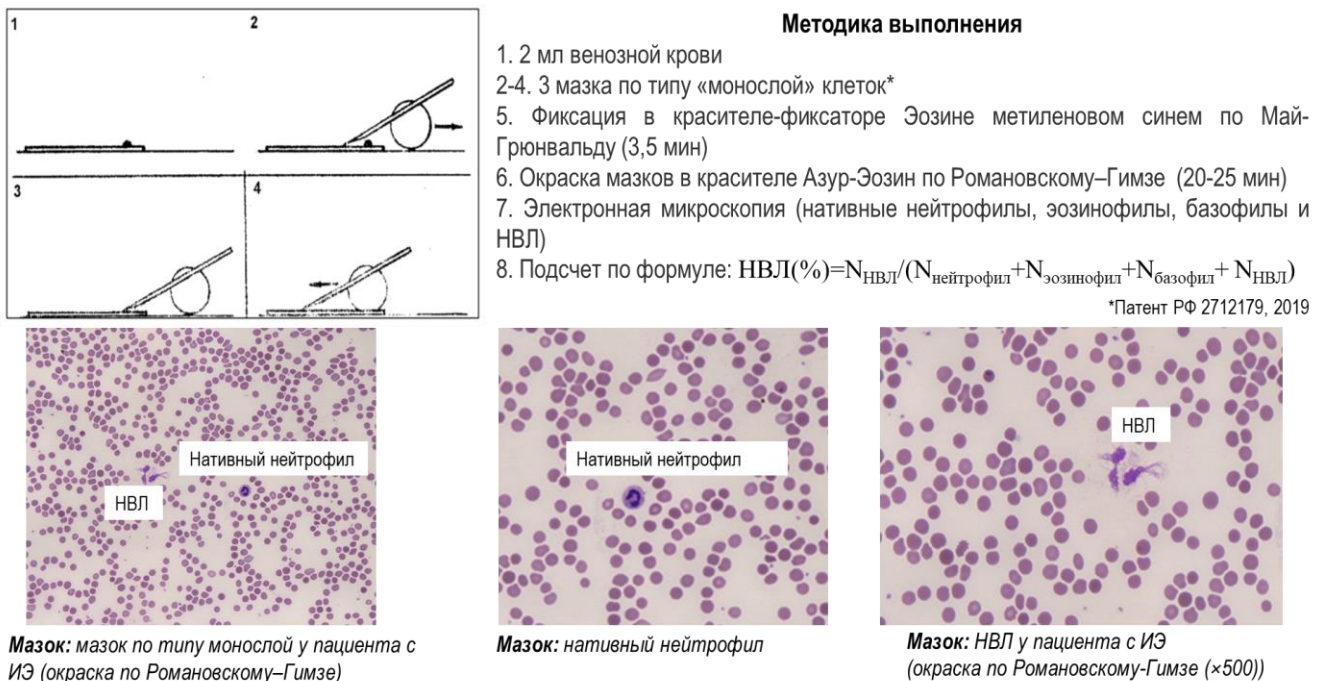
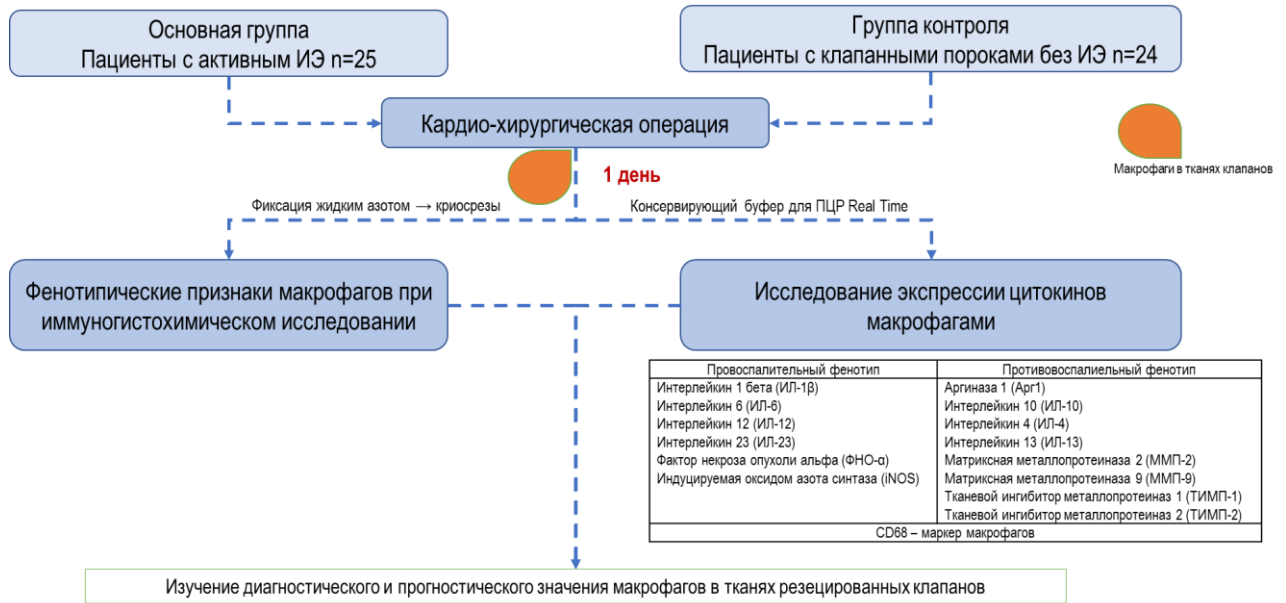


Рисунок 3 – методика проведения исследования на НВЛ

Исследование НВЛ выполнялось дважды на 1 и 7 день по запатентованной методике (Патент РФ № 2712179 С1): в течение 20 минут после взятия венозной крови изготавливались 3 мазка на предметных стеклах по типу «монослой» с последующим окрашиванием и анализом с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)», Россия) (Рисунок 3). Предикторная роль расчетных иммуновоспалительных индексов и НВЛ оценивалась в отношении риска развития эмболических событий, неконтролируемого течения инфекции, госпитальной и годичной летальности.

Исследование макрофагов в тканях резецированных клапанов

Исследование значимости макрофагов в тканях резецированных клапанов выполнено 25 оперированным пациентам с ИЭ и 24 оперированным пациентам с клапанными пороками сердца без ИЭ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, клинико-лабораторным параметрам. Проводилось исследование фенотипических признаков макрофагов и экспрессии цитокинов (Рисунок 4).



* Исследование выполнялось на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой д.м.н., доц. Фатхудинов Тимур Хайсамудинович).

Рисунок 4 – дизайн исследования макрофагов в тканях клапанов

Статистический анализ результатов исследования

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения STATISTICA 12.0, Stata/MP 13.0 for Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США). Для описания количественных переменных использовались среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (для параметрических данных) или медиана (Me) и интерквартильный размах [IQR] (для непараметрических данных). С целью оценки нормальности распределения применялся тест Колмогорова-Смирнова, Skewness тест. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Мана-Уитни (для непараметрических данных) и t-тест Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения достоверности различий качественных показателей использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проведен с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, последний рассчитывался при

переменных, имеющих ненормальное распределение. Для сравнения относительных показателей в зависимых совокупностях применялся тест МакНемара. Для сравнения абсолютных показателей в зависимых совокупностях при ненормальном распределении использовался критерий Уилкоксона (Wilcoxon), при нормальном распределении – критерий Стьюдента (t-test). Все переменные, для которых продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки диагностической эффективности и влияния показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе соотношения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения. Балл отсечения был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Пороговые значения для ИЛ-1 β устанавливались на основе ROC-анализа (AUC) с выбором балла отсечения при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Анализ выживаемости проводили с помощью Log Rank теста методом построения кривых Каплана-Мейера, а факторы риска смерти рассчитывали методом регрессии Кокса. На основании показателей выживаемости по каждому исследованию построены графические изображения – кривые выживаемости. Во всех видах анализа статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнения МкБИ и ПЦР-исследований образцов цельной венозной крови у пациентов с ИЭ

У 154 пациентов при проведении МкБИ и ПЦР-исследований крови выявить возбудителя любым из применяемых лабораторных исследований удалось у 117 (76,0%) обследованных. Из них при МкБИ крови у 92 (78,6%), при ПЦР-исследовании – у 76 (65,0%). Всего было выявлено 140 возбудителей в крови любым из двух исследований. Преобладающими возбудителями являлись *S. aureus*, *Enterococcus sp.* (Рисунок 5). При этом обращало внимание достоверное преобладание *CoNS* при МкБИ крови ($\chi^2 = 8,57$, $p = 0,004$).

Совпадение между исследованиями имелось у 43 пациентов, дискордантные результаты получены у 8 пациентов. Впервые при ПЦР-исследовании возбудитель выявлен у 25 пациентов. Помимо традиционных патогенов ПЦР-исследование крови выявило ДНК *Bartonella sp.* ($n=3$). Контаминации не было отмечено ни в одном случае.

У 15 пациентов при МкБИ крови определены комменсалы кожных покровов, не подтвержденные в 10/15 (66,7%) случаев при ПЦР-исследовании и отнесенные к контаминации.

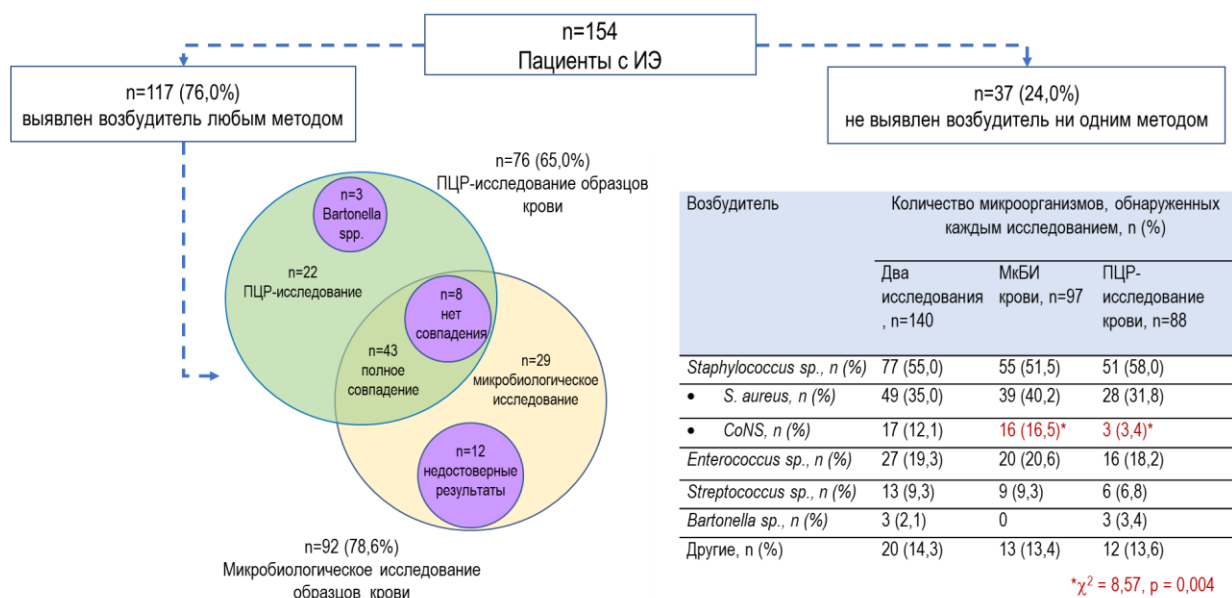


Рисунок 5 – Результаты сравнения МкБИ и ПЦР-исследований образцов цельной венозной крови у пациентов с ИЭ

Аналогичные результаты показаны еще у 6 пациентов при выявлении *K. pneumoniae* (n=4), *Acinetobacter sp.* (n=2), относящихся к внутрибольничной флоре, наличие которых подтверждено только у 2 пациентов при ПЦР-исследовании. Также у одного пациента методом ПЦР не подтвержден однократно определенный при МкБИ крови *Ent. faecalis*, у одного пациента выявлены ошибки фенотипирования при МкБИ. Таким образом 69,6% (n=16) недостоверных результатов МкБИ не подтверждены при ПЦР-исследовании и отнесены к контаминации (Таблица 3).

Таблица 3 – Диагностическое преимущество ПЦР-исследования образцов крови при недостоверных результатах МкБИ крови

№	МкБИ крови	ПЦР-исследование крови	Интерпретация
1-3	<i>CoNS</i> (n=3)	<i>CoNS</i> (n=3)	Подтвержден
4	<i>E. coli</i> , <i>Ent. faecalis</i> , <i>CoNS</i>	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus sp.</i> , <i>Staphylococcus sp.</i>	Подтвержден
5-11	<i>CoNS</i> (n=7)	Отрицательно (n=7)	Не подтвержден
12-14	<i>CoNS</i> (n=3)	<i>S. aureus</i> (n=3)	Выявлен типичный для ИЭ возбудитель методом ПЦР
15	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>A. baumannii</i>	Подтвержден
16	<i>Acinetobacter sp.</i>	Отрицательно	Не подтвержден
17	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Подтвержден
18-20	<i>K. pneumoniae</i> (n=3)	Отрицательно (n=3)	Не подтвержден
21	<i>Ent. faecalis</i> 1/3 проб	Отрицательно	Не подтвержден
22	<i>G. haemolysans</i>	<i>Str. constellatus</i>	Выявлен типичный для ИЭ возбудитель методом ПЦР

Таким образом диагностическое преимущество ПЦР-исследования крови составило 30,5% (выявление контаминации (n=16), уточнение неуверительных результатов МкБИ (n=6), впервые выявленный патоген (n=25)). Отрицательный вклад 18,8% – негативный результат при ранее известном патогене (n=29). ПЦР-исследование увеличило частоту определения истинного возбудителя при МкБИ с 46,8% до 65,6%.

Результаты сравнения МкБИ и ПЦР-исследований образцов цельной венозной крови, дополненных МкБИ тканей резецированных клапанов у пациентов с ИЭ

В группу пациентов с дополнительным МкБИ тканей резецированных клапанов и комплексным этиологическим исследованием в крови (МкБИ и ПЦР-исследование) включено 82 пациента (Рисунок 6).

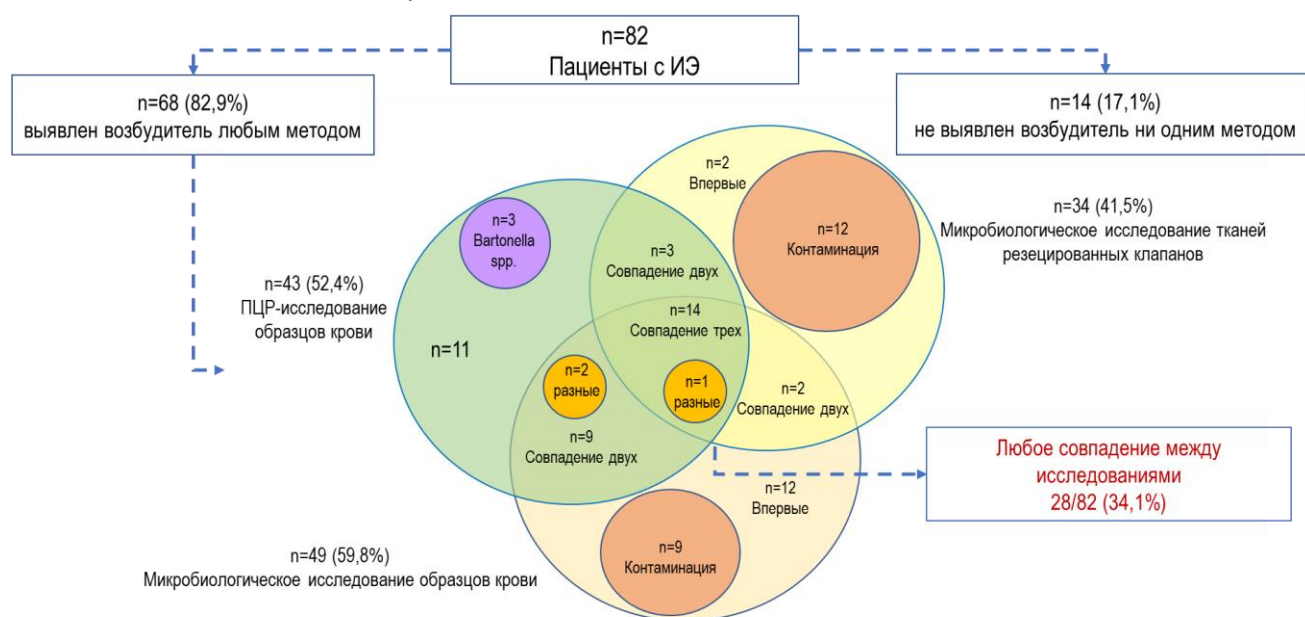


Рисунок 6 – Результаты сравнения МкБИ крови/тканей и ПЦР-исследований крови

Среди обследованных выявить возбудителя ИЭ любым из применяемых лабораторных исследований удалось у 68 (82,9%) пациентов, из которых при МкБИ крови возбудитель определен у 49 (59,8%), при ПЦР-исследовании образцов крови – у 43 (52,4%), при МкБИ тканей клапанов – у 34 (41,5%). Любое совпадение между исследованиями имелось у 28 (34,1%) пациентов.

Среди 34 положительных результатов МкБИ тканей клапанов совпадение с результатами исследования образцов крови имелось только у 19 пациентов, дискордантные данные получены у 13 пациентов, впервые возбудитель выявлен при МкБИ клапана только у 2 пациентов (Рисунок 7). Возбудители, признанные контаминацией имелись у 12 пациентов, представленные *CoNS* (n=5), *K. pneumoniae* и *E. coli* (n=6), *Candida albicans*. Представителей рода *Streptococcus sp.* не выявлено при МкБИ тканей клапанов ни в одном случае.

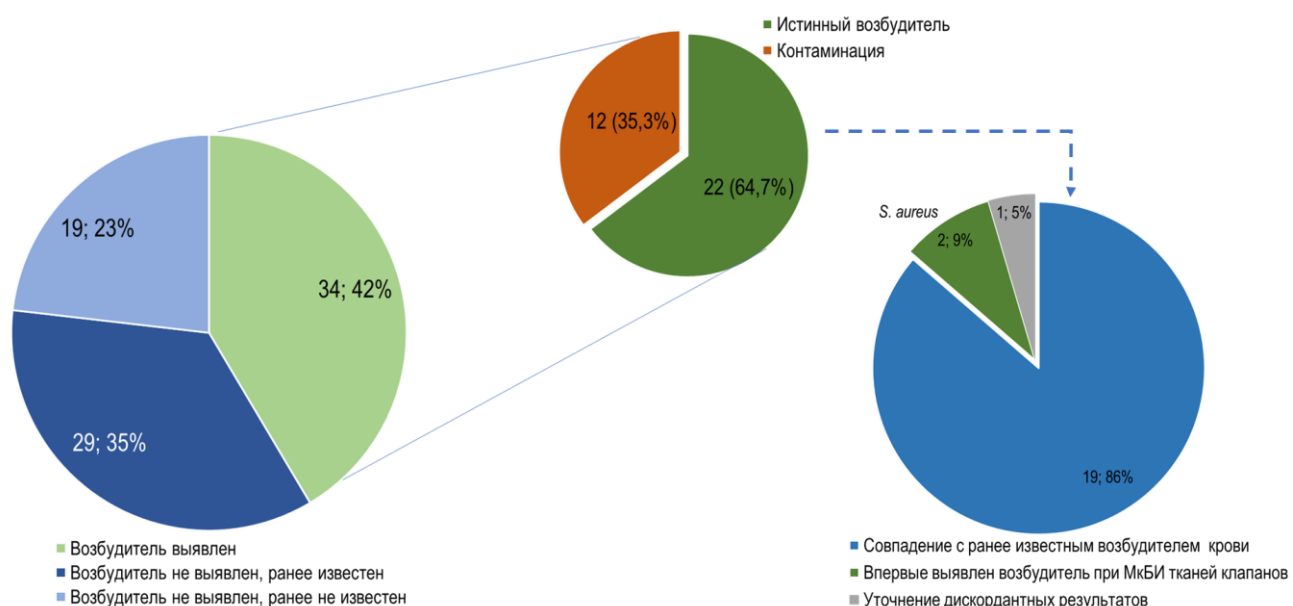


Рисунок 7 – Диагностическая ценность МкБИ клапанов у пациентов с МкБИ крови и/или ПЦР-исследованием крови

Таким образом положительный вклад МкБИ тканей клапанов составил 3,7% (уточнение дискордантных результатов (n=1), впервые выявленный патоген (n=2)), отрицательный – 73,2 % (негативный результат при ранее известном патогене (n=29), контаминация (n=12) и отрицательный результат (n=19)).

Результаты сравнения МкБИ и ПЦР-исследований образцов цельной венозной крови и тканей резецированных клапанов

Изучение результатов 4 исследований МкБИ и молекулярно-биологического исследований цельной венозной крови и тканей резецированных клапанов выполнено у 62 пациентов, из них выявить возбудителя ИЭ любым из применяемых исследований удалось у 53 (85,5%): при МкБИ крови возбудитель определен у 34 (54,8%), при ПЦР-исследовании крови – у 30 (48,4%), при МкБИ тканей клапанов – у 24 (37,8%), при ПЦР-исследовании тканей клапанов – у 49 (79,0%). Любое совпадение между исследованиями имелось у 37 (59,7%) пациентов.

Положительные результаты ПЦР-исследования тканей клапанов получены у 49 (79,0%) обследованных, из которых у 37 пациентов имелось совпадение хотя бы с одним из исследований, у 2 – получены дискордантные результаты, впервые возбудитель определен у 9 и в 1 случае – имела место контаминация (Рисунок 8). При ПЦР-исследовании тканей клапанов помимо традиционных возбудителей, впервые выявлены 3 случая *Bartonella sp.*

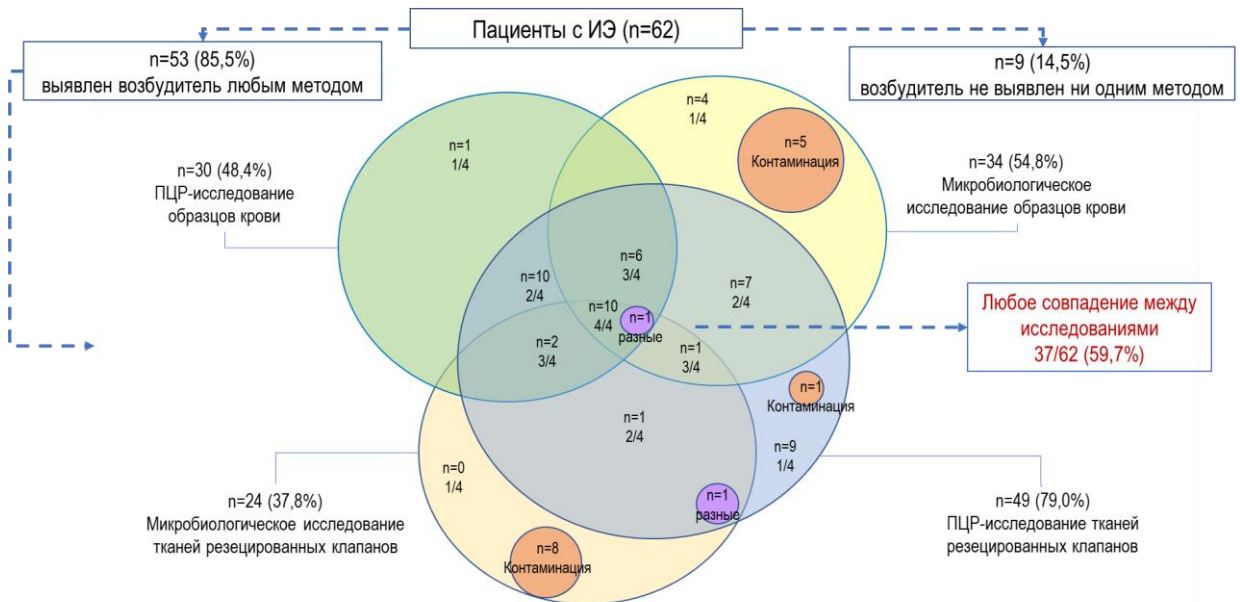


Рисунок 8 – Сравнение результатов МкБИ и ПЦР-исследований крови и клапанов

Таким образом диагностическое преимущество ПЦР-исследования тканей клапанов показано при ИЭ с неизвестным возбудителем у 12 пациентов (впервые выявленным патоген и определение контаминации). В случае с установленным возбудителем при МкБИ – у 37 пациентов (выявление контаминации, объединение и подтверждение ранее известных результатов) (Рисунок 9).

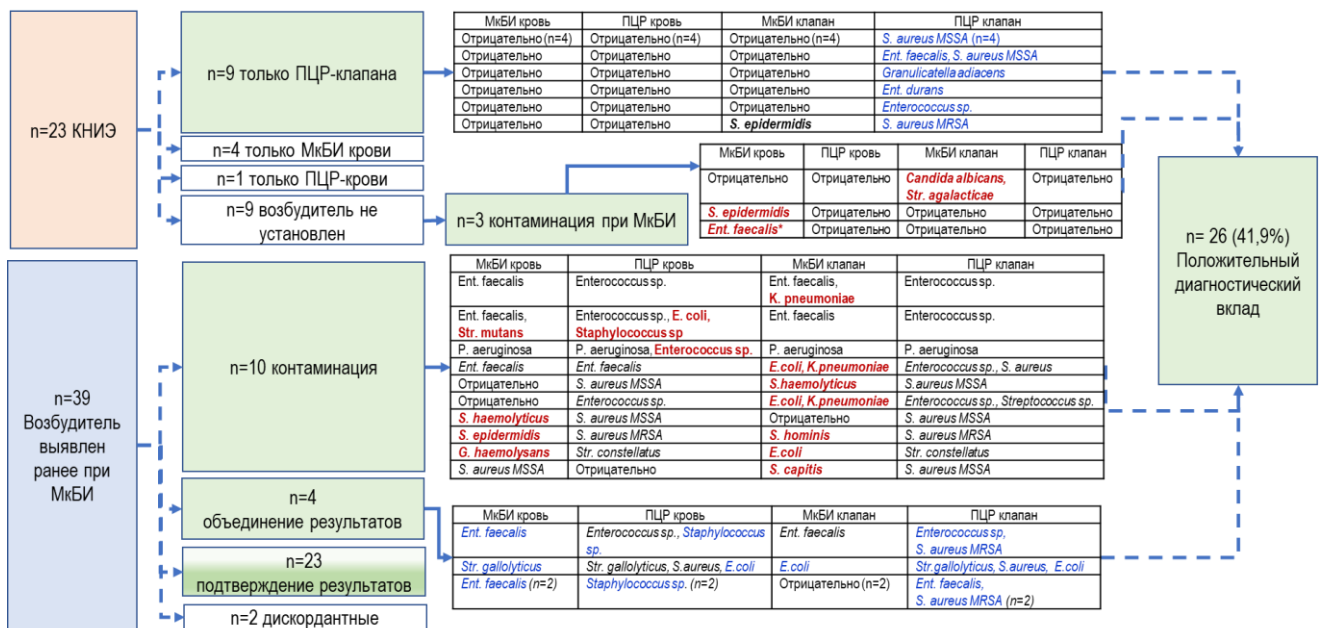


Рисунок 9 – Диагностическое преимущество ПЦР-исследования клапанов при ИЭ

Суммарный положительный вклад ПЦР-исследования тканей клапанов составил 41,9%. ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов увеличило частоту определения истинного возбудителя с 38,7 до 74,2%.

Анализ 2 сравниваемых методов МкБИ и ПЦР-исследования независимо от вида биологического материала показал схожий этиологический спектр, однако ПЦР-

исследование увеличило частоту выявления типичных возбудителей ИЭ (*S.aureus* 42 → 54, *Enterococcus sp.* 17 → 19 и *Streptococcus sp.* 7 → 9), впервые выявило редких патогенов (*Bartonella sp.* n=3) и уменьшило частоту CoNS 16 → 7, *K. pneumoniae* и *E. coli* 7 → 3. Суммарный положительный вклад ПЦР-исследования составил 68,8%. Новая информация о возбудителе получена у 49/154 (31,8%) пациентов, что позволило провести деэскалацию АБТ у 22,0 % пациентов и предотвратить назначение избыточной терапии у 9,8 % пациентов.

Разработка критериев определения истинного возбудителя по результатам комплексного этиологического обследования

На основании полученных результатов сравнения МкБИ и ПЦР-исследования крови разработаны критерии определения истинного возбудителя, включающие 4 критерия подтверждения и 4 критерия исключения, апробированные на изучаемой популяции пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Критерии определения истинного возбудителя в крови при МкБИ и ПЦР-исследовании (собственная модификация критериев Shrestha N.K. (2015 г.))

Критерии подтвержденного (истинного) возбудителя	
КП 1.1	Один и тот же возбудитель определен в крови при МкБИ и ПЦР-исследовании
КП 1.2	Возбудитель, выявленный в крови только при МкБИ более, чем в одном образце, согласующийся с клиническими данными, соответствующими вызванному этим микроорганизмом ИЭ
КП 1.3	Возбудитель, определенный в крови только при МкБИ и только в одном образце в случае, если выявленный патоген типичен для ИЭ и клинические данные согласуются с ИЭ, вызванным этим микроорганизмом
КП 1.4	Возбудитель, выявленный в крови только при ПЦР-исследовании в клинически значимой концентрации, согласующийся с клиническими данными, соответствующими вызванному этим микроорганизмом ИЭ
Критерии исключенного возбудителя	
КИ 1.1	Возбудитель из группы <i>CoNS</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> или <i>Bacillus sp.</i> , определенный в крови только в одном образце при МкБИ, не выявленный при ПЦР-исследовании и не соответствующий клинической картине
КИ 1.2	Возбудитель из группы <i>CoNS</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> или <i>Bacillus sp.</i> , выявленный в крови только при МкБИ, при этом при ПЦР-исследовании выявлен другой возбудитель в клинически значимой концентрации, типичный для ИЭ
КИ 1.3	Возбудитель из группы <i>CoNS</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> или <i>Bacillus sp.</i> , выявленный в крови при ПЦР-исследовании, при этом при МкБИ определен другой возбудитель, типичный для ИЭ и согласующийся с клинической картиной
КИ 1.4	Определение любого патогена в крови при любом исследовании (МкБИ или ПЦР-исследование), который не согласуется с клинической картиной ИЭ и результатами других этиологических исследований

Также были разработаны критерии определения истинного возбудителя на основании результатов сравнения МкБИ крови/тканей клапанов и ПЦР-исследования крови/тканей клапанов, включающие 5 критериев подтверждения и 4 критерия исключения, также апробированные на изучаемой популяции (Таблица 5).

Таблица 5 – Критерии определения истинного возбудителя в крови и тканях клапанов при МкБИ и ПЦР-исследовании (собственная модификация критериев Shrestha N. K. (2015 г.))

Критерии подтвержденного (истинного) возбудителя	
КП 2.1	Один и тот же возбудитель определен в образцах крови и тканях клапанов при МкБИ и ПЦР-исследований
КП 2.2	Один и тот же возбудитель определен по результатам трех из четырех исследований (МкБИ и/или ПЦР-исследование образцов крови и/или тканей клапанов)
КП 2.3	Один и тот же возбудитель определен по результатам двух из четырех исследований (МкБИ и/или ПЦР-исследование образцов крови и/или тканей клапанов), согласующийся с клинической картиной ИЭ, соответствующей идентифицированному микроорганизму
КП 2.4	Возбудитель, определенный по результатам только одного из четырех исследований: в более, чем одном образце крови при МкБИ, или при МкБИ тканей клапана, или при ПЦР-исследовании крови/тканей клапанов, согласующийся с патогистологическими параметрами, клинической и хирургической картиной, соответствующими вызванному этим микроорганизмом ИЭ
КП 2.5	Возбудитель, определенный однократно по результатам одного из четырех исследований (МкБИ или ПЦР-исследование образцов крови или тканей клапанов), типичный для ИЭ, согласующийся с патогистологическими параметрами, клинической и хирургической картиной, соответствующими вызванному этим микроорганизмом ИЭ
Критерии исключенного возбудителя	
КИ 2.1	Возбудитель из группы <i>CoNS</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> или <i>Bacillus sp.</i> , определенный только при МкБИ образцов крови или тканей клапана, при этом этот же патоген не выявлен при ПЦР-исследовании образцов крови и/или тканей клапанов или другими МкБИ образцов крови или клапана, и не соответствующий клинической картине
КИ 2.2	Возбудитель из группы <i>CoNS</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> или <i>Bacillus sp.</i> , определенный только при МкБИ в образцах крови/тканях клапанов, при одновременном выявлении типичного для ИЭ возбудителя методом ПЦР в образцах крови и/или тканях клапанов или другими МкБИ в образцах крови/тканях клапанов
КИ 2.3	Возбудитель из группы <i>CoNS</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> или <i>Bacillus sp.</i> , определенный при ПЦР-исследовании образцов крови или тканей клапанов, при одновременном определении типичного возбудителя ИЭ при МкБИ образцов крови и/или тканей клапанов
КИ 2.4	Определение любого патогена при любом исследовании (МкБИ или ПЦР-исследование образцов крови или тканей клапанов), не согласующегося с клинической и хирургической картиной ИЭ, патогистологическими параметрами и другими этиологическими данными

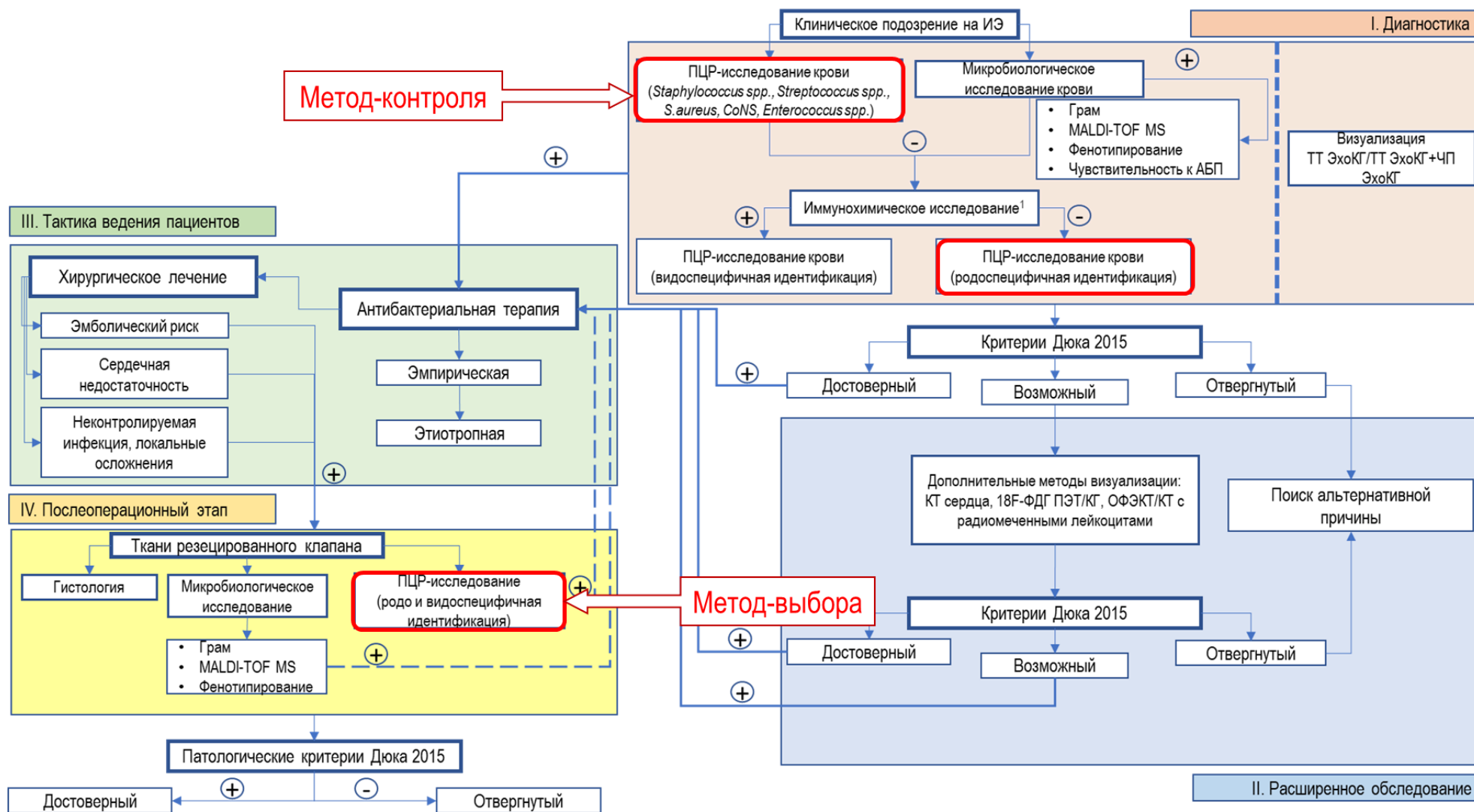


Рисунок 10 – Модернизация алгоритма этиологической диагностики по результатам комплексного этиологического обследования с применением микробиологического исследования крови/тканей резецированных клапанов и ПЦР-исследования крови/тканей резецированных клапанов

Полученные данные позволили провести модернизацию алгоритма этиологической диагностики ИЭ с включением раннего проведения ПЦР-исследования крови на узкий спектр патогенов (стафилококки, стрептококки, энтерококки, *CoNS*) параллельно с первичным МкБИ в качестве метода-контроля, далее при необходимости проведение ПЦР-исследования по стандартному алгоритму. В случае исследования тканей резецированных клапанов целесообразно обязательное ПЦР-исследование тканей резецированных клапанов в качестве метода-выбора (Рисунок 10).

Оценка клинической информативности диагностических исследований

Наилучшие показатели клинической информативности в общей группе пациентов были получены для ПЦР-исследования клапанов, у пациентов, употребляющих инъекционные наркотики – для МкБИ крови, у пациентов с нозокомиальным ИЭ – для МкБИ и ПЦР-исследования крови, для оперированных пациентов – ПЦР-исследование клапана, у пациентов старше 75 лет – МкБИ и ПЦР-исследование крови и для пациентов с ИЭ ПК и ВСУ – ПЦР-исследования крови (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки клинической информативности диагностических исследований

Исследование	Общая группа пациентов с ИЭ																	
	ИП	ЛП	ЛО	ИО	SE	SP	PPV	NPV	LR+	LR-	ACC	DOR	J	NND	PSI	APREW	TPREV	Всего
ПЦР клапан	48	1	4	9	0,92	0,90	0,98	0,69	9,23	0,09	0,92	108,00	0,82	1,21	0,67	0,79	0,84	62
Пациенты, употребляющие инъекционные наркотики																		
МкБИ кровь	52	2	13	21	0,80	0,91	0,96	0,62	9,20	0,22	0,83	42,00	0,71	1,40	0,58	0,61	0,74	88
Пациенты с нозокомиальным ИЭ																		
МкБИ кровь	39	3	5	20	0,89	0,87	0,93	0,80	6,80	0,13	0,88	52,00	0,76	1,32	0,73	0,63	0,66	67
ПЦР кровь	15	0	5	8	0,75	1,00	1,00	0,62		0,25	0,82		0,75	1,33	0,62	0,54	0,71	28
Пациенты с оперированным ИЭ																		
ПЦР клапан	37	1	4	8	0,90	0,89	0,97	0,67	8,12	0,11	0,90	74,00	0,79	1,26	0,64	0,76	0,82	50
ИЭ у пациентов старше 75 лет																		
МкБИ кровь	26	2	9	20	0,74	0,91	0,93	0,69	8,17	0,28	0,81	28,89	0,65	1,53	0,62	0,49	0,61	57
ПЦР кровь	11	0	4	5	0,73	1,00	1,00	0,56		0,27	0,80		0,73	1,36	0,56	0,55	0,75	20
ИЭ у пациентов с ИЭ протеза клапана и/или внутрисердечного устройства																		
ПЦР кровь	15	0	2	6	0,88	1,00	1,00	0,75		0,12	0,91		0,88	1,13	0,75	0,65	0,74	23

Примечание – ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ЛО – ложноотрицательные, ИО – истинно отрицательные результаты, SE – чувствительность, SP – специфичность, PPV – предсказательная ценность положительного результата (ППЦ), NPV – предсказательная ценность отрицательного результата (ОПЦ), LR+ – отношение правдоподобия положительного результата теста, LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата теста, ACC – диагностическая эффективность теста или точность, DOR – диагностическое отношение шансов, J – индекс Юдена, NND – число пациентов, необходимое для получения достоверного результата, PSI – сводный прогнозный индекс, APREW – кажущаяся частота положительного результата среди пациентов, участвующих в исследовании, TPREV – истинная частота положительного результата среди пациентов, участвующих в исследовании.

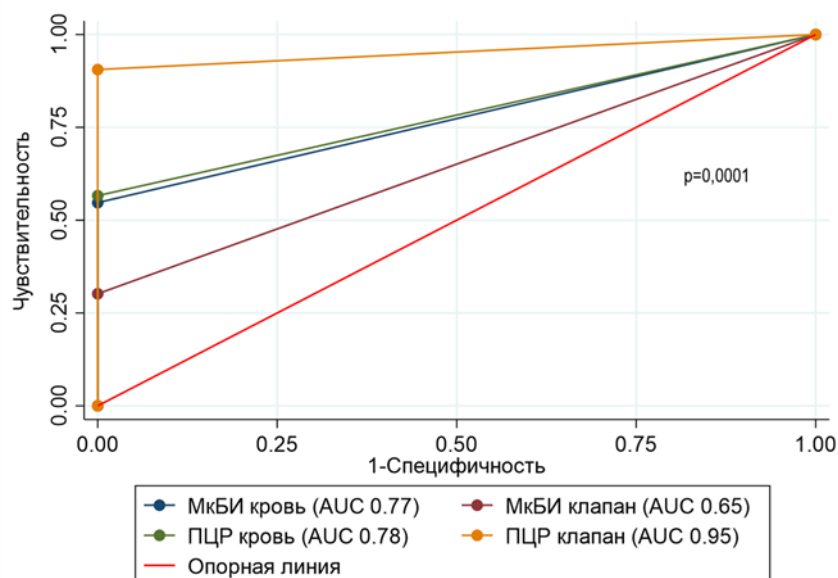


Рисунок 11 – ROC-анализ диагностической эффективности этиологических методов диагностики (микробиологическое исследование крови/тканей клапанов, ПЦР-исследование крови/тканей клапанов)

По результатам ROC-анализа диагностической эффективности этиологических методов диагностики наилучшими характеристиками обладало ПЦР-исследование тканей клапанов (площадь под кривой (AUC 0,95, $p < 0,001$), сопоставимо высокими – МкБИ и ПЦР-исследование крови (AUC 0,77 и 0,78, $p < 0,001$, соответственно) и наихудшими – МкБИ клапана (AUC 0,65, $p < 0,001$) (Рисунок 11).

Изучение особенности этиологического спектра возбудителей ИЭ в разных группах

При изучении особенностей этиологического спектра выявленных возбудителей, было показано, что в целом распределение возбудителей по группам было сопоставимым, преобладали представители стафилококков, реже встречались энтерококки и стрептококки (Рисунок 12).

	Общая группа	ИЭ ЛУИН	Нозокомиальный ИЭ	Оперированный ИЭ	ИЭ у пациентов старше 75 лет	ИЭ ПК/ИЭ ВСУ	Умершие в стационаре
Гр+	62,6%	73,9%	61,2%	66,3%	56,1%	53,8%	65,1%
<i>Staphylococcus sp.</i>	41,7%	69,3%	40,3%	46,7%	26,3%	26,9%	41,3%
<i>S. aureus</i>	31,6%	63,6%	23,9%	34,8%	15,8%	19,2%	33,0%
CoNS	7,8%	3,4%	14,9%	5,4%	8,8%	5,8%	7,3%
<i>Enterococcus sp.</i>	18,8%	5,7%	25,4%	18,5%	22,8%	28,8%	23,9%
<i>Streptococcus sp.</i>	6,4%	2,3%	1,5%	8,7%	7,0%	1,9%	5,5%
Гр-	7,8%	0,0%	8,9%	1,1%	10,5%	13,5%	18,3%
Грибы	0,3%	1,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<i>Bartonella sp.</i>	0,9%	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	0,9%
Несколько возбудителей	8,9%	2,3%	11,9%	9,8%	8,8%	11,5%	16,5%
Возбудитель не выявлен	31,9%	25,0%	34,3%	29,3%	38,6%	38,5%	24,8%

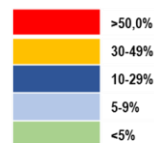


Рисунок 12 – Этиологический спектр возбудителей ИЭ в разных группах

В группе наркоманов отмечена самая высокая частота ИЭ, ассоциированного со *S. aureus*. Нозокомиальный ИЭ чаще других был связан с *CoNS*. Энтерококковый ИЭ редко

встречался только у наркоманов. Грам- возбудители преобладали у тяжелых категорий пациентов. *Bartonella sp.* выявлена только у оперированных пациентов. ИЭ с неустановленной этиологией чаще встречался при нозкомиальном ИЭ, у пациентов старше 75 лет и при ИЭ ПК/ВСУ (Рисунок 12).

Пациенты с установленной и неустановленной этиологией ИЭ не отличались по полу и возрасту. Пациенты с невыявленным возбудителем имели более частое поражение аортального клапана, стертую клинико-лабораторную картину ИЭ и меньшие размеры вегетаций. Пациенты с установленным возбудителем отличались большей частотой осложнений ИЭ, потребностью в оперативных вмешательствах и госпитальной летальностью (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение пациентов с установленной/неустановленной этиологией ИЭ

Параметр	Возбудитель ИЭ + n=110, 31,9%	Возбудитель ИЭ – n=235, 68,1%
Пол (м), n (%)	74 (67,3)	151(64,3)
Возраст, годы, Me [IQR]	58,5 (41-73)	55 (36-69)
ССЗ в анамнезе, n (%)	80 (72,7)	165 (70,2)
Сроки диагностики ИЭ, дни, Me [IQR]	22,5 (9-44)*	32 (4-54)*
Аортальный клапан, n (%)	47 (42,7)*	70 (29,8)*
Хрипы в легких	53 (48,2)*	153 (65,1)*
Спленомегалия, n (%)	41 (37,3)*	118 (50,2)*
Симптом Лукина, n (%)	3 (2,7)*	26 (11,1)*
Анемия, n (%)	73 (66,4)*	182 (77,4)*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me [IQR]	10,3 [7,5-13,8]*	12,8 [8,9-18,5]*
С-РБ, мг/л, Me [IQR]	101,4 [41,0-163,2]*	118 [63,7-202,3]*
Вегетации 6-9 мм, n (%)	35 (31,8)*	40 (17,0)*
Вегетации ≥ 30 мм, n (%)	1 (0,9)*	13 (5,5)*
Суммарные эмболические события, n (%)	39 (35,5)*	141 (60,0)*
Неконтролируемая инфекция, n (%)	41 (37,3)*	140 (59,6)*
Теоретические показания к операции/выполнено, n (%)	58 (52,7)*/27 (46,6)	181 (77,0)*/65 (35,9)
Госпитальная летальность, n (%)	27 (24,5)*	82 (34,9)*

Примечание – *p < 0,05 – значимость различий между группами

Изучение структуры осложнений в краткосрочном и отдаленном периоде у пациентов с ИЭ

Осложненное течение ИЭ часто отмечалось как при поступлении, так и на фоне лечения. При поступлении преобладало развитие сердечной недостаточности, ОПП и ЭС. В динамике частота сердечной недостаточности и ЭС снижалась в два раза, увеличивалось количество ОПП, неконтролируемого течения инфекции и развития внутрисердечных осложнений (Таблица 8).

Таблица 8 – Структура осложнений ИЭ при поступлении и в динамике

Параметр	n (%)
Суммарное количество пациентов с осложнениями ИЭ	330 (95,7)
События при поступлении в стационар	
Сердечная недостаточность	269 (78,0)
Острое повреждение почек	85 (24,6)
Гнойные осложнения	36 (10,4)
Септический шок	19 (5,5)
Эмболические события	156 (45,2)
Всего пациентов с осложнениями	316 (91,6)
События на фоне лечения	
Острое повреждение почек	224 (64,9)
Неконтролируемая инфекция	181 (52,5)
Сердечная недостаточность	124 (36,0)
Внутрисердечные осложнения	100 (29,0)
Эмболические события	100 (29,0)
Всего пациентов с осложнениями	258 (74,8)

Ведущими причинами летального исхода являлись инфекционные осложнения и сердечная недостаточность. При анализе структуры в зависимости от длительности наблюдения выявлено, что в ближайшие 3 года ведущей причиной оставался ИЭ, но увеличивалась доля сердечной недостаточности. В отдаленных периодах – отмечался значительный прирост частоты сердечной недостаточности и других не сердечных причин (Рисунок 13).

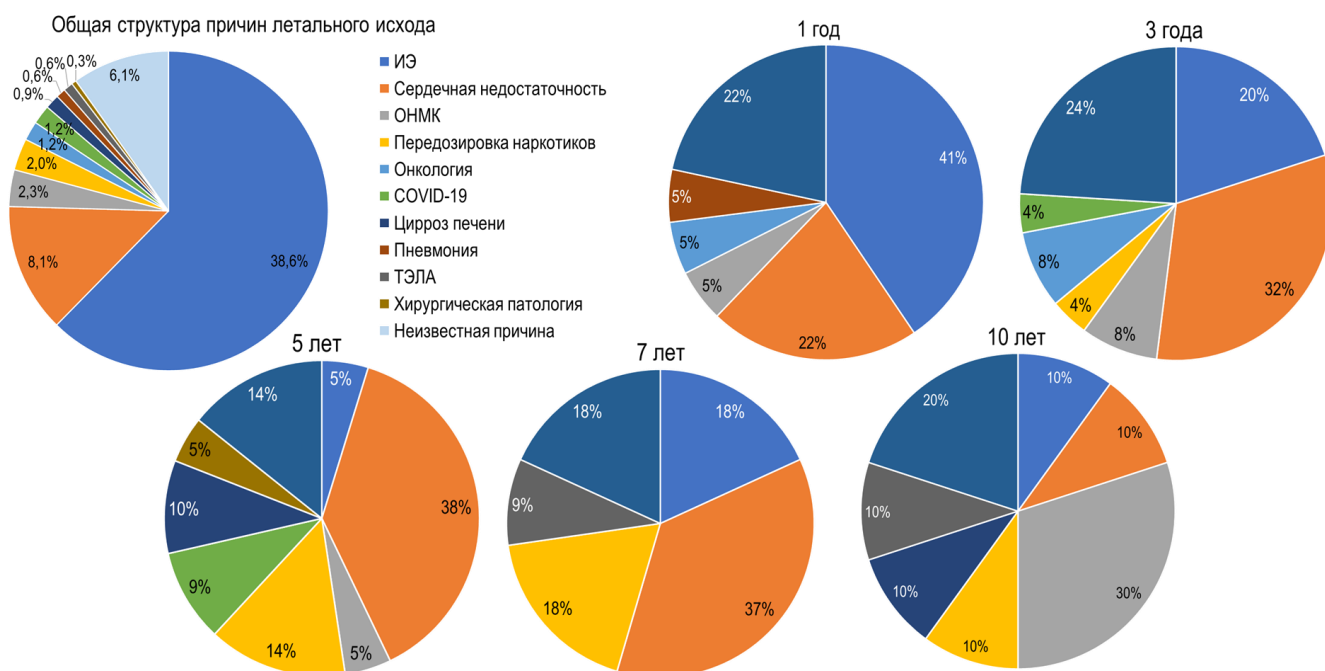


Рисунок 13 – Структура причин летального исхода в разные контрольные периоды

Исследование прогностической ценности иммуновоспалительных индексов и НВЛ у пациентов с ИЭ

Медиана уровня НЛИ составила 6,6 [3,6-11,1], со снижением в динамике в 3 раза 2,7 [2,2-7,1], $p < 0,05$. Во всех анализируемых подгруппах пациентов с ИЭ в динамике отмечено снижение НЛИ, за исключением нозокомиального ИЭ, ИЭ ПК/ВСУ, где показатель не изменился, и умерших – где отмечался прирост НЛИ. Медианы уровней НВЛ при поступлении и в динамике были сопоставимы – 4,95 [2,4-7,7] и 4,6 [2,3-11,6], $p > 0,05$, соответственно. Прирост НВЛ на фоне лечения отмечен только при нозокомиальном ИЭ, у лиц пожилого возраста и с госпитальной летальностью (Рисунок 14).

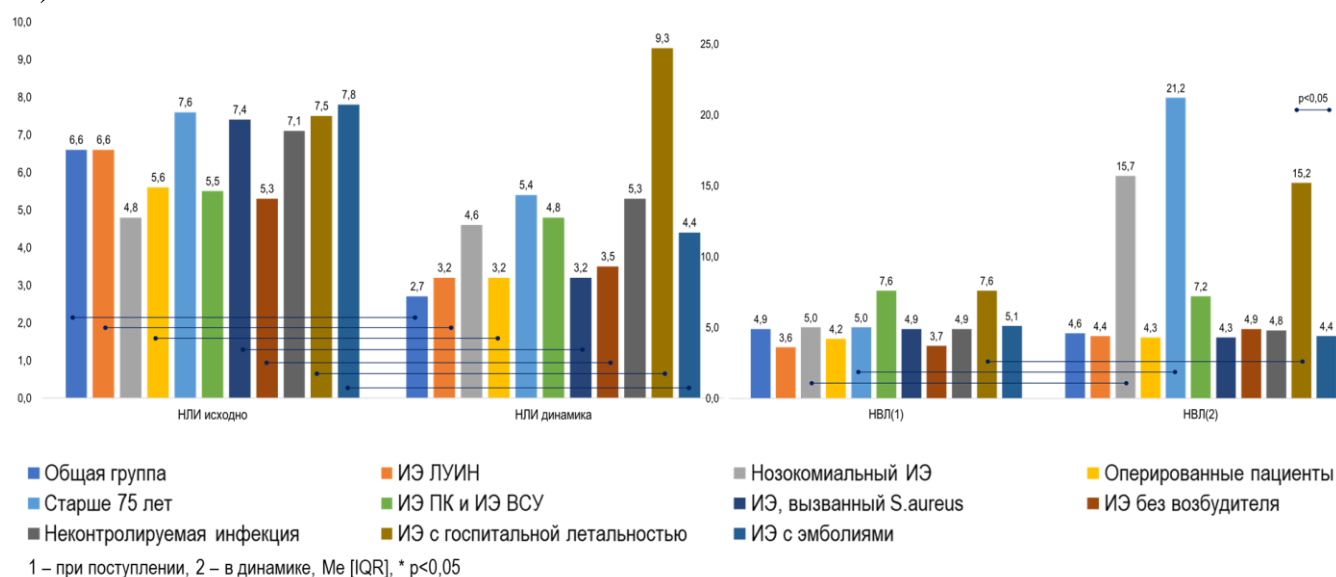


Рисунок 14 – Значения индекса нейтрофил/лимфоцит и уровней нейтрофильных внеклеточных ловушек в общей группе и в подгруппах пациентов с ИЭ

Медианы значений ТЛИ при поступлении и в динамике были сопоставимы – 135,8 [82,9-223,2] и 143,2 [91,5-226,2], $p > 0,05$, соответственно. Аналогичные результаты получены для СИВИ – 868,8 [430,4-1785,7] и 899,6 [462,0-1419,4], $p > 0,05$, соответственно. Достоверных различий по уровню ТЛИ и СИВИ в общей группе и подгруппах исходно и на фоне лечения получено не было, что вероятно связано в двамя одновременно протекающими процессами – снижение уровня лейкоцитов и восстановление уровня тромбоцитов.

Методом пошагового логистического регрессионного анализа помимо известных независимых предикторов *эмболических событий* у пациентов с ИЭ определено, что НЛИ 4 квартиля также предсказывает ЭС [ОШ 1,87 (95% ДИ 1,04-3,33), $p = 0,035$] (Таблица 9). На изучаемой популяции пациентов с ИЭ апробировано ранее определенное пороговое значение $\text{НЛИ} \geq 3,05$ [Meshaal M. S. и др., 2019] и подтверждена его независимая

прогностическая ценность в отношении развития ЭС как при поступлении [ОШ 2,59 (95% ДИ 1,25-5,34), $p=0,01$], так и в динамике [ОШ 2,41 (95% ДИ 1,36-4,27), $p=0,003$].

Таблица 9 – Независимые предикторы развития эмболических событий при ИЭ

Показатель	ОШ	z	95% ДИ	p
Поражение трикуспидального клапана	4,49	3,40	1,88-10,68	0,001
Развитие ОПП	2,95	3,79	1,69-5,17	<0,001
Неконтролируемое течение инфекции	2,58	3,56	1,53-4,35	<0,001
ИЭ у лиц, употребляющих наркотики	2,56	2,30	1,15-5,70	0,021
Грам+ возбудители	1,95	2,57	1,17-3,24	0,01
НЛИ $\geq 7,2$ (динамика, кватиль 4)	1,87	2,11	1,05-3,33	0,035

Методом пошагового логистического регрессионного анализа определены независимые предикторы *неконтролируемого течения инфекции* у пациентов с ИЭ, в том числе высокие значения НЛИ (динамика) [ОШ 1,09 (95% ДИ 1,03-1,17), $p=0,006$]. (Таблица 10).

Таблица 10 – Независимые предикторы неконтролируемого течения инфекции

Показатель	ОШ	z	95% ДИ	p
COVID-19 (коинфекция)	5,17	3,87	2,25-11,88	<0,001
Развитие ОПП	2,11	2,41	1,15-3,88	0,016
Грам+ возбудитель	2,06	2,49	1,17-3,65	0,013
Повышение НЛИ (динамика)	1,09	2,74	1,03-1,17	0,006
Повышение С-РБ (динамика)	1,01	3,39	1,00-1,01	0,001

На основе соотнесения маргинальных вероятностей определено пороговое значение для НЛИ $\geq 1,1$ (динамика), являющееся независимым предиктором неконтролируемого течения инфекции в стационаре [ОШ 4,8 (95% ДИ 1,17-19,59), $p=0,029$] (Рисунок 15).

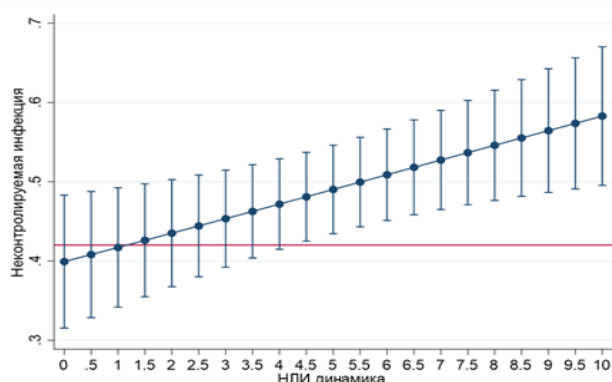


Рисунок 15 – Пороговое значения для НЛИ (динамика) в качестве предиктора неконтролируемого течения инфекции (балл отсечения 0,42)

Методом пошагового логистического регрессионного анализа изучены предикторы *госпитальной летальности*. Высокие значения НЛИ (динамика) являлись независимыми предикторами летального исхода в стационаре [ОШ 1,07 (95% ДИ 1,01-1,13), $p = 0,018$] (Таблица 11).

Таблица 11– Независимые предикторы летального исхода в стационаре при ИЭ (НЛИ динамика) (n=345)

Показатель	ОШ	z	95% ДИ	p
Неконтролируемая инфекция	36,51	3,42	4,63–287,79	0,001
Невыполненная операция по показаниям	5,20	3,86	2,25–12,01	<0,001
Развитие ОПП	3,66	2,44	1,29–10,38	0,015
НЛИ (динамика)	1,07	2,36	1,01–1,13	0,018
Возраст, годы	1,04	3,02	1,01–1,06	0,003

Пороговое значение для НЛИ (динамика) как предиктора развития летального исхода в стационаре установлено на основе соотнесения маргинальных вероятностей (балл отсечения 0,47) (Рисунок 16). Значения расчетного индекса НЛИ ≥ 20 (динамика) являлись независимым предиктором летального исхода в стационаре [ОШ 9,5 (95% ДИ 1,83-49,37), $p=0,007$].

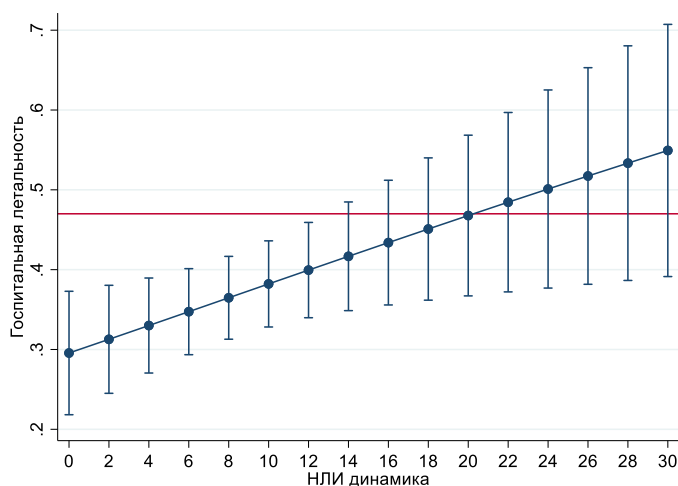


Рисунок 16 – Определение порогового значения для НЛИ (динамика) в качестве предиктора госпитальной летальности (балл отсечения 0,47)

Методом пошагового логистического регрессионного анализа определено, что низкие значения ТЛИ $\leq 82,8$ при поступлении и $\leq 91,4$ в динамике являлись независимыми предикторами летального исхода в стационаре [ОШ 3,5 (95% ДИ 1,4-9,1), $p=0,01$] и [ОШ 3,5 (95% ДИ 1,4-9,1), $p=0,01$], соответственно.

В общей группе пациентов с ИЭ апробированы ранее определенные пороговые значения СИВИ $\geq 2314,0$ [Agus H.Z. и др., 2020]. В многофакторной модели прогнозирования риска смерти в стационаре, включающей неконтролируемое течение инфекции, непроведение кардио-хирургического лечения, развитие сердечной недостаточности, ОПП, ХБП, ЭС, СД, возраст пациентов, показано, что СИВИ $\geq 2314,0$ при поступлении и в динамике являются независимыми предикторами летального исхода [ОШ 5,86 (95% ДИ 1,98-17,28), $p=0,001$] и [ОШ 2,78 (95% ДИ 1,22-6,29), $p=0,015$], соответственно.

Методом пошагового логистического регрессионного определено, что высокие значения НВЛ в динамике являлись независимыми предикторами госпитальной летальности [ОШ 1,22 (95% ДИ 1,04-1,44), $p=0,014$] (Таблица 12).

Таблица 12 – Независимые предикторы смерти в стационаре при ИЭ (НВЛ динамика)

Показатель	ОШ	z	95% ДИ	p
Наличие ХБП	11,93	2,06	1,13-126,2	0,039
Индекс Чарльсон	1,70	2,69	1,16-2,51	0,007
Повышение НВЛ (динамика)	1,22	2,47	1,04-1,43	0,014

Пороговое значение для НВЛ в динамике как предиктора госпитальной летальности составило 14,2% (балл отсечения 0,24) [ОШ 14,1 (95% ДИ 1,40-142,53), $p=0,025$] (Рисунок 17).

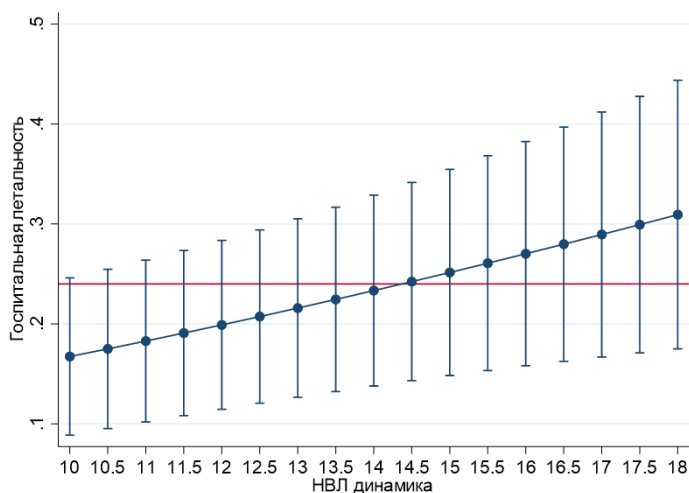


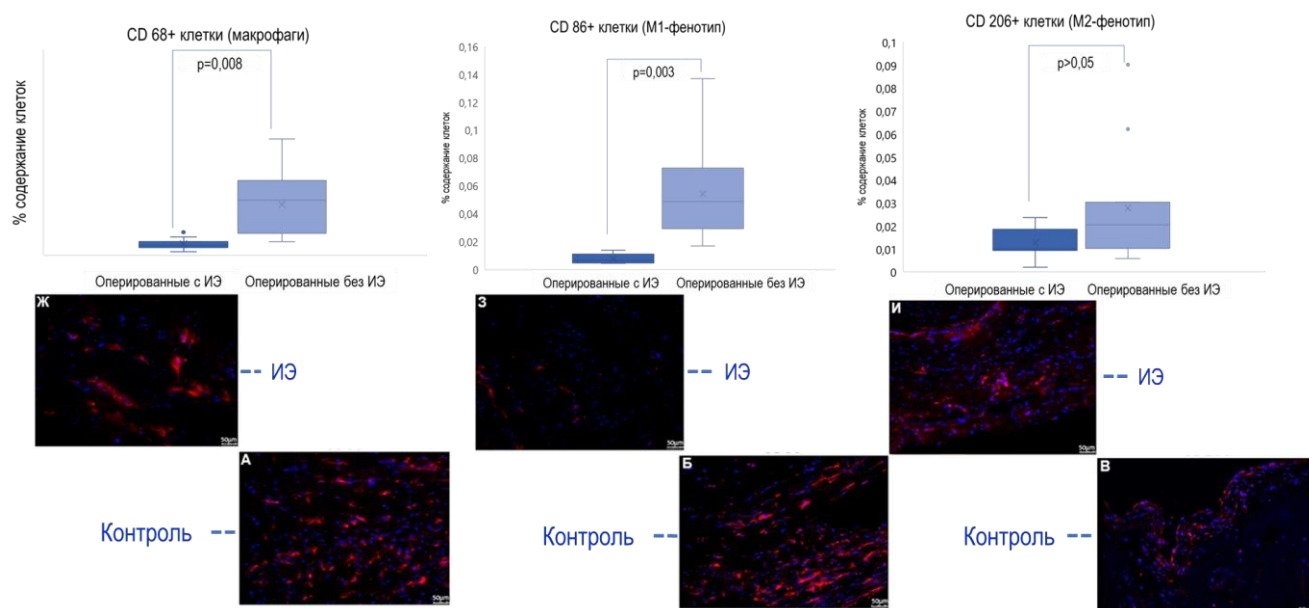
Рисунок 17 – Пороговое значения для НВЛ (динамика) в качестве предиктора госпитальной летальности (балл отсечения 0,24)

Исследование морфофункциональных особенностей макрофагов в тканях резецированных клапанов, их значения и связи с маркерами воспаления

При исследовании морфофункциональных особенностей макрофагов, позволяющих определить цельно клеточный состав, было выявлено преобладание неразрушенных макрофагов в тканях оперированных пациентов без ИЭ, за счет провоспалительного фенотипа, в то время как соотношение противовоспалительных макрофагов не отличалось у пациентов с и без ИЭ (Рисунок 18).

При исследовании экспрессии цитокинов макрофагов отмечено преобладание провоспалительных цитокинов в группе пациентов с ИЭ, с достоверными различиями от группы оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ по уровню ИЛ-1 β [Ме [IQR] 0,00367 [0,00047-0,01553] против 0,00018 [0,00012-0,00262], $p<0,05$] и ИЛ-6 [Ме [IQR] 0,00338 [0,00066-0,01674] против 0,00054 [0,00044-0,00378], $p<0,05$]. Не получено достоверных различий по уровню экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИЭ в зависимости от наличия ЭС, внутрисердечных осложнений, связи со S.

aureus, госпитальной летальности, общей летальности от всех причин или рецидива ИЭ за 6 месяцев после операции.



Примечание – А, Б, В – CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клетки в эндокарде оперированного пациента с пороком сердца без ИЭ (контроль 1); Ж, З, И – CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клетки в эндокарде оперированного пациента с ИЭ трикуспидального клапана; масштабная линейка 50 мкм; красное свечение – экспрессия маркеров CD 68+, CD 86+, CD 206+; синее свечение – докраска ядер DAPI.

Рисунок 18 – Морфофункциональные особенности макрофагов в тканях резецированных клапанов оперированных пациентов с и без ИЭ: процентное содержание CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клеток в эндокарде тканей клапанов оперированных пациентов с и без ИЭ, и иммуногистохимическое окрашивание эндокарда с выявлением CD 68+, CD 86+ и CD 206+ клеток.

При проведении ROC-анализа показано, что ИЛ-1 β обладает высокой диагностической ценностью для оценки активности воспаления при ИЭ, превосходящей параметр повышенного уровня лейкоцитов и сопоставимый с НЛИ. ИЛ-6 не показал прогностической значимости в качестве диагностического теста у пациентов с ИЭ (Рисунок 19).

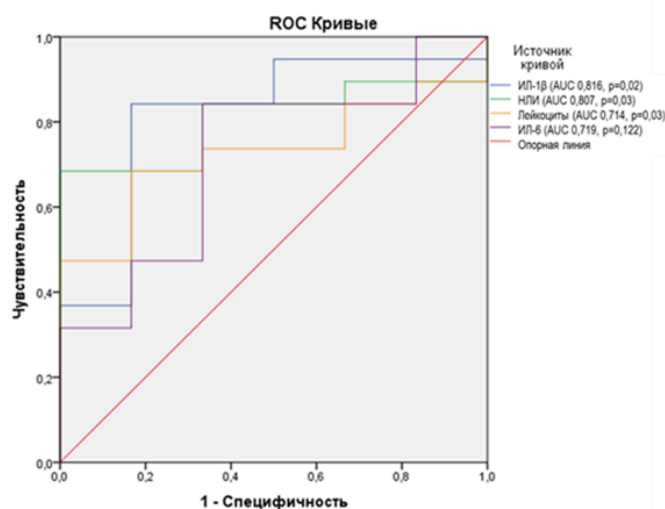


Рисунок 19 – ROC-кривая диагностических характеристик ИЛ-1 β , уровня лейкоцитов, нейтрофильно/лимфоцитарного индекса и ИЛ-6 при сравнении оперированных пациентов с ИЭ и с клапанными пороками без ИЭ (контроль)

Изучение значения «Команды эндокардита» для пациентов с ИЭ

Для изучения влияния «Команды эндокардита» (КЭ) все пациенты были разделены на 2 группы – ведение с участием (n = 251) и без участия (n = 52) КЭ. Пациенты с участием КЭ отличались старшим возрастом, большей коморбидностью, ранними сроками диагностики ИЭ, большей долей пациентов с ИЭ ПК/ВСУ и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, более частым определением источника бактериемии, проведением анализа на РФ, чреспищеводного ЭхоКГ и назначением АБТ, соответствующей клиническим рекомендациям (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение пациентов с ИЭ, с участием и без участия КЭ

Параметр	Нет КЭ (n=52, 17,2%)	Есть КЭ (n=251, 82,8%)
Пол (м), n (%)	36 (69,2)	154 (61,4)
Возраст, годы, Me [IQR]	41,0 [31,5-67,5]*	60,0 [40,0-73,0]*
ССЗ заболевания в анамнезе, n (%)	32 (61,5)*	191 (76,1)*
Индекс Чарльсон, баллы, Me [25; 75]	3 [1,0-6,5]*	5 [2,0-9,0]*
Сроки диагностики, дни, Me [25; 75]	38,5 [24,5-44,5]*	20 [11-45]*
ИЭ нативного клапана, n (%)	47 (90,4)	208 (82,9)
ИЭ ПК/ВСУ, n (%)	5 (9,6)	43 (17,1)
Внебольничный ИЭ, n (%)	21 (40,4)	94 (37,5)
ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи, n (%)	11 (21,2)*	103 (41,0)*
Нозокомиальный ИЭ, n (%)	2 (3,8)*	63 (25,1)*
ИЭ у лиц с наркотической зависимостью, n (%)	20 (38,5)*	54 (21,5)*
Возможный источник инфекции, n (%)	18 (34,6)*	173 (68,9)*
Чреспищеводное ЭхоКГ, n (%)	7 (13,5)*	101 (40,2)*
Эмпирическая АБТ, соответствующая клиническим рекомендациям, n (%)	11 (21,2)*	140 (55,8)*
Пациенты с осложненным ИЭ, n (%)	45 (86,5)*	243 (96,8)*
Теоретические показания к операции, n (%)	30 (57,7)	167 (66,5)
из них выполнено, n (%)	6 (20,0)	44 (26,3)

Примечание – *p < 0,05 – значимость различий между группами

По частоте госпитальной летальности группы не отличались [25,0% (n=13) и 35,6% (n=90), p > 0,05], хотя несколько большие значения получены в группе КЭ, что вероятно обусловлено исходно более тяжелым контингентом пациентов, включенных в эту группу. Однако следует отметить, что за длительный период наблюдения (более 1 года) отдаленная летальность была в 1,5 раза выше среди пациентов, без участия КЭ [50,0% (n=26) против 30,7% (n=77), p < 0,05].

Изучение предикторов выживаемости пациентов с ИЭ

Методом многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено, что значения НЛИ $\geq 11,2$ (квартиль 4) увеличивали риск эмболических событий (Таблица 14).

Таблица 14 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса (эмболические события)

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Кардиохирургическое лечение	0,43	0,30-0,62	<0,001
ИЭ, вызванный Грам- патогенами	2,56	1,53-4,26	<0,001
ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i>	1,95	1,37-2,77	<0,001
Веgetации ≥ 10 мм	1,73	1,19-2,49	0,004
Поражение ТК	1,69	1,19-2,41	0,004
НЛИ $\geq 11,2$ (квартиль 4) при поступлении	1,69	1,21-2,35	0,002
Высокий С-РБ при поступлении	1,00	1,00-1,01	0,012

Выживаемость в группе хирургического лечения была достоверно выше (Log-rank 18,63; $p < 0,001$). В группе пациентов с одновременным повышением уровня НЛИ $\geq 11,2$ (квартиль 4) при поступлении, поражением ТК и этиологической связью ИЭ с *S. aureus* выживаемость была достоверно ниже (Log-rank 72,30; $p < 0,001$) (Рисунок 20).

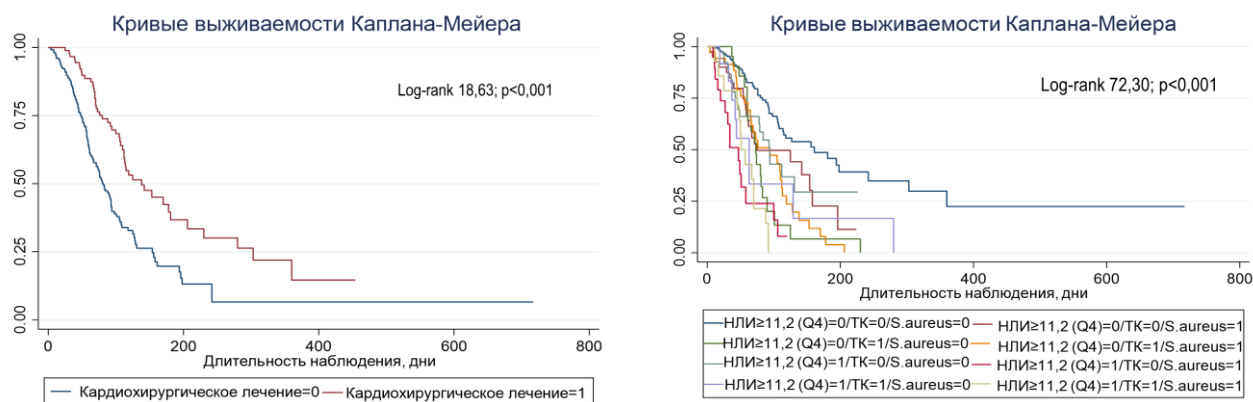


Рисунок 20 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (эмболические события)

Методом многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено, что СИВИ $\geq 1785,8$ (квартиль 4) при поступлении увеличивали риск неконтролируемого течения инфекции (Таблица 15).

Таблица 15 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса (неконтролируемое течение инфекции)

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Ранняя диагностика ИЭ (≤ 25 дней от первых симптомов)	0,97	0,97-0,98	<0,001
ИЭ, вызванный Грам- патогенами	2,86	1,73-4,73	<0,001
Сердечная недостаточность при поступлении	2,29	1,33-3,96	0,003
СИВИ $\geq 1785,8$ (квартиль 4), при поступлении	1,87	1,31-2,66	<0,001
ИЭ протеза клапана	1,58	1,05-2,36	0,027
Возраст ≥ 60 лет	1,57	1,10-2,23	0,012

В группе пожилых пациентов с уровнем СИВИ $\geq 1785,8$ (квартиль 4) выживаемости была достоверно ниже (Log-rank 16,06; $p = 0,0011$) (Рисунок 21).

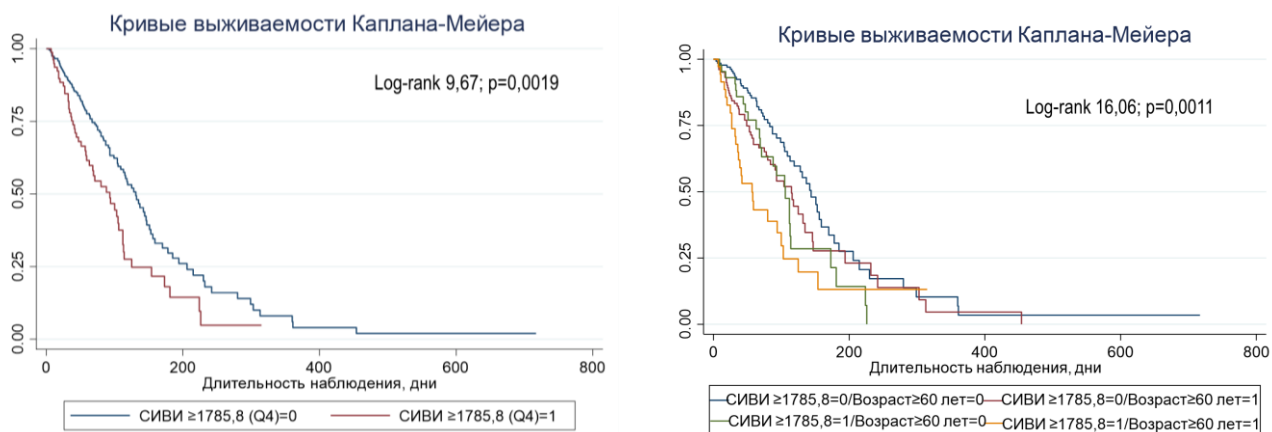


Рисунок 21 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (неконтролируемое течение инфекции)

Методом многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено, что значения СИВИ ≥ 2314 увеличивали риск годичной летальности (Таблица 14).

Таблица 16 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса (годовая летальность)

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Кардиохирургическое лечение	0,31	0,17-0,56	<0,001
Назначение Ванкомицина	0,58	0,38-0,88	0,01
Ранняя диагностика ИЭ (≤ 25 дней от первых симптомов)	0,98	0,97-0,98	<0,001
Сердечная недостаточность на фоне лечения ИЭ	2,57	1,69-3,91	<0,001
СИВИ ≥ 2314	1,75	1,15-2,68	0,01
ЭС на фоне лечения ИЭ	1,73	1,17-2,56	0,006
Возраст, годы	1,03	1,02-1,04	<0,001

Выживаемость в группе пациентов, получающих ванкомицин и хирургическое лечение была достоверно выше (Log-rank 47,46; $p < 0,001$). В группе одновременного наличия СИВИ ≥ 2314 , ЭС и сердечной недостаточности на фоне лечения выживаемость была достоверно ниже (Log-rank 54,3; $p < 0,001$) (Рисунок 22).

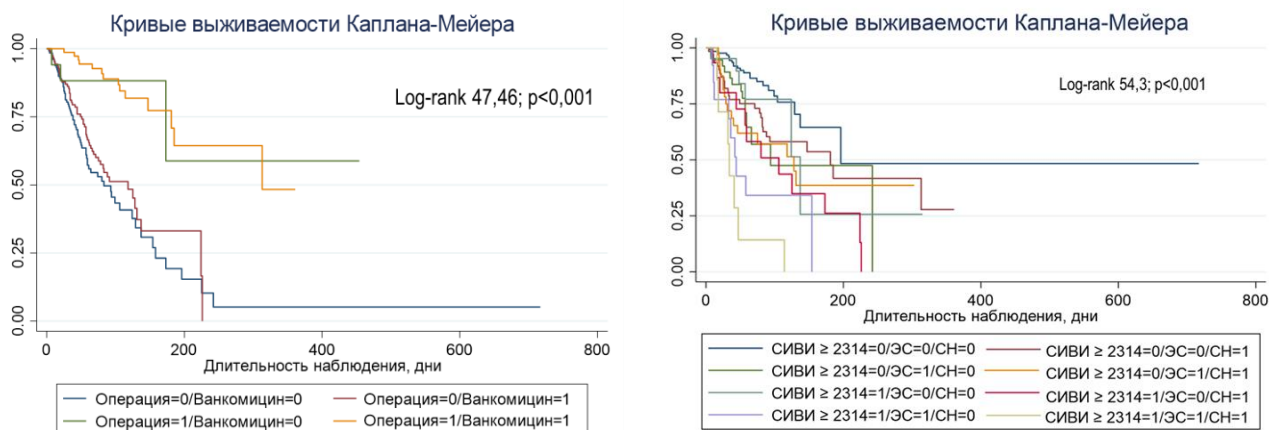


Рисунок 22 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (годовая летальность)

Выводы

1. Комплексный алгоритм этиологической диагностики на основании МкБИ и ПЦР-исследования крови позволяет увеличить частоту определения достоверного возбудителя ИЭ с 46,8% до 65,6%. ПЦР-исследование крови впервые выявляет возбудителя у 16,2% и контаминацию при МкБИ у 69,6%. Суммарное диагностическое преимущество ПЦР-исследования крови получено у 30,5% пациентов. Дополнительный положительный вклад МкБИ клапана составляет 3,7%, негативный вклад – 73,2% за счет высокой доли отрицательных результатов (58,5%) и контаминации (14,6%).

2. Этиологическое обследование с применением МкБИ и ПЦР-исследования крови и клапанов увеличивает частоту определения истинного возбудителя до 74,2%. ПЦР-исследование клапанов имеет максимальную диагностическую ценность у 41,9%. Дополнительное проведение ПЦР-исследования вне зависимости от вида биологического материала позволяет провести коррекцию антибактериальной терапии у 31,9% пациентов.

3. На основании результатов комплексного 4-компонентного этиологического обследования разработаны и апробированы критерии определения истинного возбудителя, позволяющие увеличить долю достоверного диагноза ИЭ на 5,9% за счет модификации этиологических критериев Дюка; модифицирован стандартный алгоритм этиологического обследования путем дифференцированного подхода к проведению ПЦР-исследования крови на раннем этапе диагностики в качестве метода-контроля, а также ПЦР-исследования клапанов – в качестве метода-выбора.

4. Наилучшие параметры диагностической эффективности этиологических исследований в общей группе получены для ПЦР-исследования клапана (92,0%), хорошие – для МкБИ (81,0%) и ПЦР-исследования крови (74,0%), и неудовлетворительные – для МкБИ клапана (60,0%). Наилучшей диагностической эффективностью в группе ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики обладает МкБИ крови (83,0%), при ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства – ПЦР-исследование крови (91,0%), у оперированных пациентов – ПЦР-исследование клапана (90,0%).

5. В этиологической структуре современного ИЭ преобладают Грам + возбудители (62,6%). Отличительными чертами для ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики является высокая встречаемость *S. aureus*, для нозокомиального ИЭ – *CoNS*, для ИЭ у пожилых, протеза клапана/внутрисердечного устройства и с госпитальной летальностью – *Enterococcus sp.* и Грам - возбудителей, в том числе в составе полифлоры.

6. ИЭ осложненного течения имеется у 95,7% обследованных, включая сердечную недостаточность у 78,0%, ОПП у 61,2%, неконтролируемое течение инфекции у 52,5% и эмболические события у 52,2%. Госпитальная летальность составляет 31,6%,

преимущественно из-за неконтролируемого течения инфекции и сердечной недостаточности. Пациенты с установленной этиологией ИЭ отличаются яркой клинической картиной с выраженным лабораторно-воспалительным синдромом, анемией и тромбоцитопенией, крупными размерами вегетаций, и, как следствие, осложнённым течением заболевания, с неоднократной сменой антибактериальной терапии, высокой потребностью в кардиохирургическом лечении и большей госпитальной летальностью.

7. Установлено важное значение расчетных иммуновоспалительных индексов и нейтрофильных внеклеточных ловушек, повышающих вероятность эмболических событий (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 3,05$), неконтролируемого течения инфекции (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 1,1$), госпитальной летальности (нейтрофильные внеклеточные ловушки $\geq 14,2$, нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 20,0$, системный иммуновоспалительный индекс $\geq 2314,0$, тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс $\leq 82,0$ при поступлении и $\leq 91,9$ в динамике).

8. У пациентов с ИЭ выявлена значимая экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в тканях клапанов с сильной корреляцией с нейтрофильно/лимфоцитарным индексом и высокой диагностической ценностью для определения активности воспаления при ИЭ. Дискордантно низкий уровень неповрежденных провоспалительных макрофагов при ИЭ свидетельствует о их повышенной деструкции и неконтролируемом воспалении.

9. Внедрение «Команды эндокардита» в лечение наиболее сложных пациентов с ИЭ (пожилые, высокая коморбидность и хирургический риск, ИЭ протеза клапана и внутрисердечного устройства, ИЭ, ассоциированный с оказанием медицинской помощи) способствует улучшению качества диагностики, своевременному выбору консервативного и хирургического лечения, и снижению частоты летальных исходов через 1 год.

10. 10-летняя летальность у пациентов с ИЭ составляет 61,7% в общей популяции, менее 15,0% при ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики и оперированных, и более 50,0% у пожилых и при неконтролируемой инфекции. Рецидив ИЭ имеется у каждого 5 пациента. Среди причин летального исхода первые 3 года преобладает ИЭ, далее – сердечная недостаточность, ОНМК, ТЭЛА, передозировка наркотиков. Предикторами улучшения годичной выживаемости, уменьшения риска эмболических событий и неконтролируемой инфекции являются кардиохирургическое лечение и ранняя диагностика ИЭ. Расчётные индексы воспаления независимо от традиционных факторов увеличивают риск неблагоприятных событий в течение года: системный иммуновоспалительный индекс ≥ 2314 – смерть через 1 год (1,75 раз, $p < 0,01$) и неконтролируемое течение инфекции (1,57 раз, $p < 0,01$), а нейтрофильно/лимфоцитарный индекс $\geq 11,2$ – риск эмболических событий (1,69 раз, $p < 0,01$).

Практические рекомендации

1. Для улучшения качества этиологической диагностики ИЭ всем пациентам целесообразно сочетание МкБИ с ПЦР-исследованием крови на ранних сроках, для уточнения неубедительных и отрицательных результатов. Интерпретация результатов МкБИ тканей клапанов при ИЭ должна проводиться с осторожностью в связи с низкой достоверностью положительных данных и высокой вероятностью получения ложной информации. Для достоверного исследования тканей клапанов пациентам с ИЭ показано обязательное выполнение ПЦР-исследования ввиду его высокой диагностической эффективности.

2. Пациентам с ИЭ рекомендовано выполнение ПЦР-исследования крови и/или клапана на любом этапе этиологического обследования для своевременной коррекции антибактериальной терапии.

3. Пациентам с ИЭ при проведении комплексного этиологического обследования с применением микробиологического и ПЦР-исследований крови/клапана рекомендовано опираться на критерии подтверждения и исключения истинного возбудителя. Всем пациентам на ранних этапах этиологического обследования показано проведение ПЦР-исследования крови на узкий спектр возбудителей (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *S. aureus*, *CoNS*, *Enterococcus sp.*) в качестве метода-контроля, с расширением при необходимости до видоспецифичной или родоспецифичной идентификации, а также ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов в качестве метода-выбора (при наличии).

4. При ИЭ у лиц, употребляющих инъекционные наркотики целесообразно отдавать предпочтение микробиологическому исследованию крови, при ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства – ПЦР-исследованию крови, при ИЭ с кардиохирургическим вмешательством – ПЦР-исследованию клапана.

5. Назначение эмпирической антибактериальной терапии пациентам с ИЭ должно учитывать сохраняющиеся тенденции к преобладанию стафилококкового и энтерококкового ИЭ, редкой встречаемости стрептококков.

6. Пациентам с ИЭ при поступлении и в динамике рекомендовано определять доступные для практического применения расчётные иммуновоспалительные индексы (соотношение нейтрофил/лимфоцит, тромбоцит/лимфоцит, системный иммуновоспалительный индекс – нейтрофил×тромбоцит/лимфоцит), а также уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек для прогнозирования риска эмболических событий, неконтролируемого течения инфекции, летального исхода в стационаре и через год. При значениях нейтрофильных внеклеточных ловушек в динамике $\geq 14,2$, нейтрофильно/лимфоцитарного индекса в динамике $\geq 20,0$ и системного

иммуновоспалительного индекса $\geq 2314,0$ при поступлении имеется максимальный риск госпитальной и годичной летальности.

7. Пациентов с ИЭ, особенно в сложных ситуациях, рекомендовано вести «Командой эндокардита» ввиду ее весомой значимости для диагностики и определения тактики консервативного и хирургического лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Котова, Е. О.** Современный инфекционный эндокардит: острое почечное повреждение как проявление кардиоренального синдрома / **Е. О. Котова**, А. С. Писарюк Т. С. Гетия, В. Л. Филатов, К. Р. Сеферян, В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – № 24 (2). – С. 47-53.

2. **Kotova, E. O.** Heart failure and acute kidney injury in Infective Endocarditis / **Е. О. Kotova**, P. V. Lazarev, Y. L. Karaulova, L. M. Golostyonova, V. S. Moiseev // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17. (Suppl. 1). – P. 896.

3. **Kotova, E. O.** Heart and kidney damage in infective endocarditis / **Е. О. Kotova**, А. S. Pisaryuk, G. K. Kiyakbayev, V. S. Moiseev // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. 337.

4. **Котова, Е. О.** Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике / **Е. О. Котова**, Э. А. Домонова, Ю. Л. Караулова, А. С. Мильто, А. С. Писарюк, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина, Г. А. Шипулин, В. С. Моисеев // Терапевтический архив. – 2016. – № 11. – С. 62-67.

5. **Котова, Е. О.** Инфекционный эндокардит: этиология и роль современных методов в микробиологической диагностике / **Е. О. Котова**, А. С. Писарюк, Э. А. Домонова, Ю. Л. Караулова, О. Ю. Сильвейстрова, О. Ю. Шипулина, Г. А. Шипулин, В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 25 (3). – С. 28-31.

6. **Kotova, E. O.** Cardiorenal relations in patients with prosthetic valve IE / **Е. О. Kotova**, T. S. Getiya, P. V. Lazarev, A. S. Pisaryuk, J. L. Karaulova, G. K. Kiyakbayev, V. L. Filatov, V. S. Moiseev // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18. – P. 368, P1580.

7. **Kotova, E. O.** The heart failure and kidney injury in elderly patients with IE / **Е. О. Kotova**, T. S. Getiya, A. S. Pisaryuk, P. V. Lazarev, J. L. Karaulova, G. K. Kiyakbayev, V. L. Filatov, V. S. Moiseev // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18. – P. 220, P963.

8. Sorokina, M. Thrombocytopenia as a predictive marker of heart failure in patients with infective endocarditis / M. Sorokina, N. Povalyaev, A. Pisaruk, **Е. Kotova** // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 442.

9. Getiya, T. S. Heart failure in intravenous drug users with infective endocarditis: etiology, clinical characteristics and outcomes / T. S. Getiya, A. S. Pisaruk, P. V. Lazarev, **Е. О. Kotova**, I. Merai, G. K. Kiyakbaev, V. S. Moiseev // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P 1233.

10. Моисеев, В.С. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице) / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, А. С. Писарюк, А. С. Мильто, **Е. О. Котова**, Ю. Л.

Караулова, П. В. Кажцянь, А. С. Чукалин, А. В. Балацкий, А. Ф. Сафарова, С. А. Рачина, И. А. Мерай, Н. М. Поваляев // Кардиология. – 2018. – № 58 (12). – С. 62-65.

11. **Kotova, E. O.** Traditional and biomolecular methods in etiological diagnostics of infective endocarditis / **E. O. Kotova**, M. A. Sorokina, A. S. Pisaryuk, E. A. Domonova, J. L. Karaulova, A. S. Milto, V. S. Moiseev // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 2003, P523.

12. Sorokina, M. The coagulation state of patients with infective endocarditis / M. Sorokina, N. M. Povalyaev, A. A. Andreev, A. S. Pisaryuk, Ju. L. Karaulova, **E. O. Kotova**, A. N. Balandina, D. M. Polokhov, M. A. Pantelev, I. A. Merai, A. S. Milto // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 127-128, P502.

13. Safarova, N. Acute heart failure due to myocarditis under mitral valve replacement in patient with active infective endocarditis / N. Safarova, A. Pisaryuk, M. Sorokina, N. Povalyaev, M. Teterina, A. Chukalin, J. Karaulova, **E. Kotova**, P. Kakhktsyan, I. Merai, A. S. Milto // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 390, P1564.

14. Sorokina, M. Influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes encoding platelet glycoprotein receptors and blood-coagulation factors on embolic risk in patients with infective endocarditis (IE) / M. Sorokina, A. A. Andreev, N. M. Povalyaev, A. V. Balatskiy, A. S. Pisaryuk, J. L. Karaulova, **E. O. Kotova**, A. S. Milto // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39 (Suppl. 1). – P. 3538.

15. Pisaryuk, A. Outcomes, survival analysis and the role of kidney damage in modeling the risk of adverse outcome in patients with infective endocarditis / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, M. Sorokina, A. Balatskiy, **E. Kotova**, Y. Karaulova, M. Efremovtseva, A. Milto, S. Ratchina, A. Safarova, P. Kakhktsyan, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 1134.

16. Pisaryuk, A. Renal pathologic findings and clinical associations in patients with infective endocarditis / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, M. Sorokina, M. Teterina, P. Mal'kov, S. Belomyttsev, A. Balatskiy, **E. Kotova**, Y. Karaulova, M. Efremovtseva, A. Milto, S. Ratchina, Z. Kobalava // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. 3329.

17. Povalyaev, N. Prevalence, clinical features and outcomes of different phenotypes of acute kidney injury in infective endocarditis / N. Povalyaev, A. Pisaryuk, M. Sorokina, A. Balatskiy, **E. Kotova**, Y. Karaulova, M. Efremovtseva, A. Milto, S. Ratchina, A. Safarova, Z. Kobalava // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 1126.

18. Pisaryuk, A. Prevalence, clinical features and outcomes of acute kidney disease in infective endocarditis / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, M. Sorokina, A. Balatskiy, **E. Kotova**, Y. Karaulova, M. Efremovtseva, A. Milto, Z. Kobalava // Nephrology Dialysis Transplantation. 2019. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. 246.

19. Pisaryuk, A. Acute kidney injury risk calculator in patients with infective endocarditis / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, M. Sorokina, M. Teterina, L. Goreva, A. Balatskiy, **E. Kotova**, Yu. Karaulova, M. Efremovtseva, A. Milto, Z. Kobalava // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. 2755, P1072.

20. Pisaryuk, A. Value of biomarkers (urinary KIM-1, NGAL, albumin, serum Cys C) for predicting renal lesions and prognosis in patients with infective endocarditis / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, M. Sorokina, M. Teterina, P. Mal'kov, A. Balatskiy, **E. Kotova**, Y. Karaulova, M. Efremovtseva, A. Milto, S. Ratchina, A. Safarova, Z. Kobalava // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40 (Suppl. 1). – P. 2759, P1076.

21. Pisaryuk, A. Effect of antimicrobial therapy on the embolic complications in patients with infective endocarditis / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, **E. Kotova**, Y. Karaulova, Z. Kobalava // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22 (Suppl. 1). – P. 259-260, P1429.

22. Pisaryuk, A. Association between causative microorganisms of infective endocarditis and clinical spectrum of renal lesions / A. Pisaryuk, N. Povalyaev, **E. Kotova**, M. Efremovtseva, Y. Karaulova, Z. Kobalava // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. 0460.

23. **Котова, Е. О.** Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики / **Е. О. Котова**, Э. А. Домонова, Ж. Д. Кобалава, О. Ю. Шипулина, Ю. Л. Караулова, А. С. Писарюк // *Кардиология*. – 2021. – № 61 (1). – С. 87-97.

24. **Котова, Е. О.** Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита / Е. О. Котова, Э. А. Домонова, Ж. Д. Кобалава, Ю. Л. Караулова, А. С. Писарюк, А. В. Балацкий, В. Г. Акимкин // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2021. – Vol. 17 (1). – P. 153-164.

25. **Kotova, E. O.** Contemporary issues of etiological diagnostic of infective endocarditis / **E. O. Kotova**, E. A. Domonova, A. S. Pisaryuk, O. Y. Silveystrova, Y. L. Karaulova, N. M. Povalyaev, Y. A. Timofeeva, Zh. D. Kobalava // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23 (Suppl. S2). – P. 236.

26. **Kotova, E. O.** Value of polymerase chain reaction in etiological diagnostic of infective endocarditis / **E. O. Kotova**, E. A. Domonova, A. S. Pisaryuk, O. Y. Silveystrova, Y. L. Karaulova, N. M. Povalyaev, A. Y. Moiseeva, Y. A. Timofeeva, Zh. D. Kobalava // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 (Suppl. 1). – P. 1720

27. Povalyaev, N. Effect of antimicrobial therapy on the embolic events in patients with infective endocarditis / N. Povalyaev, **E. Kotova**, A. Pisaryuk, Y. Karaulova, Z. Kobalava // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 (Suppl. 1). – P. 1722.

28. Koltsova, E. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis / E. Koltsova, M. A. Sorokina, A. S. Pisaryuk, N. M. Povalyaev, A. A. Ignatova, D. M. Polokhov, **E. O. Kotova**, A. V. Balatskiy, F. I. Ataulakhanov, M. A. Pantelev, Z. D. Kobalava, A. N. Balandina // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16 (12). – P. 0261429.

29. Писарюк, А.С. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место антитромботической терапии (систематический обзор) / А. С. Писарюк, В. А. Замарашкина, Н. Б. Сафарова, Н. М.

Поваляев, **Е. О. Котова**, Ю. И. Бабухина, Е. М. Кольцова, Ж. Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – №. 18 (3). – С. 328-339.

29. Писарюк, А.С. Клинический случай дифференциальной диагностики причин тяжелого поражения клапанного аппарата сердца (артериит Такаясу, инфекционный эндокардит и миксоматозная дегенерация) и роль гистологического и ПЦР-исследования / А. С. Писарюк, **Е. О. Котова**, П. В. Агеев, А. Ю. Моисеева, Н. М. Поваляев, Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, Н. С. Цимбалит, Ю. И. Бабухина, И. А. Мерай, П. В. Кахкцян, А. Д. Мешков, А. Ф. Сафарова, Ж. Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – № 18 (6). – С. 676-683.

30. **Котова, Е. О.** Инфекционный эндокардит и COVID-19: сердечная недостаточность и потребность в хирургическом лечении / **Е. О. Котова**, А. С. Писарюк, Ю. Л. Караулова, Ж. Д. Кобалава // Кардиология. – 2023. – № 64 (4). – С. 29-30.

31. Моисеева, А. Ю. Диагностическая значимость нейтрофильных внеклеточных ловушек и ПЦР при инфекционном эндокардите / А. Ю. Моисеева, **Е. О. Котова**, Э. А. Домонова, О. Ю. Сильвейстрова, А. С. Писарюк, А. С. Гурьев, Д. В. Кассина, П. В. Кахкцян, В. В. Владимиров, Ю. Л. Караулова, Ж. Д. Кобалава // Кардиология. – 2023. – № 64 (4). – С. 78-79.

32. **Котова, Е. О.** Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз / **Е. О. Котова**, А. С. Писарюк, Ж. Д. Кобалава, Ю. А. Тимофеева, Н. С. Чипигина, Ю. Л. Караулова, Л. Г. Ежова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (1). – С. 5229.

33. Кобалава, Ж. Д. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита / Ж. Д. Кобалава, **Е. О. Котова** // Кардиология. – 2023. – № 63 (1). – С. 3-11.

34. **Котова, Е. О.** Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов / **Е. О. Котова**, Э. А. Домонова, Ж. Д. Кобалава, А. Ю. Моисеева, А. С. Писарюк, О. Ю. Сильвейстрова, Ю. Л. Караулова, В. Г. Акимкин // Терапевтический архив. – 2023. – № 95 (1). – С. 23-31.

35. **Котова, Е. О.** Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом / **Е. О. Котова**, А. Ю. Моисеева, Ж. Д. Кобалава, Э. А. Домонова, А. С. Писарюк, О. Ю. Сильвейстрова, П. В. Кахкцян, В. В. Владимиров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – №19 (1). – С. 34-42.

36. Rajan, R. Prognostic value of neutrophil extracellular traps and diagnostic role of polymerase chain reaction in infective endocarditis / R. Rajan, M. A. Al Jarallah, P. A. Brady, Z. Kobalava, **Е. Kotova**, J. Karaulova, E. Domonova, O. Silveystrova, A. Pisaryuk, A. Gur'Ev, D. Kassina, P. Kahktsyan, V. Vladimirov // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol 81 (8). – P. 1954.

Список сокращений

AUC – площадь под кривой (area under curve),
CD – молекулы сквенджер рецепторов макрофагов,
CoNS – коагулазонегативные стафилококки,
АБТ – антибактериальная терапия,
ИЛ – интерлейкин,
ИЭ – инфекционный эндокардит,
ИЭ ВСУ – ИЭ имплантированного внутрисердечного устройства,
ИЭ ПК – ИЭ протезированных клапанов,
КЭ – команда эндокардита,
МкБИ – микробиологическое исследование,
НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки,
НЛИ – нейтрофильно/лимфоцитарный индекс,
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения,
ОПП – острое повреждение почек,
ПЦР – полимеразная цепная реакция,
СД – сахарный диабет,
СИВИ – системный иммуновоспалительный индекс,
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания,
ТЛИ – тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс,
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии,
ХБП – хроническая болезнь почек,
ЭС – эмболические события.

Котова Елизавета Олеговна (Российская Федерация)
Оптимизация этиологической диагностики и оценки прогноза при
инфекционном эндокардите

В проспективное исследование значимости полимеразной цепной реакции (ПЦР-исследование) в дополнение к микробиологическому исследованию (МкБИ) включено 154 пациента. ПЦР-исследование крови улучшает диагностику на 30,5%, а ПЦР-исследование клапанов – на 41,9%. МкБИ клапанов не информативно у 73,2%. Применение ПЦР-исследований крови/клапанов позволяет изменить антибактериальную терапию у 31,8%. По результатам исследования разработаны критерии определения истинного возбудителя и модифицирован алгоритм этиологической диагностики (ПЦР крови – метод-контроля, а ПЦР клапанов – метод-выбора). Лучшей диагностической эффективностью для ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства обладает ПЦР-исследование крови (91,0%), для оперированных пациентов – ПЦР-исследование клапана (90,0%). Исследование прогноза при ИЭ проведено у 345 пациентов, в том числе изучение нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у 58 и макрофагов у 25. Осложненный ИЭ имелся у 95,7% обследованных, госпитальная летальность составила 31,6%, 10-летняя – 61,7%. Соотношение нейтрофил/лимфоцит (НЛИ) $\geq 3,05$ в 2,6 раз увеличивает вероятность эмболий ($p = 0,01$), $\geq 1,1$ – неконтролируемой инфекции в 4,8 раз ($p = 0,03$). НВЛ $\geq 14,2$ и НЛИ $\geq 20,0$ в 14,1 и 9,5 раз увеличивают госпитальную летальность ($p < 0,05$), соответственно. ИЛ-1 β макрофагов обладает высокой диагностической ценностью для оценки активности воспаления при ИЭ.

Kotova Elizaveta Olegovna (Russian Federation)
Optimization of etiological diagnosis and prognosis assessment in infective
endocarditis

154 patients were included in the prospective study of the significance of polymerase chain reaction (PCR study) in addition to the microbiological study examination. PCR blood testing improves diagnostics by 30.5%, and PCR valve testing – by 41.9%. Microbiological examination of valves was not informative in 73.2%. The use of blood/valve PCR allows to change antibiotic therapy in 31.8% cases. Criteria for determining the true pathogen were developed and the algorithm for etiological diagnosis was modified (blood PCR is a control method, and valve PCR is a method of choice) based on the results of the study. PCR blood had the best diagnostic efficiency for IE of a valve prosthesis/intracardiac device (91.0%). PCR test of a valve is the best diagnostic method (90.0%) for patients who underwent surgery. The study of the prognosis in IE was carried out in 345 patients, the study of neutrophil extracellular traps (NETs) was performed in 58 patients and macrophages in 25 patients. Complicated IE was present in 95.7% of the examined patients, hospital mortality was 31.6%, 10-year-old - 61.7%. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ≥ 3.05 increases the probability of thromboembolism by 2.6 times ($p = 0.01$), NLR ≥ 1.1 – increases the likelihood of uncontrolled infection by 4.8 times ($p = 0.03$). NETs ≥ 14.2 and NLR ≥ 20.0 increase the probability of hospital mortality by 14.1 times and 9.5 times ($p < 0.05$), respectively. Macrophage IL-1 β has a high diagnostic value for assessing inflammation activity in IE.