

На правах рукописи

Беганская Людмила Алексеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор

Ройтман Александр Польевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ.

Сухоруков Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2019 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ Кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 208.073.05

доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Последние десятилетия характеризуются повышенным ростом заболеваемости инфекционным эндокардитом. Ежегодно в мире появляется более 200 000 больных этим заболеванием. По данным эпидемиологических исследований частота развития инфекционного эндокардита в США и Европе составляет 17-25 случаев на 1 млн. жителей в год [Duval X., et al., 2012; Robert S., et al., 2015.]. В России этот показатель достиг 46,3 человек на 1 млн. населения [Тюрина Т.В., 1997; Николаевский Е.Н., Солдатенко М.В. 2002; Тюрин В.П., 2013]. Ежегодно в России ИЭ заболевает более 10 000 человек. Протезирование клапанов сердца открыло новую эру в лечении больных врожденными и приобретенными пороками сердца. Однако, в связи с этим возникли различные осложнения, наиболее опасным из которых является инфекционный эндокардит протезов клапанов. Даже в лучших клиниках мира это осложнение возникает в 1-4% случаев [Pierce D. et al., 2012]. Возрастание числа первичных форм ИЭ обусловлено также неуклонным ростом наркомании в России. Заболеваемость ИЭ среди наркоманов превышает 8–10% [Rosenthal L.V. et al., 2010; Pierce D. et al., 2012;]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, ИЭ по-прежнему опасное заболевание со значительной летальностью (около 20%) [Bannay A. et al., 2011; Habib G. et al., 2015].

Согласно данным литературы практические врачи испытывают большие затруднения при установлении диагноза ИЭ. При первичном обследовании пациента диагноз ИЭ предполагается только в 36-40% случаев [Таранова М.В. и соавт., 1999; Татарченко И.П., Комаров В.Т., 2001; Habib G. et al., 2015; Dayer M.J. et al., 2015]. Это приводит к удлинению сроков установления диагноза в среднем до 50-90 сут., а в случаях ИЭ с преимущественным поражением правых камер сердца и дольше [Виноградова Т.Л., 1995; Шевченко Ю.Л., 2015; Habib G. et al., 2015]. В исследованиях В.П. Тюрина (2013) показано, что в 48% случаев диагноз ИЭ выставляется только к концу 3-4-й недели с момента развития заболевания, в связи с чем своевременное лечение получает всего 13,8% больных. Поздняя диагностика приводит к тяжелейшим осложнениям и неоправданно высоким

финансовым затратам на лечение, а в ряде случаев диагноз устанавливается по результатам аутопсии.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные многочисленные исследования по изучению патогенетических механизмов формирования ИЭ, показали, что ИЭ представляет собой гетерогенное заболевание, которое характеризуется широким диапазоном основных кардиальных патологических проявлений, восприимчивостью организма больного к инфекции, реакцией его иммунной системы, а также многочисленными инфицирующими микроорганизмами, с различными свойствами вирулентности. Вместе с тем, патогенетические механизмы развития сердечной и полиорганной недостаточности, системной воспалительной реакции, сепсиса, а также выраженности и направленности иммунных реакций организма нуждаются в глубоком и детальном изучении [Тюрин, В.П., 2013; Hoen V., Duval X., 2013; Snipsoyr M.G., et al., 2016].

Наиболее сложными и малоизученными являются вопросы нарушения иммунологической реактивности организма у больных, способствующие развитию и течению инфекционного эндокардита [Thuny F. et al., 2011; Ковалев С.А. и соавт., 2017]. Ряд исследователей считает, что состояние иммунного статуса организма, не являясь первопричиной сепсиса и ИЭ, в ходе развития заболевания и его лечения превращается в важнейший фактор, от которого в не меньшей степени, чем от антибактериальной терапии, зависит исход болезни [Neves Forte W.C. et al., 2001; Perez de I.L et al., 2007; Spaulding A.R. et al., 2012]. Следует подчеркнуть, что вопрос о характере иммунологических нарушений при ИЭ до настоящего времени остается недостаточно ясным и требует изучения.

Таким образом, многие вопросы, связанные с патогенезом, ранней диагностикой ИЭ, ролью нарушений иммунологической реактивности организма с участием про- и противовоспалительных субстанций в патогенезе заболевания, определением потенциальных биомаркеров ранней диагностики и определения прогноза течения и эффективности лечения ИЭ, которые позволили бы максимально помочь клиницистам решать основные задачи, стоящие перед ними – актуальны и во многом не решены.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования является оценка диагностического и прогностического значения показателей системного воспаления, клеточного иммунитета, маркеров повреждения, дисфункции миокарда у больных ИЭ при поступлении в стационар и в динамике.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

1. Изучить динамику биомаркеров повреждения миокарда – кардиального белка связывающего жирные кислоты, тропонина I, и биомаркеров дисфункции миокарда – NT-про-мозгового натрийуретического пептида и растворимого рецептора ST2 у пациентов с ИЭ при поступлении в стационар, через 1 и 2 недели терапии, и здоровых людей.

2. Исследовать динамику биомаркеров СВО – высокочувствительного СРБ, прокальцитонина, пресепсина, интерлейкина-6 у пациентов с ИЭ при поступлении в стационар, через 1 и 2 недели терапии, и здоровых людей.

3. Изучить совокупность изменений показателей клеточного иммунитета: Т-лимфоцитов CD3+, активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+, Т-хелперов CD3+/CD4+ (Th), цитотоксических-Т-лимфоцитов CD3+/CD8+ (Tc), В-лимфоцитов CD19+, NK-клеток CD16+,CD56+, Т-NK-клеток CD3+/CD16+, CD56+, иммунорегуляторного индекса, лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса, фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов, - у больных ИЭ при поступлении в стационар, через 1 и 2 недели терапии, и здоровых людей.

4. Проанализировать диагностическую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность биомаркеров повреждения и дисфункции миокарда, системного воспаления и показателей клеточного иммунитета у больных ИЭ.

5. Оценить значение изменений биомаркеров повреждения и дисфункции миокарда, СВО, показателей клеточного иммунитета и уточнить возможность их использования для ранней диагностики, оценки прогноза и эффективности терапии у больных с ИЭ.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное исследование маркеров системной воспалительной реакции и сепсиса (СРБ, ПСП, ПКТ, ИЛ-6), повреждения и

дисфункции миокарда (БСЖК, TnI, NT-pro-BNP, ST2) и клеточного иммунитета у больных с различным течением ИЭ.

Впервые исследовано изменение уровня кардиального БСЖК у больных ИЭ, и дана оценка его изменений совместно с кардиальным TnI. Это позволило установить, что эпизоды повреждения эндокардии и миокарда сопровождают течение заболевания на протяжении всего периода исследований (2 нед.).

Впервые проведено исследование уровня ST2 у больных ИЭ в качестве биомаркера стресса кардиомиоцитов и ремоделирования миокарда. Установлены его диагностическая чувствительность и специфичность в отношении диагностики ИЭ, определены значения Cut off для прогнозирования летального исхода заболевания и рассчитан относительный риск летального исхода.

Впервые показано достоверное увеличение NTproBNP у умерших больных с ИЭ, спустя 1 нед. лечения, и установлено диагностическое значение NTproBNP (>111 500 пг/мл), которое позволяет практически со 100% вероятностью прогнозировать ближайший (в течение 2 нед.) неблагоприятный исход ИЭ.

Впервые изучено изменение уровней ПСП в динамике течения, оценке прогноза и эффективности лечения ИЭ. Установлено достоверное отличие в уровнях ПСП у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением, по сравнению с умершими больными. Выявлено отличие в динамике ПСП по сравнению с другими биомаркерами воспаления при мониторинге за эффективностью проводимой антибактериальной терапии.

Впервые выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-6 более чем в 2 раза у умерших больных с ИЭ, по сравнению с пациентами с ИЭ, выписанных с улучшением, при этом уровень ИЛ-6 через 1 нед., демонстрировал дальнейшее снижение по сравнению с исходными данными (с 17,1 пг/мл до 16,8 пг/мл) у умерших пациентов.

Впервые выполнено динамическое и комплексное исследование показателей клеточного иммунитета у больных ИЭ. Показано, что для больных ИЭ характерными являются повышение лейкоцитов и снижение количества лимфоцитов, при этом эти тенденции нарастают по мере утяжеления течения заболевания. Эффективное лечение больных ИЭ, выписанных с улучшением,

сопровождается к концу 2 нед. достоверным снижением количества лейкоцитов и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса.

Впервые показана возможность использования маркеров системной воспалительной реакции и сепсиса, повреждения и дисфункции миокарда в оценке прогноза течения ИЭ.

Практическая значимость работы

Динамическое определение содержания ПКТ, ПСП, СРБ, ИЛ-6, маркеров повреждения и дисфункции миокарда, исследование клеточного иммунитета у больных ИЭ может быть использовано для оценки тяжести течения ИЭ, проведения своевременной диагностики осложнений заболевания, выбора протокола лечения и применения различных режимов дозирования лекарственных препаратов, а также оценки эффективности проводимой терапии.

Использование предложенного комплекса методов дает возможность более дифференцированно подходить к лечению больных ИЭ.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, сформулирована проблема, требующая разрешения, обоснована степень ее разработанности, выполнен сбор и анализ клинических данных, проведены лабораторные исследования, оценены и интерпретированы полученные результаты. Соискателем лично сформирована база данных и проведена статистическая обработка материала, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме выполненной работы.

Внедрение в практику

Предложения по использованию биомаркеров для мониторинга и оценки эффективности лечения ИЭ внедрены в клиническую практику ООО «Вымпел-медцентр» (акт внедрения от 10.06.2018).

Полученные результаты включены в учебные планы программ подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по направлению «Клиническая лабораторная диагностика»

на кафедре клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 12.06.2018).

Апробация работы

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований, протокол №13 от 13 декабря 2016 года.

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО 26 июня 2018 г. (Протокол № 05/18). Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции посвященной 125-летию кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики и 95-летию академика А.Н. Климова «Лабораторная диагностика в решении проблем современной клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2015 г.), Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 130-летию основания лабораторной службы в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (Москва, 2016 г.), Юбилейном XX форуме «Национальные дни лабораторной медицины России» (Москва, 2016 г.), Общероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Консолидация лабораторной медицины и клинической практики: диагностические инновации, лабораторная индустрия» (Москва, 2016 г.), 22nd IFCC – EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Афины, 2017 г.), XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новации клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2018г), IX Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2018г.). По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них в научных изданиях рекомендованных ВАК РФ – 3 работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами. Работа состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель включает 169 источников, из которых 26 отечественных и 143 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методов исследования

В основу исследования положены результаты обследования 98 больных, которые поступили в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина с диагнозом «Лихорадка неясного генеза» в период с 2014 по 2017 год. У 70 пациентов на основании модифицированных критериев Duke был диагностирован ИЭ. У 36 пациентов был диагностирован первичный ИЭ (51,4%), у 34 – вторичный ИЭ (48,6%). Во время лечения 15 пациентов скончались в течение первых 2-х недель нахождения в стационаре. У 28 больных по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования предполагаемый диагноз ИЭ был отвергнут. В контрольную группу вошли 30 здоровых людей в возрасте от 21 до 52 лет. Распределение обследованных больных по диагнозу, возрасту и полу приведено в табл. 1.

Всем больным обследование проводилось по единому плану при поступлении в стационар и повторно через 1 и 2 нед. от начала лечения:

1. Для оценки повреждения и апоптоза кардиомиоцитов определяли концентрацию БСЖК и TnI в сыворотке крови.
2. В качестве биомаркеров стресса кардиомиоцитов и ремоделирования миокарда использовали определение NTproBNP и растворимого рецептора ST2.
3. Оценку активности СВО проводили при помощи исследования hsCRP, ИЛ-6, ПКТ и ПСП.
4. Для оценки клеточного иммунитета определяли следующие субпопуляции клеток: Т-лимфоциты CD3+, активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+, Т-хелперы CD3+/CD4+ (Th), цитотоксические-Т-лимфоциты CD3+/CD8+ (Tc), В-лимфоциты CD19+, NK-клетки CD16+, CD56+, Т-NK-клетки CD3+/CD16+, CD56+. Так же рассчитывали иммунорегуляторный индекс – отношение Th/Tc, лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс. Состояние системы фагоцитоза оценивали путем подсчета количества фагоцитирующих клеток и окислительной активности гранулоцитов и моноцитов.

Таблица 1. Распределение обследованных больных по диагнозу, возрасту и полу

Группа	Количество больных		Возраст Me [25%, 75%] Min, Max	Пол	
	Абсолютное	%		мужчины, %	женщины, %
Больные ИЭ, с улучшением	55	43	48 [34, 64] 22; 88	40 (72,7)	15 (27,3)
Больные ИЭ, умершие	15	11,7	59 [32, 69] 25; 80	7 (46,7)	8 (53,3)
Больные с исключенным ИЭ	28	21,9	42 [29, 62] 24; 79	20 (71,4)	8 (28,6)
Практически здоровые	30	23,4	40 [35, 50] 21; 59	17 (56,7)	13 (43,3)
Всего	128	100,0	44 [33, 60] 21; 88	84 (65,6)	44 (34,4)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты, в отношении биомаркеров повреждения и апоптоза кардиомиоцитов – БСЖК и TnI для пациентов с ИЭ и больных с исключенным ИЭ, по сравнению с контрольной группой приведены в табл. 2. Результаты показывают, что уровни БСЖК и TnI у пациентов с ИЭ статистически значимо отличаются от значений контрольной группы. В группе больных с отвергнутым ИЭ такие отличия установлены только в отношении БСЖК. Аналогичные данные установлены и при сравнении уровней БСЖК и TnI между группами пациентов с ИЭ и больными с отвергнутым ИЭ.

Таблица 2. Уровень БСЖК и TnI у больных и здоровых лиц

Биомаркер	Контрольная группа (n=30) Me [25%, 75%] Min, Max	Больные ИЭ (n=70) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р	Больные с отвергнутым ИЭ (n=28) Me [25%,75%] Min, Max	Отличие, р
БСЖК, нг/мл	0,03 [0,01, 0,15] 0,01; 0,7	0,77 [0,24, 2,48] 0,001; 50,0	<0,01	0,26 [0,001, 1,36] 0,001; 11,5	<0,05
TnI, нг/мл	0,001 [0,001, 0,002] 0,001; 0,03	0,001 [0,001, 0,25] 0,001; 7,84	<0,05	0,001 [0,001, 0,01] 0,001; 0,45	>0,05

Детальный анализ этих биомаркеров внутри группы пациентов с ИЭ показал, что умершие больные с ИЭ имели статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие уровни БСЖК и TnI, по сравнению с пациентами, выписанными из стационара с клиническим улучшением. В табл. 3. приведены результаты исследования NTproBNP и ST2 у больных с ИЭ и пациентов с отвергнутым ИЭ.

Таблица 3. Уровень NTproBNP и ST2 у больных и здоровых лиц

Биомаркер	Контрольная группа (n=30) Me [25%, 75%] Min, Max	Больные ИЭ (n=70) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р	Больные с отвергнутым ИЭ (n=28) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р
NTproBNP, пг/мл	22,0 [14,0, 46,0] 8,0; 88,0	1651 [504, 8713] 17,34; 141361	<0,01	245,5 [46,9, 1089] 12,6; 25650	<0,01
ST2, нг/мл	16,8 [10,0, 20,0] 3,9; 34,2	68,22 [35,2, 144,2] 10,9; 280	<0,01	27,2 [19,9, 47,2] 10,3; 235	<0,01

У больных с ИЭ значения обоих биомаркеров статистически значимо ($p < 0,01$) выше как по сравнению с контрольной группой, так и с группой больных с отвергнутым ИЭ.

Сравнение уровней NTproBNP и ST2 у умерших пациентов с ИЭ, показал, что они достоверно ($p < 0,05$) отличаются от группы больных ИЭ, выписанных из стационара с улучшением (табл. 4).

Таблица 4. Уровень NTproBNP и ST2 у пациентов с ИЭ

Биомаркер	Больные ИЭ, выписанные с улучшением (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Умершие больные с ИЭ (n=15) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, p
NTpBNP, пг/мл	1203 [478, 5395] 17,3; 111417	12746 [1662, 16032] 124; 141361	<0,01
ST2, нг/мл	65,3 [25,1, 99,1] 10,9; 280	110,3 [57,7, 280] 23,5; 280	<0,05

Результаты исследования hsCRP, ПКТ, ПСП и ИЛ-6 представлены в табл. 5.

Уровень повышения всех биомаркеров СВО в обеих группах больных с ИЭ и без ИЭ статистически значимо ($p < 0,01$) отличается от контрольной группы.

При сравнении этих показателей в группе больных с ИЭ и пациентов с отвергнутым ИЭ, статистически значимые отличия ($p < 0,05$) установлены в отношении CRP, ПКТ и ИЛ-6, отличия в уровне ПСП носят недостоверный характер ($p > 0,05$).

Анализ результатов биомаркеров системного воспаления позволил выявить статистически значимое ($p < 0,05$) отличие в уровнях повышения CRP, ПКТ, ПСП у умерших пациентов с ИЭ, по сравнению с больными ИЭ, выписанными из стационара с улучшением (табл. 6).

Таблица 5. Уровень СРБ, ПКТ, ПСП и ИЛ-6 у больных и здоровых лиц

Биомаркер	Контрольная группа (n=30) Me [25%, 75%] Min, Max	Больные ИЭ (n=70) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р	Больные с отвергнутым ИЭ (n=28) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р
hsСРБ, мг/л	1,0 [0,5, 1,7] 0,2; 5,1	91,7 [43,5, 162,6] 1,84; 431,1	<0,01	29,0 [16,5, 10,9] 3,5; 235,5	<0,01
ПКТ, нг/мл	0,02 [0,0, 0,05] 0,0; 0,06	0,72 [0,16, 3,2] 0,02; 16,3	<0,01	0,12 [0,08, 0,8] 0,0; 16,7	<0,01
ПСП, пг/мл	149 [123, 166] 75; 224	563,5 [304,8, 1631,8] 103; 5849	<0,01	540 [217,5, 1059] 103; 4398	<0,01
ИЛ-6, пг/мл	2,4 [2,0, 3,1] 2,0; 5,3	26,6 [11,9, 74,9] 2,0; 4854	<0,01	14,9 [4,6, 29,7] 2,0; 6224	<0,01

Таблица 6. Уровень СРБ, ПКТ, ПСП и ИЛ-6 у пациентов с ИЭ

Биомаркер	Больные ИЭ, выписанные с улучшением (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Умершие больные с ИЭ (n=15) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р
hsСРБ, мг/л	77,6 [40,2, 159,4] 1,84; 431,1	132,2 [93,1, 180,1] 19,5; 375,2	<0,05
ПКТ, нг/мл	0,48 [0,13, 2,98] 0,02; 16,2	1,18 [0,5, 11,13] 0,04; 16,3	<0,05
ПСП, пг/мл	508 [254, 1371] 103; 5849	1247 [657, 2392] 213; 4327	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	38,0 [11,5, 99,2] 2,0; 4854	17,1 [15,4, 22,4] 10,8; 29,0	<0,05

Результаты показателей клеточного иммунитета, приведены в табл. 7.

Таблица 7. Показатели клеточного иммунитета у больных и здоровых лиц

Показатель	Контрольная группа (n=30) Me [25%, 75%] Min, Max	Больные ИЭ (n=56) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, p	Больные с отвергнутым ИЭ (n=22) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, p
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	6,8 [6,0, 7,6] 5,5; 9,8	10,0 [8,0, 15,5] 3,0; 42,0	<0,05	9,6 [7,5, 13,2] 1,1; 17,0	<0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,69 [2,11, 3,09] 1,6; 6,15	1,65 [0,99, 2,3] 0,25; 3,94	<0,05	1,6 [1,1, 2,1] 0,53; 3,9	<0,05
Т-лимфоциты CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	2,0 [1,58, 2,36] 1,12; 4,73	1,14 [0,74, 1,65] 0,21; 3,15	<0,05	1,21 [0,77, 1,42] 0,47; 2,5	<0,05
Лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс	3,57 [2,83, 4,41] 1,88; 5,9	9,3 [5,74, 15,5] 1,8; 33,6	<0,05	7,7 [5,3, 10,9] 2,3; 27,7	<0,05
Активированные Т-лимфоциты CD3+/HLA-DR+, $\times 10^9/\text{л}$	0,12 [0,08, 0,17] 0,04; 0,31	0,09 [0,05, 0,22] 0; 0,87	>0,05	0,05 [0,02, 0,11] 0; 0,31	<0,05
Т-хелперы CD3+/CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	1,2 [0,88, 1,39] 0,58; 2,82	0,68 [0,38, 1,04] 0,06; 2,6	<0,05	0,61 [0,47, 0,84] 0,24; 1,52	<0,05
Т-цитотоксические CD3+/CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,66 [0,51, 0,87] 0,42; 1,6	0,34 [0,22, 0,62] 0,09; 1,04	<0,05	0,38 [0,27, 0,58] 0,14; 1,25	<0,05

Показатель	Контрольная группа (n=30) Me [25%, 75%] Min, Max	Больные ИЭ (n=56) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р	Больные с отвергнутым ИЭ (n=22) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, р
Иммунорегенераторный индекс (CD4+/CD8+)	1,74 [1,27, 2,14] 1; 3	1,96 [1,2, 2,98] 0,2; 10,1	>0,05	1,69 [1,16, 2,34] 0,19; 3,04	>0,05
В-лимфоциты CD19+, ×10 ⁹ /л	0,35 [0,25, 0,48] 0,17; 1,03	0,2 [0,09, 0,33] 0,01; 0,86	<0,05	0,17 [0,08, 0,4] 0,006; 0,92	<0,05
НК-клетки CD16+/CD56+ ×10 ⁹ /л	0,32 [0,22, 0,43] 0,11; 0,9	0,15 [0,09, 0,27] 0,05; 0,7	<0,05	0,18 [0,1, 0,5] 0,05; 1,07	>0,05
Т-НК-клетки CD16+, CD56+ ×10 ⁹ /л	4,4 [2,9, 6,2] 1,3; 12,4	0,05 [0,02, 0,11] 0,004; 0,23	<0,05	0,07 [0,03, 0,09] 0,007; 0,5	<0,05
Дубль-клетки CD4+/CD8+, ×10 ⁹ /л	0,003 [0,002, 0,005] 0; 0,015	0,003 [0,001, 0,007] 0,001; 0,04	>0,05	0,004 [0,002, 0,007] 0,0; 0,05	>0,05
Моноциты HLA-DR+, %	95,0 [91,0, 97,0] 87,0; 99,0	89,5 [80,3, 92,8] 54; 98	<0,05	82,0 [77, 97] 36; 100	<0,05
Окислительная активность моноцитов, %	93,6 [90,5, 95,7] 86; 99	84 [76, 87] 51; 96	<0,05	80,5 [74, 88] 58; 96	<0,05
Окислительная активность гранулоцитов), %	94,2 [90,7, 96,1] 85,6; 99	86,9 [79, 92] 58; 99	<0,05	88 [79, 92] 65; 97	<0,05

Анализ результатов комплексного исследования показателей клеточного иммунитета позволил выявить статистически значимые отличия в отношении повышения абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+, у больных с ИЭ по сравнению с пациентами, у которых ИЭ был отвергнут. У пациентов с ИЭ абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+ было статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у больных с отвергнутым ИЭ. Статистически значимых отличий в других показателях клеточного иммунитета в этих группах больных не выявлено.

При сравнении результатов показателей клеточного иммунитета было выявлено достоверное снижение абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+, абсолютного количества NK-клетки CD16+/CD56+ у умерших больных с ИЭ, по сравнению с группой пациентов, выписанных с улучшением.

Все больные с ИЭ получали комплексное лечение, включая терапию антибактериальными средствами. В целях определения эффективных биомаркеров прогнозирования течения и оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии всем пациентам проведено повторное комплексное лабораторное обследование через 1 и 2 нед. Динамика результатов исследования БСЖК и TnI у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением, приведены в табл. 8.

Таблица 8. Динамика БСЖК и тропонина I у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением

Биомаркер	При поступлении (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 1 нед. (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 2 нед. (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max
БСЖК, нг/мл	0,59 [0,16, 2,33] 0,001; 50,0	0,26 [0,05, 0,97] 0,001; 5,92	0,53 [0,001, 1,03] 0,001; 8,48
TnI, нг/мл	0,001 [0,001, 0,09] 0,001; 3,01	0,001 [0,001, 0,02] 0,001; 0,98	0,001 [0,001, 0,07] 0,001; 1,63
Отличие	$p < 0,05$		$> 0,05$

В табл. 9 приведена динамика изменений уровней БСЖК и TnI у умерших пациентов с ИЭ.

Таблица 9. Динамика кардиального БСЖК и TnI умерших пациентов с ИЭ

Биомаркер	При поступлении (n=15) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 1 нед. (n=8) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, p
БСЖК, нг/мл	1,4 [0,56, 8,03] 0,06; 48,4	1,79 [0,58, 15,1] 0,44; 19,7	>0,05
TnI, нг/мл	0,02 [0,001, 1,24] 0,001; 7,8	0,08 [0,009, 0,79] 0,002; 1,02	>0,05

В табл. 10 приведена динамика изменений уровней NTproBNP и ST2 у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением, а в табл. 11 у умерших больных.

Результаты исследования уровней NTpBNP и ST2 в динамике в группах больных ИЭ, выписанных с улучшением и умерших, демонстрируют противоположный характер изменений. У больных ИЭ, выписанных с улучшением, отмечается достоверное снижение уровней биомаркеров через 2 нед. лечения, а в группе умерших наоборот, их достоверное увеличение через 1 нед.

Таблица 10. Динамика уровней NTproBNP и ST2 у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением

Биомаркер	При поступлении (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 1 нед. (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 2 нед. (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max
NTpBNP, пг/мл	1203 [478, 5395] 17,34; 111417	1125 [313, 5076] 12,2; 89629	1018 [609, 4461] 40,2; 25178
ST2, нг/мл	65,3 [25,1, 99,1] 10,9; 280	64,0 [40,2, 93,5] 22,6; 278	48,0 [35, 102,5] 22,0; 236,0
Отличие	>0,05		p<0,05

Таблица 11. Динамика уровней NTproBNP и ST2 у умерших пациентов с ИЭ

Биомаркер	При поступлении (n=15) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 1 нед. (n=8) Me [25%, 75%] Min, Max	Отличие, p
NTproBNP, пг/мл	12746 [1662, 16032] 124; 141361	15343 [2814, 21771] 1594; 45846	p<0,05
ST2, нг/мл	110,3 [57,7, 280] 23,5; 280	133,6 [121, 196,8] 106; 280	p<0,05

Динамика биомаркеров воспалительной реакции у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением, приведена в табл. 12.

Таблица 12. Динамика биомаркеров воспалительной реакции у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением

Биомаркер	При поступлении (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 1 нед. (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max	Через 2 нед. (n=55) Me [25%, 75%] Min, Max
hsCRP, мг/л	77,6 [40,2, 159,4] 1,8; 431	69,3 [18,9, 133,3] 2,0; 430	60,1 [22,3, 88,0] 16,9; 182
ИЛ-6, пг/мл	38,0 [11,5, 99,2] 2,0; 4854	19,7 [8,1, 40,1] 1,9; 198	17,0 [9,2, 32,9] 3,6; 100
ПКТ, нг/мл	0,48 [0,13, 2,98] 0,02; 16,2	0,15 [0,08, 0,61] 0; 6,9	0,12 [0,05, 0,32] 0,01; 3,1
Отличие	p<0,05		
ПСП, пг/мл	508 [254, 1371] 103; 5849	481 [255, 879] 84; 6462	353 [242, 679] 82; 3628
Отличие	p>0,05		p<0,05

В отношении hsCRP, ИЛ-6 и ПКТ установлено статистически значимое снижение уровня биомаркеров в 1-ю и 2-ю нед. лечения по сравнению с данными этих больных при поступлении. Уровень ПСП в 1-ю нед. лечения также имел тенденцию к снижению по сравнению с данными при поступлении, но отличия не носили достоверный характер ($p>0,05$). Однако к концу 2-й нед. лечения у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением, снижение уровня ПСП имели статистически значимые отличия ($p<0,05$) по сравнению с исходными результатами и данными, полученными спустя 1 нед.

В табл. 13 приведена динамика результатов исследования биомаркеров воспалительной реакции умерших пациентов с ИЭ. Динамика результатов исследования биомаркеров системной воспалительной реакции у умерших больных с ИЭ, таких как hsCRP, ПКТ и ПСП демонстрирует нарастание средних значений, при этом уровень ИЛ-6 снижается.

Таблица 13. Динамика биомаркеров воспалительной реакции умерших пациентов с ИЭ

Биомаркер	При поступлении (n=15) Me [25%, 75%] Min Max	Через 1 нед. (n=8) Me [25%, 75%] Min Max	Отличие, P
hsCRP, мг/л	132,2 [93,1, 180,8] 19,5; 375,2	135,7 [95,2, 182,5] 59,3; 197,0	$p>0,05$
ИЛ-6, пг/мл	17,1 [15,4, 22,4] 10,8; 29,0	16,8 [14,6, 22,2] 10,0; 25,8	$p>0,05$
ПКТ, нг/мл	1,18 [0,5, 11,13] 0,04; 16,31	1,37 [0,24, 3,07] 0,12; 12,41	$p>0,05$
ПСП, пг/мл	1247 [657, 2392] 213; 4327	1186 [862, 2322] 708; 3356	$p>0,05$

Проведенный сравнительный статистический анализ показателей клеточного иммунитета у пациентов с ИЭ, выписанных с улучшением, продемонстрировал различную достоверность изменения исследуемых параметров. Так, количество лейкоцитов статистически значимо ($p < 0,05$) снижалось у пациентов через 1 и 2 нед. лечения по сравнению с их значениями при поступлении. На этом фоне выявлено достоверное снижение лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса. В группе умерших пациентов с ИЭ в динамике показателей клеточного иммунитета статистически значимых отличий выявлено не было.

Для оптимального выбора биомаркеров диагностики, определения прогноза и оценки эффективности лечения был проведен анализ ROC-кривой, что позволило установить оптимальные точки разграничения (Cut off) и установить диагностическую и прогностическую ценность изученных биомаркеров. Результаты ROC- анализа, приведены в табл. 14.

Таблица 14. Диагностическая эффективность биомаркеров у больных ИЭ

Биомаркер	AUC	Доверительный интервал	Cut off	Se, %	Sp, %
БСЖК	0,654	(0,527-0,781)	>0,3 нг/мл	71,4	46,4
TnI	0,577	(0,462-0,693)	не установлено		
hsCRP	0,664	(0,545-0,783)	>50 мг/л	68,6	32,1
ИЛ-6	0,648	(0,523-0,774)	>15 пг/мл	74,3	50,0
ST2	0,774	(0,680-0,869)	>55 нг/мл	67,1	17,9
NT-proBNP	0,758	(0,650-0,866)	>410 пг/мл	84,3	35,7
ПКТ	0,683	(0,561-0,805)	>0,23 нг/мл	68,6	32,1
ПСП	0,556	(0,430-0,682)	не установлено		
Т-лимфоциты CD3+/HLA-DR+	0,653	(0,520-0,787)	>0,072×10 ⁹ /л	57,1	31,8

Для того чтобы оценить некоторые неопределенности (низкая специфичность) в использовании биомаркеров для диагностики ИЭ был проведен анализ вероятностей обнаружения ИЭ у пациентов с лихорадкой неясного генеза, результаты представлены в табл. 15.

Таблица 15. Вероятность диагностики ИЭ у пациентов с лихорадкой неясного генеза ($p < 0,05$)

Биомаркер/показатель	Cut off	Вероятность	Доверительный интервал
TnI	>0,2 нг/мл	1,32	(1,053-1,646)
БСЖК	>0,3 нг/мл	1,39	(1,015-1,90)
ST2	>55 нг/мл	1,88	(1,391-2,549)
NT-proBNP	>410 пг/мл	2,25	(1,401-3,627)
ИЛ-6	>15 пг/мл	1,39	(1,015-1,900)
hsCRP	>50 мг/л	1,51	(1,110-2,039)
ИЛ-6	>15 пг/мл	1,39	(1,02-1,90)
ПСП	>310 пг/мл	1,25	(0,9-1,73)
ПКТ	>0,23 нг/мл	1,57	(1,156-2,131)
Т-лимфоциты CD3+/HLA-DR+	>0,072×10 ⁹ /л	1,36	(1,016-1,828)

Данные табл. 15 показывают, что использование NT-proBNP (>410 пг/мл) и ST2 (>55 нг/мл) в группе больных с лихорадкой неясного генеза увеличивает вероятность диагностики ИЭ в 2,25 и 1,88 раза. Вклад других биомаркеров в диагностику заболевания существенно ниже. Показатель клеточного иммунитета незначительно повышает вероятность диагностики ИЭ, что позволяет с учетом низкой диагностической чувствительности и специфичности не рекомендовать его для использования в диагностике ИЭ.

Правильная оценка прогноза исхода заболевания позволяет изначально принять адекватное решение в отношении тактики и выбора метода лечения конкретного больного. В нашем исследовании, с помощью анализа ROC-кривой оценена способность биомаркеров прогнозировать летальный исход у больных ИЭ (сравнение групп умерших и выписанных с улучшением). Результаты анализа приведены в табл. 16.

Результаты табл. 16 показывают, что NT-proBNP, как в отношении диагностики ИЭ, так и в отношении предсказания летального исхода обладает наибольшей диагностической чувствительностью (84,3%) при низкой специфичности (35,7%). Поэтому исследование NT-proBNP необходимо использовать в клинической практике для прогнозирования течения ИЭ.

Таблица 16. Диагностические характеристики биомаркеров в отношении летального исхода у пациентов с ИЭ

Биомаркер/показатель	AUC	Доверительный интервал	Cut off	Se, %	Sp, %
БСЖК	0,669	(0,526-0,813)	>0,85 нг/мл	73,3	41,8
TnI	0,665	(0,503-0,828)	>0,1 нг/мл	66,7	34,5
hsCRP	0,667	(0,532-0,802)	>93 мг/л	80,0	40,0
ИЛ-6	0,671	(0,551-0,791)	<20 пг/мл	66,7	34,5
ST2	0,671	(0,515-0,827)	>110 нг/мл	53,3	21,8
NT-proBNP	0,758	(0,650-0,866)	>410 пг/мл	84,3	35,7
ПКТ	0,668	(0,522-0,815)	>1,1 нг/мл	66,7	36,4
ПСП	0,682	(0,536-0,829)	>620 пг/мл	80,0	40,0
Т-лимфоциты CD3+/HLA-DR+	0,652	(0,493-0,811)	<0,066×10 ⁹ /л	66,7	34,1
НК-клетки CD16+/CD56+	0,714	(0,565-0,863)	<0,108×10 ⁹ /л	66,7	25,0

Для более объективной оценки прогностической ценности биомаркеров и показателей клеточного иммунитета был проведен расчет относительно риска летального исхода у больных ИЭ. Результаты приведены в табл. 17.

Таблица 17. Относительный риск летального исхода у пациентов с ИЭ (p<0,05)

Биомаркер/показатель	Cut off	Относительный риск	Доверительный интервал
TnI	>0,1 нг/мл	2,7	(1,2-6,4)
БСЖК	>0,85 нг/мл	2,9	(1,03-8,27)
ST2	>110 нг/мл	2,9	(1,2-6,8)
NT-proBNP	>1600 пг/мл	6,1	(1,4-25,2)
hsCRP	>93 мг/л	4,2	(1,3-13,7)
ИЛ-6	<20 пг/мл	3,0	(1,1-7,8)
ПКТ	>1,1 нг/мл	2,7	(1,0-7,0)
ПСП	>620 пг/мл	3,1	(1,1-8,8)
Т-лимфоциты CD3+/HLA-DR+	<0,066×10 ⁹ /л	3,1	(1,056-9,041)
НК-клетки CD16+/CD56+	<0,108×10 ⁹ /л	3,9	(1,342-11,300)

Данные табл. 17 указывают на то, что все биомаркеры при превышении значений Cut off прогнозируют высокий риск летального исхода у больных ИЭ, так как значения относительного риска у всех биомаркеров превышает 1. Полученные результаты указывают, что такие биомаркеры, как NT-proBNP, ST2, ПКТ, ПСП, СРБ, необходимо использовать в клинической практике для оценки прогноза течения ИЭ. Показатели клеточного иммунитета, отражающие способность прогнозировать летальный исход при ИЭ, не уступают по своей значимости традиционным биомаркерам, и также могут быть использованы в клинической практике.

Результаты нашего исследования показали, что патогенез ИЭ представляет собой сложный комплекс взаимосвязанных патохимических нарушений, включающих системную воспалительную реакцию, постоянные эпизоды повреждения эндокарда и миокарда, и как следствие развитие фиброза миокарда и сердечной недостаточности, а также угнетения клеточного иммунитета на фоне бактериальной инфекции.

Полученные результаты исследования выявили повышенные значения уровня кардиального БСЖК и TnI у больных ИЭ на протяжении всего периода наблюдения (2 нед.), что позволило установить, что у больных ИЭ происходит постоянное субклиническое повреждение миокарда, которое является важным компонентом в патогенезе заболевания. Раскрытие этого патогенетического механизма, позволяет углубить наши представления о механизмах формирования и развития сердечной недостаточности при ИЭ.

Параллельное исследование биомаркеров стресса кардиомиоцитов – NT-proBNP и ST2 позволило установить, что NT-proBNP наиболее объективно отражает выраженность сердечной недостаточности и тяжесть состояния у больных ИЭ.

Изучение динамики биомаркеров системного воспаления показало, что изменение уровней ПКТ, ПСП и ИЛ-6 отражают состояние различных механизмов иммунного ответа на бактериальную инфекцию и, соответственно на различных этапах его течения могут иметь отличительную динамику. Выявлены достоверные отличия в отношении уровней СРБ, ПКТ и ИЛ-6 в группе больных с ИЭ по сравнению с пациентами с отвергнутым ИЭ. Исследование биомаркеров в процессе лечения больных ИЭ, позволило не только обнаружить достоверно значимое снижение уровня hsСРБ, ИЛ-6, ПКТ и ПСП при эффективной терапии

заболевания, но и установить, что контроль за эффективностью антибактериальной терапии необходимо проводить не ранее 2 нед. лечения.

Исследование показателей клеточного иммунитета у пациентов с ИЭ показали, что у умерших больных с ИЭ уровень лейкоцитоза выше, по сравнению с пациентами, выписанными с улучшением. Достоверно более выраженное снижение абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+ у умерших больных по сравнению с пациентами с ИЭ, выписанных с улучшением (средние значения абсолютные 0,06 и 0,13 соответственно), указывает на то, что иммуносупрессия связана с Т-клеточным звеном иммунного ответа на инфекцию. При этом, чем тяжелее течет ИЭ, тем выраженнее снижение абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+. Такая направленность изменений клеточного иммунитета свидетельствует о выраженной иммуносупрессии у больных ИЭ и плохом прогнозе.

ВЫВОДЫ

1. Повышенные значения уровня кардиального БСЖК и TnI у больных ИЭ на протяжении всего периода наблюдения свидетельствуют о том, что постоянное субклиническое повреждение миокарда является важным компонентом в патогенезе заболевания. Исследование TnI, БСЖК, ST2, NTproBNP повышают вероятность правильной диагностики ИЭ в 1,32; 1,39; 1,88; 2,25 раза соответственно. Уровень NTproBNP <1089 пг/мл, позволяет с 75% вероятностью исключить ИЭ у пациента, в отношении растворимого рецептора ST2 этот уровень составил 47,2 нг/мл.
2. Исследование ИЛ-6, hsCRP, ПКТ повышают вероятность правильной диагностики ИЭ в 1,39; 1,51; 1,57 раза соответственно.
3. Биомаркер NTproBNP обладает 84,3% диагностической чувствительностью и 35,7% диагностической специфичностью в отношении диагностики ИЭ. Диагностическая чувствительность для БСЖК, hsCRP, ИЛ-6, ST2, ПКТ составила 71,4%, 68,6%, 74,3%, 67,1%, 68,6%, соответственно; специфичность – 46,4%, 32,1%, 50,0%, 17,9%, 32,1%, соответственно.
4. Диагностическая чувствительность и специфичность в отношении показателей клеточного иммунитета для диагностики ИЭ составила: абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+ – чувствительность 57,1%, специфичность 31,8%.

5. Увеличение уровней биомаркеров выше значений Cut off повышают вероятность летального исхода: TnI ($>0,1$ нг/мл) – в 2,7раза; БСЖК ($>0,85$ нг/мл) – в 2,9 раза; ST2 (>110 нг/мл) – в 2,9 раза; NTproBNP (>1600 пг/мл) – в 6,1 раза; hsCRP (> 93 мг/л) – в 4,2 раза; ПСП (>620 пг/мл) – 3,1 раза. Снижение ИЛ-6 (<20 пг/мл) – в 3,0 раза; абсолютного количества Т-лимфоцитов CD3+/HLA-DR+ ($<0,066 \times 10^9$ /л) в 3,1 раза; абсолютного количества NK-клеток CD16+/CD56+ ($<0,108 \times 10^9$ /л) в 3,9 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включить в современные схемы обследования больных ИЭ исследование уровня NTproBNP, который обладает высокой диагностической чувствительностью и прогностической ценностью.
2. Из всех изученных нами биомаркеров системной воспалительной реакции ПСП обладает наибольшей чувствительностью (80%) в отношении прогноза летального исхода.
3. Для контроля за антибактериальной терапией ИЭ следует использовать совместное исследование биомаркеров системного воспаления ПКТ и ПСП, что позволяет более правильно оценить ее эффективность. Повторное исследование биомаркеров целесообразно проводить не ранее 2 нед. от начала лечения.
4. Комплексное исследование показателей клеточного иммунитета не следует использовать для контроля за антибактериальной терапией ИЭ. Подсчет количества лейкоцитов и расчет лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса, являются более простыми и достоверными критериями оценки лечения. Снижение количества лейкоцитов и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса уже спустя 1 нед. указывают на эффективность антибактериальной терапии.
5. Единичные результаты исследования кардиального БСЖК очень сложно интерпретировать и соотносить с клиническим течением ИЭ.

Работы, опубликованные по теме диссертации

1. Беганская Л.А., Кишкун А.А. Роль современных лабораторных технологий в диагностике инфекционного эндокардита // Лабораторная диагностика в решении проблем современной клинической медицины // Материалы всероссийской научно-практической конференции посвященной 125-летию кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики и 95-летию академика А.Н. Климова, Санкт-Петербург, 8-9 декабря 2015 года, с. 8-9.

2. Беганская Л.А., Кишкун А.А. Особенности лабораторной диагностики инфекционного эндокардита у детей // Медицинский алфавит. – 2016. - № 3. - Том 1. - Современная лаборатория. – С. 53-59.

3. Беганская Л.А. Оценка эффективности использования прокальцитонина и пресептина для диагностики инфекционного эндокардита // Медицинская лабораторная диагностика: прошлое, настоящее и будущее: Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 130-летию основания лабораторной службы в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко: Тезисы докладов. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2016. – С. 14-15.

4. Беганская Л.А., Кишкун А.А. Диагностика инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины // Медицинская лабораторная диагностика: прошлое, настоящее и будущее: Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 130-летию основания лабораторной службы в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко: Тезисы докладов. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2016. – С. 15-18.

5. Beganskaya L., Bugrov A., Roitman A., Naumova E., Morozov A., Dolgov V. Subpopulation of lymphoid cells analysis for risk prognosis in infective endocarditis // J. Clinical Chemistry and Laboratory medicine. - 2017. – P. 507.

6. Беганская Л.А., Ройтман А.П., Бугров А.В., Долгов В.В., Морозов А.Г., Федорова Т.А. Современная лабораторная диагностика инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины // Медицинский алфавит. – 2017. № 6. – Современная лаборатория. – Том № 1. – С. 11-19.

7. Беганская Л.А., Ройтман А.П., Морозов А.Г., Бугров А.В., Федорова Т.А., Долгов В.В. Роль современных маркеров системного воспаления в диагностике и прогнозировании течения инфекционного эндокардита. // Лабораторная служба. – 2017. - № 2. – С. 7-14.

8. Беганская Л.А., Ройтман А.П., Бугров А.В., Долгов В.В. Клинико-лабораторная оценка тяжести течения инфекционного эндокардита // Материалы XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новации клинической лабораторной диагностики». // Лаборатория. – 2018. - № 1. - С. 8-9.

9. Беганская Л.А. Лабораторная оценка тяжести инфекционного эндокардита // Материалы IX Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – 2018. - Т. 1. – С. 65-67.

Список сокращений

БСЖК – белок связывающий жирные кислоты

ИЛ – интерлейкин

ИЭ – инфекционный эндокардит

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

ПИЭ – первичный инфекционный эндокардит

ПКТ – прокальцитонин

ПСП – пресептин

СВО – системный воспалительный ответ

AUC – area under the curve

NT-proBNP – NT-про-мозговой натрийуретический пептид

ROC – receiver operating characteristic

Se – sensitivity (чувствительность)

Sp – specificity (специфичность)

ST2 – стимулирующий фактор роста

TnI – тропонин I