

Памяти академика Валентина Сергеевича Моисеева

На правах рукописи

ПИСАРИЮК АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА

**СПЕКТР НЕФРОПАТИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С
ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ:
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРЕДИКТОРЫ,
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, КАЛЬКУЛЯТОР РИСКА**

•

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой внутренних болезней
ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Тюрин Владимир Петрович

Заведующая 24 нефрологическим отделением ГБУЗ
«Городская клиническая больница имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения г.Москвы
Доцент кафедры нефрологии ФДПО Московского
государственного медико-стоматологического
университета им. А.И.Евдокимова
кандидат медицинских наук, доцент

Захарова Елена Викторовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «07» февраля 2018 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (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» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212.203.18

доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжелое инфекционное поражение сердца, частота которого достоверно увеличилась в период с 2000 года [Тюрин В.П., 2012; Pant S, 2015]. Несмотря на все достижения в области диагностики и лечения инфекционного эндокардита на протяжении последних десятилетий, сохраняется неизменно высокий уровень летальности (20%) [Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, 2016; ESC, 2015], что способствует поиску новых факторов, предсказывающих риск неблагоприятного исхода, возможностей их коррекции или изменения сроков до оперативного вмешательства. Хорошо известно, что значимый вклад в неэффективность антибактериальной терапии, отказ в оперативном вмешательстве и, соответственно, прогноз при ИЭ вносит вовлечение почек [Conlon, 1998; Дробышева В.П., 2003; Демин А.А., 2003; Козловская Л.В., 2008; Моисеев В.С., 2014; ESC, 2015]. Более 50 лет назад данное осложнение встречалось у 61-75,8% пациентов [Абрикосов, 1954], ожидалось снижение его частоты на фоне современной антибактериальной терапии, но этого не произошло. Частота поражения почек продолжает составлять 50-80%, а по данным аутопсии – до 91,6% [Voils, 2015]. Клинически повреждение почек может проявляться быстрым нарастанием креатинина. Острое почечное повреждение выявляется у каждого третьего больного [Conlon, 1998], однако, при целом ряде паренхиматозных заболеваний почек (гломерулонефриты, острый интерстициальный нефрит и др.) острый процесс может захватить орган, привести к появлению признаков повреждения (альбинурии, гематурии и т.д.), но не отразиться на функции. Для этого экспертами KDIGO был введен термин «острого почечного расстройства» или «острая болезнь почек (ОБП)». Учитывая длительность заболевания и патогенетические механизмы повреждения почки при ИЭ, актуальным является изучение распространенности ОБП и клинικο-морфологических ассоциаций данного состояния, таких данных в мировой литературе нет. Изучение частоты, механизмов, ассоциаций и прогностического значения болезни почек при ИЭ в реальной клинической практике может стать основой для разработки оптимального алгоритма ведения пациентов с эндокардитом и сопутствующим повреждением почек. В нескольких исследованиях были выявлены предикторы развития дооперационного и постоперационного ОПП, которые включали возраст, возбудителя, сопутствующую патологию и лечение нефротоксичными препаратами [Conlon, 1998; Legrand, 2013; Ritchie 2017]. Предикторы развития и возможности профилактики ОБП остаются неопределенными. Принципиальные различия в патофизиологических механизмах создают разные мишени для терапевтического воздействия (повреждение клубочков, канальцев или смешанные нарушения), и в настоящее время определяются по косвенным клиническим признакам, так как точно могут быть диагностированы только при биопсии, сопряженной с определенными рисками, или аутопсии. Неинвазивным методом ранней диагностики гломерулярных и канальцевых повреждений может стать применение почечных маркеров: альбумина (маркер повреждения клубочков), NGAL, КИМ-1 (маркеры повреждения

проксимальных канальцев), цистатина С (показатель функции почек). Новые биомаркеры могут использоваться для моделирования риска неблагоприятного прогноза: повышение уровня цистатина С увеличивало риск госпитальной и отдаленной летальности [Björman, 2012; Magnus 2016], влияние NGAL и КИМ-1 на исходы не изучалось.

После окончания активной фазы ИЭ сохраняется высокий риск поздних осложнений: рецидив заболевания, формирование порока сердца, нарастание явлений сердечной недостаточности, смерть. Частота повторной инфекции колеблется от 2,7% до 22,5%, необходимость позднего кардиохирургического вмешательства от 3 до 7%, а 5-летняя выживаемость составляет 67-92% [Thuny 2012; Скопин И.И. 2013]. Разработано несколько калькуляторов риска для прогнозирования эмболических событий [Hubert 2013, Thuny 2015], периоперационной летальности, шестимесячной летальности [Park 2016], но не опубликовано ни одного калькулятора риска развития нефропатий при ИЭ, интерес представляет создание калькулятора для прогнозирования почечных событий.

Степень разработанности темы

В литературе представлено несколько крупных исследований, посвященных поражению почек при ИЭ. Самым цитируемым исследованием, посвященным морфологическим изменениям в почках при инфекционном эндокардите, стало исследование Majumdar, проведенное в 2000 году в Великобритании, где изучалось 20 биопсийных и 42 аутопсийных препарата почек, показан разнообразный спектр патологических изменений в почках, при этом гломерулонефрит был диагностирован только в 26% случаев и не являлся преобладающей находкой, как считалось ранее. В 2015 году в США Voils при исследовании 49 прижизненных биопсий выявил ассоциации гломерулонефрита со стафилококками, стрептококками, гипоклемемией и ANCA антителами, однако, основной целью исследования было изучение связи морфологической формы гломерулонефрита с клиническими проявлениями, другие механизмы повреждения почек Voils не изучались. Исследования почечной функции у пациентов с ИЭ также немногочисленны. В исследовании Conlon с соавторами в 1998 году в США у 185 пациентов с ИЭ острое почечное повреждение развивалось у каждого третьего больного и было достоверно ассоциировано с госпитальной летальностью, предикторами ОПП тогда были выявлены старший возраст больных, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, тромбоцитопения, *S. aureus* и протезированные клапаны. Возраст и тромбоцитопения стали также независимыми предикторами ОПП, при этом пациенты, у которых ОПП развивалось вследствие сепсиса или кардиохирургического вмешательства, имели выше уровень летальности. В 2010 году в исследовании Buchholtz с соавторами в Дании 223 пациента с ИЭ были разделены на 5 групп по клиренсу креатинина, было показано, что нарушение функции почек в большинстве случаев полностью обратимо. В 2012 году во Франции из 202 обследованных пациентов у 120 острое почечное повреждение развилось после кардиохирургической операции, в том же исследовании были выявлены предикторы постоперационного острого почечного повреждения: многокомпонентные операции, анемия, ванкомицин, аминогликозиды, контрастные исследования. При этом ОПП,

возникающее после операции, по сравнению с ОПП, возникающим до операции, были ассоциированы с худшим прогнозом и госпитальной летальностью. Среди новых биомаркеров повреждения почек в исследовании Vjurgan в Швеции в 2012 году изучался цистатин С, автор показал, что цистатин С является не только ранним диагностическим маркером почечной дисфункции, но и независимым предиктором смерти. В 2015 году Котова Е.О. исследовала цистатин С и КИМ-1 у пациентов с ИЭ, однако, в проведенном исследовании диагностическая ценность маркеров не была выявлена. Среди российских авторов проблемой поражения почек при ИЭ занимались Тареев Е.М., Демин А.А., Дробышева В.П. (описавшие клинические варианты вовлечения почек при ИЭ у 70 пациентов), Мухин Н.А., Козловская Л.В., Таранова М.В., Андросова Т.В., Чипигина Н.С., Пономарева Е.Ю., Моисеев В.С. В нескольких крупных ретроспективных исследованиях и одном мета-анализе исходов у пациентов с ИЭ была показана роль почечной дисфункции в развитии осложнений и госпитальной летальности. Фенотипирование поражения почек при ИЭ с позиций выделения острой болезни почек, изучение NGAL, создание калькуляторов риска развития почечных событий ранее не проводилось.

Цель настоящего исследования: изучить спектр и особенности поражения почек у пациентов с инфекционным эндокардитом, методы диагностики, в том числе с использованием биомаркеров (NGAL, КИМ-1, альбумин, цистатин С), и его роль в моделировании риска неблагоприятного исхода.

Задачи исследования:

У пациентов, госпитализированных с ИЭ,

1. Изучить распространенность, клинические проявления, фенотипы, факторы риска, предикторы и прогностическое значение поражения почек
2. Оценить значение биологических маркеров NGAL, КИМ-1, альбумина, цистатина С для ранней диагностики и краткосрочного прогноза поражения почек
3. На основании клинических данных и биомаркеров изучить предикторы развития почечных событий и разработать калькулятор риска
4. Изучить исходы, предикторы летальности, выживаемость и определить вклад поражения почек.

Научная новизна

У пациентов, находящихся в стационаре с инфекционным эндокардитом (n=209) изучена частота, тяжесть, длительность и детерминанты развития поражения почек с позиций выделения острой болезни почек, основанной как на структурных изменениях, так и на почечной функции. Установлено, что ОПП развивается в 66% случаев и представлено преимущественно I (41%) и III (37%) стадиями, ОБП развивается у 64%.

Установлено, что ОПП у пациентов с ИЭ на фоне ХБП развивается в 51% случаев. Пациенты с ОПП на фоне ХБП по сравнению с пациентами с ОПП de novo характеризуются большей частотой ССЗ (ИБС, инфаркт головного мозга, АГ, ФП, ХСН), других сопутствующих заболеваний (СД, ХРБС), регулярной анти тромботической терапии, назначения гликопептидов и увеличением госпитальной летальности.

Установлено, что медиана длительности снижения почечной функции при инфекционном эндокардите составляет 9 дней (интерквартильный размах 6-16). Пациенты с ОБП по сравнению с пациентами без ОБП характеризуются большей частотой болевого синдрома в пояснице, длительной лихорадкой, наличием ХБП в анамнезе, поражением нескольких клапанов, ассоциацией с назначением гликопептидов и ансамицинов.

По данным морфологического исследования (n=28) у 28,6% пациентов диагностирован гломерулонефрит, у 78,9% острый канальцевый некроз, у 10,7% абсцессы в почках, у 7,1% аллергический тубулоинтерстициальный нефрит, у 3,6% инфаркт почки, у 3,6% эмболия в почечные сосуды. Вовлечение канальцев в патологический процесс ассоциировано с грамотрицательной флорой.

Проанализировано значение биологических маркеров в диагностике и определении прогноза поражения почек при инфекционном эндокардите (n=65). Установлено, что цистатин С является ранним маркером ОПП, его независимым предиктором и предиктором госпитальной летальности. Установлено, что цистатин С и NGAL являются маркерами ОБП. Частота выявления нарушения функции почек увеличилась с 77% до 88% при учете пациентов с повышением уровня цистатина С >1,35 мг/л. NGAL у пациентов с инфекционным эндокардитом изучалась впервые. Разработан калькулятор риска развития почечной дисфункции при ИЭ

Установлены предикторы развития ОПП: метициллинрезистентный стафилококк, появление/ухудшение симптомов сердечной недостаточности, назначение гентамицина, ИБС в анамнезе, лейкоцитоз при поступлении >11,5x10⁹/л, продолжительность госпитализации >20,7 дней, С-реактивный белок >90 мг/л. В подисследовании с биомаркерами независимым предиктором ОПП определен цистатин С >1,35 мг/л. Установлены предикторы развития ОБП: болевой синдром в пояснице, длительная лихорадка, ХБП в анамнезе, назначение гликопептидов.

Выявлено, что повышение уровня цистатина С в сыворотке при поступлении >1,87 мг/л ассоциировано с появлением/ухудшением симптомов сердечной недостаточности и более высоким риском госпитальной летальности.

Установлено, что пациенты с ОПП по сравнению с пациентами без ухудшения функции почек характеризуются более высокой частотой осложнений: развития эмболий (52,2 и 36,6%), прогрессирования сердечной недостаточности (82,6 и 60,6%), персистирования инфекции (40,6 и 8,5%), развития септического шока (19,6 и 4,2%), кровотечений (6,5 и 0,0) и госпитальной летальности (44,2 и 11,3%). При этом пациенты с выполненным оперативным вмешательством по сравнению с пациентами с консервативной терапией имеют меньшую частоту развития септического шока (0,0 и 17,1%), госпитальной летальности (14,7 и 36,6%), годичной летальности (0,0 и 13,1%). Установлено, что развитие септического шока, ОПП, персистирование лихорадки и ЧСС >110 уд в мин снижают выживаемость у пациентов с инфекционным эндокардитом, единственным фактором, увеличивающим выживаемость является хирургическое лечение.

Практическая значимость

На основании анализа анамнестических, клинико-демографических, лабораторно-инструментальных данных пациентов с ИЭ установлена частота, выраженность, фенотипы нефропатии, ассоциированной с ИЭ и предикторы ее развития, что дает возможность выделить группу пациентов с высоким риском вовлечения почек в патологический процесс в ходе заболевания.

На основании анализа микроскопии была установлена частота, выраженность и варианты морфологических изменений, установлены ассоциации с клиническими проявлениями, возбудителями ИЭ, лекарственными препаратами.

Изучение уровня биомаркеров ОПП в группах пациентов с нефропатией и без продемонстрировало, что вовлечение почек ассоциировано с более высокими уровнями биомаркеров (NGAL, KIM-1, альбумин в моче, цистатин С в сыворотке крови), при этом достоверные данные получены для NGAL и цистатина С, что дает возможность определения их как маркеров доклинического повреждения почек, а цистатина С - и в качестве предиктора развития ухудшения функции почек в ходе заболевания.

Установлены предикторы ОПП (в порядке уменьшения значимости): метициллинрезистентный стафилококк, появление/ухудшение симптомов сердечной недостаточности, назначение гентамицина, ИБС в анамнезе, лейкоцитоз при поступлении $>11,5 \times 10^9/\text{л}$, продолжительность госпитализации $>20,7$ дней, С-реактивный белок $>90 \text{ мг/л}$. В подисследовании с биомаркерами независимым предиктором ОПП определен цистатин С $>1,35 \text{ мг/л}$. Разработан калькулятор риска развития ОПП. Установлены предикторы развития ОБП (в порядке уменьшения значимости): болевой синдром в пояснице, длительная лихорадка, ХБП в анамнезе, назначение гликопептидов.

У пациентов с инфекционным эндокардитом при анализе выживаемости установлено, что кумулятивная выживаемость выше в группе оперированных больных по сравнению с группой с консервативной терапией, определены предикторы худшей выживаемости (в порядке уменьшения значимости): септический шок, ОПП, персистирующая лихорадка, ЧСС при поступлении >110 уд в минуту, что позволит идентифицировать подгруппы пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов.

Положения, выносимые на защиту

1. Нефропатия, ассоциированная с инфекционным эндокардитом, развивается у 90%. В 66 % проявляется ОПП, в 36 % развивается до госпитализации, в 2% требует проведения ЗПТ. В 51% случаев ОПП возникает на фоне ХБП, представлено преимущественно I (41%) и III (37%) стадиями. ОБП развивается у 64%.

2. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови является предиктором развития неблагоприятного прогноза ОПП при инфекционном эндокардите. Уровень цистатина С в сыворотке крови при поступлении $>1,87 \text{ мг/л}$ ассоциирован с прогрессированием сердечной недостаточности и более высоким риском госпитальной летальности

3. Предикторы ОПП: метициллинрезистентный стафилококк, назначение гентамицина, появление/ухудшение симптомов сердечной недостаточности, ишемическая болезнь сердца анамнезе, уровень лейкоцитов при поступлении,

продолжительность госпитализации, уровень С-реактивного белка могут стать основой для разработки простого калькулятора риска снижения функции почек.

4. Пациенты с ОПП по сравнению с пациентами без ухудшения функции почек характеризуются более высокой частотой осложнений: развития эмболий, появления/ухудшения симптомов сердечной недостаточности, персистирующей инфекции, развития септического шока, кровотечений и госпитальной летальности. Установлено, что развитие септического шока, ОПП, персистирующая лихорадка и ЧСС при поступлении > 110 уд в мин снижают выживаемость у пациентов с инфекционным эндокардитом, а хирургическое лечение является единственным фактором, увеличивающим выживаемость.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу кардиологических, терапевтических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ им В.В. Виноградова ДЗМ (Москва).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ им В.В. Виноградова ДЗМ г. Москвы 28 июня 2018 г. Основные положения диссертации доложены на XV ежегодном Конгрессе «Молекулярная диагностика 2017» (Москва, 2017), II Всероссийская конференция молодых терапевтов (Москва, 2018), Российских кардиологических конгрессах (Санкт-Петербург 2017, Москва 2018) Европейском конгрессе по микробиологии (Вена, 2017), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Флоренция, 2016, Барселона 2017, Мюнхен 2018), Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH (Москва, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 23 отечественных и 130 зарубежных источника. Работа содержит 54 таблиц и 23 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование изучения частоты и фенотипов поражения почек включено 209 пациентов (средний возраст составил 58 (36;72) лет) с верифицированным диагнозом инфекционного эндокардита, госпитализированных в городскую клиническую больницу им В.В. Виноградова (№64) в 2010-2018 гг. (таб. 1). Из них у 65 пациентов проводилось

изучение маркеров почечного повреждения (NGAL, KIM-1, альбумин, цистатин С). В клинико-морфологическое исследование почек включено 28 пациентов с ИЭ (26 аутопсийных и 2 биопсийных образца).

Диагноз достоверного или вероятного инфекционного эндокардита устанавливали на основании патологоанатомического критерия у всех умерших пациентов, для выживших на основании общепринятых критериев Дюка (у включенных до августа 2015 года - модифицированных критериев Дюка ESC 2009, после августа 2015 года – модифицированных критериев Дюка ESC 2015). Острое течение ИЭ диагностировалось при длительности заболевания не более 56 дней (8 недель) и было выявлено у 169 пациентов (80,9%), у остальных отмечалось подострое (затяжное) течение – более 8 недель от начала симптомов до начала лечения. Не включались пациенты с неактивным ИЭ.

У всех пациентов были оценены жалобы, данные анамнеза, проведено физическое обследование (таб. 2), выполнено исследование общего клинического и биохимического анализов крови с определением уровня мочевины, СКр, электролитов, исследование общего клинического анализа мочи (с подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов, количества белка), микробиологическое исследование крови в том числе методом ПЦР.

У всех пациентов оценивали терапию амбулаторно и в стационаре (таб. 3). Средняя продолжительность госпитализации составила 24 (11;39) дней (Me (IQR)).

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=209)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	133/76(63,6)
Возраст, годы	58(36-72)
Алкоголь, n (%)	58(27,8)
Внутривенная наркомания, n (%)	64(30,6)
Длительность ИЭ, дни	43(26-69)
ИЭ в анамнезе, n (%)	26(12,4)
ХСН в анамнезе, n (%)	114(54,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	120(57,4)
Сахарный диабет, n (%)	49(23,4)
Хронический пиелонефрит, n (%)	50(23,9)
HSV-инфекция, n (%)	67(32,1)
Онкология, n (%)	14(6,7)
Ревматические заболевания, n (%)	9(4,3)
ВИЧ, n (%)	8(3,8)
ХБП, n (%)	87(41,6)
Индекс Чарльстон, баллы	5,4(4,0)

Примечание: данные (возраст, длительность ИЭ) представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль; как M±SD (индекс Чарльсон);

Таблица 2.

Клинические симптомы исследуемой группы (n=209)

Показатель	Значение
Лихорадка, n (%)	191(91,4)
Лихорадка, С (M±SD)	38,5(1,0)

Одышка, n (%)	146(69,9)
Новый шум в сердце, n (%)	135(64,6)
Гепатомегалия, n (%)	125(59,8)
Спленомегалия, n (%)	98(46,9)
Периферические отеки, n (%)	85(40,7)
Кашель, n (%)	65(31,1)
Пурпура, n (%)	46(22,0)
Артралгии, n (%)	41(19,6)
Потеря веса, n (%)	39(18,7)
Боль в грудной клетке, n (%)	35(16,7)
Боль в пояснице, n (%)	26(12,4)
Пятна Лукина, n (%)	23(11,0)
Неврологическая симптоматика, n (%)	18(8,6)
“Барабанные” пальцы, n (%)	13(6,2)
Синкопэ, n (%)	6(2,9)
Пятна Дженуэя, n (%)	2(1,0)
Узелки Ослера, n (%)	1(0,5)

Примечание: данные (лихорадка) представлены как M±SD

Таблица 3.

Медикаментозная терапия амбулаторно и в стационаре, контрастные исследования (n=209)

Показатель	Значение
Аминогликозиды, n (%)	143(68,4)
Цефалоспорины, n (%)	142(67,9)
Гликопептиды, n (%)	84(40,2)
Пенициллины, n (%)	79(37,8)
Ансамицины, n (%)	43(20,6)
Фторхинолоны, n (%)	40(20,1)
Карбапенемы, n (%)	24(11,5)
Оксазолидиноны, n (%)	11(5,3)
Липопептиды, n (%)	9(4,3)
Тетрациклины, n (%)	4(1,9)
НПВС, n (%)	186(89,0)
Контраст, n (%)	36(17,2)

В проспективное исследование по изучению биомаркеров почечного повреждения (NGAL, KIM-1, альбумин, цистатин С) было включено 65 пациентов, госпитализированных с ИЭ (таб. 4). В подисследование морфологических изменений при ИЭ включено 28 пациентов.

Таблица 4.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИЭ, у которых исследовались почечные биомаркеры (n=65)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	41/24(63,1)
Возраст, годы	63(42-74)
Алкоголь, n (%)	12(18,5)

Внутривенная наркомания, n (%)	13(20,0)
Длительность ИЭ, дни	52(29-80)
ИЭ в анамнезе, n (%)	7(10,8)
ХСН в анамнезе, n (%)	43(66,2)
Артериальная гипертония, n (%)	44(66,7)
Сахарный диабет, n (%)	19(29,2)
Хронический пиелонефрит, n (%)	15(23,1)
HSV-инфекция, n (%)	13(20,0)
Онкология, n (%)	8(12,3)
Ревматические заболевания, n (%)	3(4,6)
ВИЧ, n (%)	2(3,1)
ХБП, n (%)	32(49,2)
Индекс Чарльстон, баллы	6,2(4,3)

Примечание: данные (возраст, длительность ИЭ) представлены как медиана, 25-й и 75-й перцентиль; как $M \pm SD$ (индекс Чарльстон)

В данной группе проводилась оценка клинических и лабораторных показателей сразу при поступлении до введения лекарственных препаратов.

Оценка стандартных эхокардиографических параметров проводилась всем пациентам при стандартной эхокардиографии (Эхо-КГ) на аппарате VIVID-7 (General Electric, США) по общепринятому протоколу, в дополнение к трансторакальной эхокардиографии использовалась чреспищеводная эхокардиография.

Микробиологическое обследование включало в себя бактериологическое (культуральный посев крови, в том числе посмертно), молекулярно-биологическое (ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием) исследования, при аутопсии или интраоперационно аналогично исследовался материал ткани клапана (таб. 4). Спектр возбудителей ИЭ представлен на рис.1.

Таблица 4.

Методы микробиологической диагностики у пациентов с ИЭ (n=209)

Метод	Выполнено	Исследование положительно
Культуральный посев крови при жизни, n (%)	209(100)	137(65,5)
ПЦР крови с последующим секвенированием при жизни, n (%)	81(38,8)	47(58,0)
Культуральный посев крови посмертно, n (%)	57(27,3)	39(68,4)
Культуральный посев ткани клапана посмертно, n(%)	54(25,8)	36(66,7)
ПЦР ткани клапана посмертно, n(%)	11(5,3)	10(90,9)
Культуральный посев ткани клапана интраоперационно, n(%)	26(12,4)	7(26,9)
ПЦР ткани клапана интраоперационно, n(%)	4(1,9)	4(100,0)

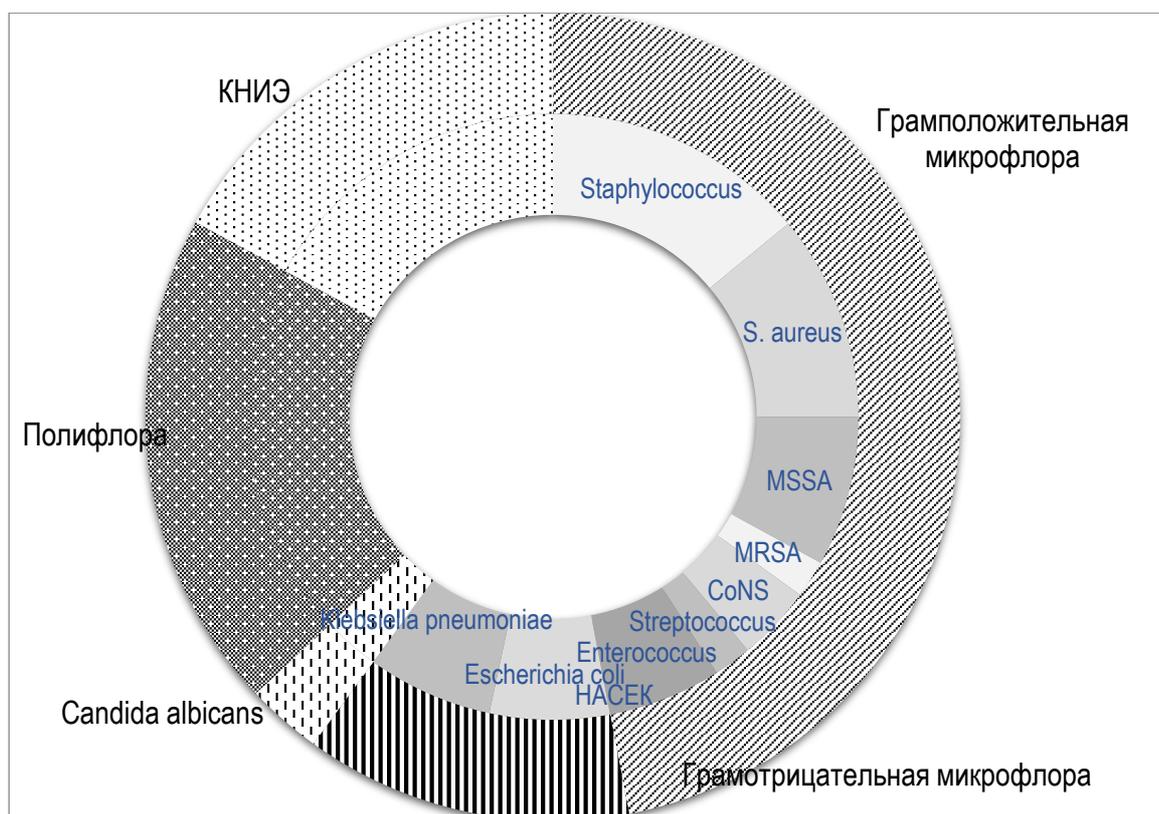


Рисунок 1. Спектр возбудителей ИЭ (n=209).

КНИЭ – культуронегативный инфекционный эндокардит

Фенотипирование поражения почек проводилось на основании определения почечной функции и почечных синдромов. ОПП, ОБП и ХБП диагностировали согласно действующим рекомендациям [KDIGO, 2012], стадии ОБП согласно консенсусу рабочей группы [ADQI 16 Workgroup, 2017]. В зависимости от наличия анамнеза ХБП выделены: ОПП de novo (у пациентов без анамнеза ХБП) и ОПП на фоне ХБП. При этом ХБП определяли только как снижение СКФ_{СКД-EP1} <60 мл/мин/1.73м² на протяжении не менее 3 месяцев, предшествующих госпитализации. Нефропатией, ассоциированной с ИЭ, считалось наличие почечной дисфункции и/или почечных синдромов.

Морфологическое исследование было выполнено 28 пациентам. Биопсия прижизненно была выполнена в двух случаях: в первом в связи с прогрессирующим нефротическим синдромом, несмотря на оптимальную терапию, во втором в связи с прогрессирующей почечной дисфункцией, в обоих случаях для определения дальнейшей тактики лечения. Морфологические изменения в почках определялись по стандартным гистологическим критериям, соответствующим признакам инфаркта почки, абсцесса почки, гломерулонефрита, канальцевого некроза, тубуло-интерстициального нефрита, эмболии в почечную артерию.

Оценка структурных и функциональных изменений в почках с использованием биомаркеров (альбумин, NGAL, KIM-1, цистатин С) проводилась 65 пациентам с ИЭ. Определялись цистатин С в сыворотке крови, молекула почечного повреждения-1 (KIM-1), нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), альбумин в моче. Уровень KIM-1, NGAL, альбумин в моче определяли методом иммуноферментного анализа. Диапазон значений для KIM-1 составил от 1 до 300 нг/мл. В связи с отсутствием четко определенных пограничных значений для KIM-

1 в качестве референсного уровня использовалось среднее значение, составившее 1,0 нг/мл, которое ранее уже апробировалось в рамках пилотного исследования по изучению биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ИЭ. Уровень цистатина С в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа. Диапазон значений для цистатина С в сыворотке – 0,5-1000 нг/мл. Референсный уровень цистатина С в сыворотке определяли как 1,1 нг/мл.

Оценка показаний к хирургическому лечению, периоперационного риска определялась согласно действующим рекомендациям для левостороннего и правостороннего ИЭ, риск периоперационной летальности оценивался по шкале EUROSCORE II

Оценка краткосрочных и долгосрочных исходов. Краткосрочные исходы оценивали на основании длительности и результатов госпитализации. Долгосрочные исходы оценивали через 12 месяцев при структурированном телефонном опросе. Регистровали наличие повторных эпизодов ИЭ и смерть от любой причины.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 14.2 for Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США). Проверка распределений выполнялась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), для количественных переменных с асимметричным распределением (Skewness>1) рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Мана-Уитни. Для сравнения трех независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат Пирсона(χ^2). Результаты считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$. Для сравнения трех независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса с меньшим уровнем статистической значимости ($p < 0,017$). Все переменные, для которых была 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 показателей использовали ROC-анализ с определением площади по ROC-кривой (AUC). Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе соотнесения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения. Балл отсечения был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Каждую группу пациентов с нарушением функции почек рассматривали в качестве фиксированного эффекта, каждую подобранную по демографическим характеристикам пару контрольной группы - в качестве случайного эффекта. Наименьшие площади отмечали для каждой группы, различия между группами с различными почечными повреждениями и контрольной группой оценивали по логарифмической шкале с

соответствующими 90% ДИ. Вычислены обратно-трансформируемые коэффициенты и 90% ДИ. Для создания простого калькулятора риска были использованы независимые предикторы, полученные ранее при помощи пошагового логистического регрессионного анализа с определением ОШ, используя коэффициенты регрессии, выведена формула риска ($\Pr(Y) = \frac{1}{1+\exp(-XB)}$), где $\Pr(Y)$ - прогнозируемый риск развития почечной дисфункции, $XB = \text{coef1} * \text{предиктор1} + \text{coef2} * \text{предиктор2} + \dots + \text{константа логит-регрессии}$). Первичным критерием оценки выживаемости установлена кумулятивная выживаемость – промежуток между датой появления первых симптомов и датой смерти от любой причины. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости проводили с помощью log-rank-теста. Рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) и отношение рисков (ОР). На основании показателей выживаемости по каждому исследованию были построены графические изображения – кривые выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-демографических, лабораторных и морфологических вариантов поражения почек при инфекционном эндокардите

В общей группе вовлеченность почек в патологический процесс составила 89,5% (187 пациентов). Изменения в осадке мочи и нарушения функции почек выявлены у 127 (67,9%), изолированные изменения в осадке мочи у 49 (26,2%), а изолированное нарушение функции у 11 (5,9%) пациентов. Повышение уровня креатинина, соответствующее критериям ОПП, было выявлено у 138 (66,0%) пациентов, продолжительность снижения функции почек составила 9(6-16) дней, при этом в группу с повышением креатинина более 8 дней, но более 90 дней, вошли 85 пациентов. ОПП представлено I стадией (40,6%), II стадией (22,5%), III стадией (36,9%).

Проанализированы основные клинико-лабораторные характеристики пациентов в зависимости от развития ОПП. Пациенты с ОПП не отличались от пациентов без нарушения функции почек по полу (соотношение мужчин и женщин в группе без ОПП составило 1:1,8). В группе с ОПП средний возраст пациентов был выше и составил $57,7 \pm 18,6$ лет по сравнению с группой без ОПП $49,6 \pm 19,8$ лет ($p=0,0018$). При анализе ассоциаций с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличием сопутствующей патологии установлено, что у пациентов с ОПП была достоверно выше частота внутривенной наркомании, ХСН, ИБС, ФП, артериальной гипертонии, хронического вирусного гепатита С, онкологии и ХБП. В группе пациентов с эмболией в почечную артерию ОПП отмечалось в 100% случаев (5 пациентов).

Пациенты с развитием ОПП в отличие от пациентов без ОПП характеризовались более выраженными изменениями клеточного состава крови и высоким уровнем воспалительных маркеров (таблица 5).

Таблица 5.

Средние значения клеточного состава крови и воспалительных маркеров в зависимости от наличия ОПП

Показатель	с ОПП	без ОПП
------------	-------	---------

	(n=138)	(n=71)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	14,9±7,8	11,8±6,2**
Тромбоциты, $10^{12}/\text{л}$	198,5±127,9	267,1±127,8***
RDW	15,7±2,2	14,8±2,2**
C-реактивный белок, мг/л	156,9±91,4	95,6±81,0***

Примечание: данные представлены как среднее и стандартное отклонение; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ – достоверность различий группы с развитием ОПП приведена по сравнению с группой без ОПП

У пациентов с ОПП в отличие от пациентов без ОПП продолжительность госпитализации была дольше (29,6±22,6 и 22,2±13,7, соответственно, $p < 0,01$), в том числе продолжительность госпитализации в отделении интенсивной терапии (3,6±2,6 и 0,9±0,4, соответственно, $p = 0,004$). При анализе клинических проявлений ИЭ у пациентов с ОПП достоверно чаще возникали осложнения (80(74,1%) и 28(25,9%), соответственно, $p < 0,05$), наблюдались симптомы сердечной недостаточности, сосудистые и иммунологические феномены. Выявлено, что частота ОПП была достоверно выше у пациентов с двусторонним ИЭ ($p = 0,05$) и достоверно ниже у пациентов с правосторонним ИЭ ($p = 0,005$), при этом ОПП достоверно реже наблюдалось у пациентов с изолированным поражением трикуспидального клапана (38,0% против 18,1%, при $p = 0,003$), а частота ОПП была выше при поражении митрального, аортального или нескольких клапанов, однако без достоверных различий, $p = 0,891$, $p = 0,313$ и $p = 0,079$ соответственно.

Пациенты с ОБП достоверно не отличались по полу (соотношение мужчин и женщин в группе без ОБП составило 1:1,8), возрасту (средний возраст в группе с ОБП 55,4±19,5 лет по сравнению с группой без ОБП 54,1±19,2 лет ($p = 0,68$)). При анализе ассоциаций с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличием сопутствующей патологии не установлено достоверных различий между группой с ОБП по сравнению с группой без ОБП, кроме наличия ХБП в анамнезе (45,1% против 31,6% при $p = 0,05$). У пациентов с ОБП в отличие от пациентов без ОБП продолжительность заболевания была дольше (57,5±44,2 и 45,8±36,1, соответственно, $p = 0,047$), в том числе продолжительность госпитализации (31,6±20,9 и 19,3±16,7, соответственно, $p < 0,001$). При анализе клинических проявлений ИЭ у пациентов с ОБП достоверно чаще наблюдалась лихорадка, боли в пояснице. Частота ОБП была достоверно выше у пациентов с поражением нескольких клапанов (12,0% против 3,9%, при $p = 0,051$), каких-либо других связей с локализацией вегетации обнаружено не было.

При морфологическом исследовании ($n = 28$) достоверно чаще выявлялось поражение канальцев, чем клубочков, $p = 0,014$. Основным паттерном при поражении клубочков стала пролиферация мезангия, ни одного случая образования полулуний нам не встретилось. При этом пролиферация чаще возникает диффузная (87,5%), чем фокальная (12,5%). Поражение клубочков чаще встречалось у пациентов с подострым течением ИЭ (более 56 дней), $p = 0,057$ ($\chi^2 = 3,63$). При изучении влияния различных факторов на вовлечение клубочков или канальцев на основании морфологического исследования не было получено статистически достоверных групповых различий, кроме грамотрицательной флоры в качестве возбудителя, при которой достоверно чаще

поражаются каналцы, $p=0,019$. На основании выявленных структурных изменений был установлен морфологический диагноз (таблица 6, рисунок 2).

Таблица 6.

Морфологический диагноз при исследовании почек у пациентов с ИЭ (n=28).

Показатель	Значение
Гломерулонефрит, n(%)	8(28,6)
Мембранопролиферативный гломерулонефрит, n(%)	3(10,7)
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, n(%)	5(17,9)
Экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями, n(%)	0(0,0)
Острый канальцевый некроз, n(%)	22(57,9)
Острый канальцевый некроз (ишемический), n(%)	11(39,3)
Острый канальцевый некроз (токсический), n(%)	11(39,3)
Тубулоинтерстициальный нефрит, n(%)	3(10,7)
Аллергический тубулоинтерстициальный нефрит, n(%)	2(7,2)
Инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит, n(%)	1(3,6)
Абсцесс почки, n(%)	3(10,7)
Инфаркт почки, n(%)	1(3,6)
Эмболия в почечный сосуд, n(%)	1(3,6)
Шоковая почка, n(%)	4(14,3)

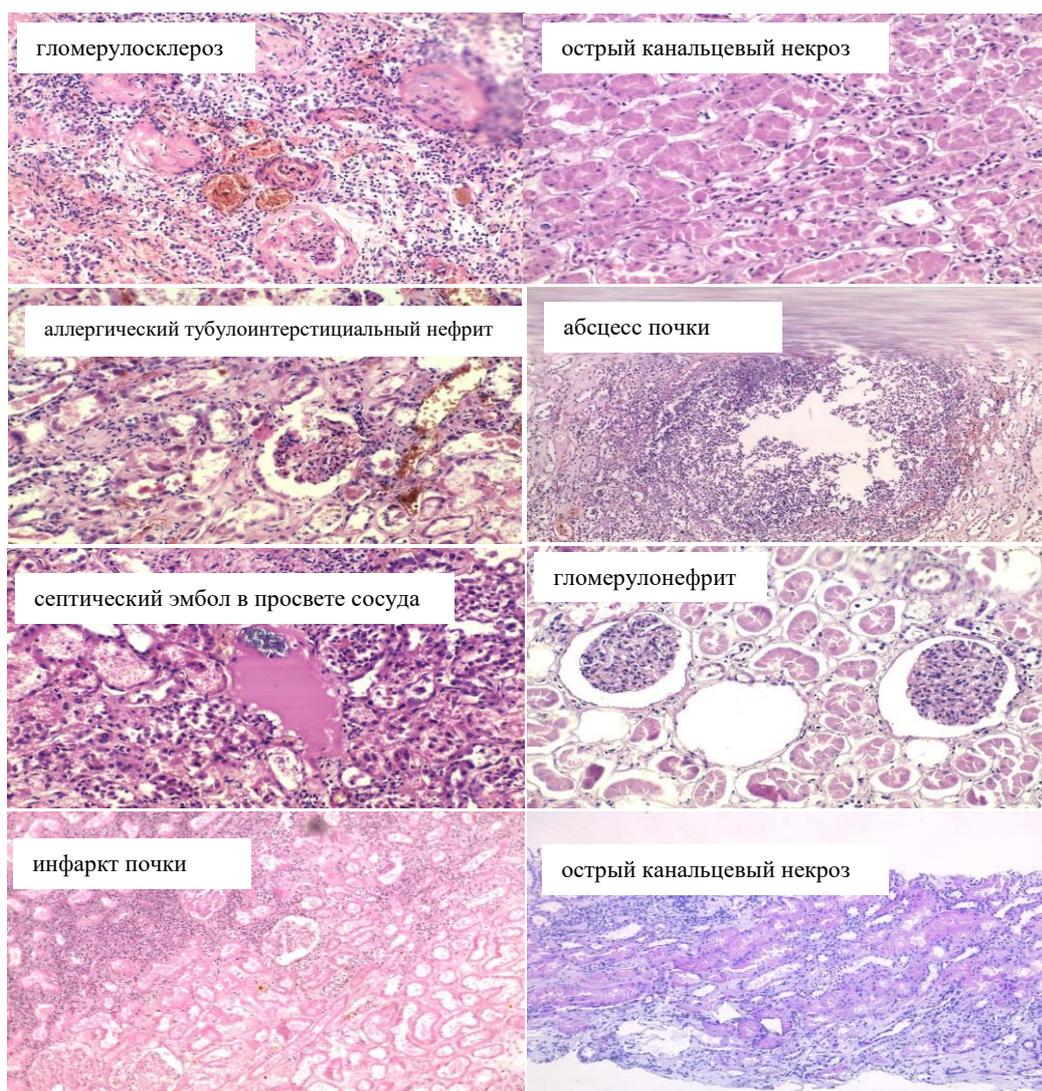


Рисунок 2. Морфологические изменения в почках при ИЭ (n=28)

При анализе связей микробиологической структуры с клиническими проявлениями выявлены достоверные различия в частоте почечных синдромов у пациентов с MRSA, грамотрицательной и полифлорой (соответственно $p=0,036$; $p=0,005$; $p=0,003$), у таких пациентов чаще наблюдался острый нефритический синдром. При изучении клинических ассоциаций с возбудителем ИЭ снижение почечной функции достоверно было связано с MRSA ($p=0,012$), грамотрицательной флорой ($p=0,01$), полифлорой ($p=0,003$), при этом наблюдалось продолжительное снижение функции: у пациентов с MRSA медиана снижения почечной функции составила 9 дней (IQR 4-14), с грамотрицательной флорой медиана снижения почечной функции составила 9 дней (IQR 5-12), с полифлорой медиана снижения почечной функции составила 10 дней (IQR 7-14), однако, без достоверных различий по сравнению с почечным повреждением, вызванным другими микроорганизмами при ИЭ. Частота острого повреждения почек и острой болезни почек в зависимости от возбудителя ИЭ достоверно не различалась.

При анализе связей антибактериальной терапии с почечными синдромами выявлены достоверные различия в частоте почечных синдромов у пациентов, получающих карбапенемы и тетрациклины (соответственно $p=0,022$; $p=0,02$), у таких пациентов чаще наблюдался острый нефритический синдром. При изучении клинических ассоциаций с антибактериальной терапией снижение почечной функции достоверно было связано с назначением аминопенициллинов ($p<0,001$), карбапенемов ($p=0,018$), гликопептидов ($p=0,005$), ансамицинов ($p=0,043$), при этом медиана продолжительности снижения почечной функции составила: у пациентов, получающих аминопенициллины, 9 дней (IQR 6-15), карбапенемы – 9 дней (IQR 4-25), гликопептиды – 11 дней (IQR 7-22), ансамицины – 11 дней (IQR 7-22). Достоверных различий между продолжительностью почечной дисфункции и группой АБТ не выявлено. Острое почечное повреждение было ассоциировано с назначением аминопенициллинов, карбапенемов, гликопептидов и ансамицинов. Острая болезнь почек была ассоциирована с назначением аминогликозидов, ансамицинов.

Для выявления независимых предикторов развития ОПП у пациентов с ИЭ для параметров со значимыми межгрупповыми различиями выполнялся пошаговый логистический регрессионный анализ с определением ОШ развития ОПП (таблица 7). Пороговые значения для количественных предикторов развития ОПП устанавливались на основе соотнесения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения, который был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности и составил 0.62.

Таблица 7.

Независимые предикторы развития ОПП при ИЭ при помощи логит-регрессии (n=138)

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
MRSA	8,00	1,01-68,48	0,054
Появление/ухудшение симптомов СН	2,83	1,27-6,32	0,011
Гентамицин	2,71	1,33-5,53	0,006
ИБС в анамнезе	2,35	1,05-5,27	0,038
Лейкоциты $> 11,5 \times 10^9/\text{л}$	1,07	1,01-1,13	0,020
Продолжительность госпитализации $> 20,7$ дн	1,03	1,01-1,05	0,005
C-реактивный белок > 90 мг/л	1,01	1,01-1,02	0,001

Аналогично выявлялись предикторы развития ОБП у пациентов с ИЭ (таблица 8).

Таблица 8.

Независимые предикторы развития ОБП при ИЭ при помощи логит-регрессии (n=133)

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Боль в пояснице	4,04	1,29-12,69	0,017
Лихорадка	3,21	1,13-9,12	0,028
ХБП в анамнезе	2,20	1,17-4,15	0,015
Гликопептиды	1,87	1,01-3,51	0,051

Почечные исходы у пациентов с ОПП: у 74 (54,3%) пациентов функция почек к окончанию заболевания восстановилась до исходного уровня, 60(43,5%) пациентов с ОПП умерли в стационаре, у 1(0,7%) пациента при разрешении ОПП сформировалась ХБП и у 2(1,4%) уже имеющаяся ХБП прогрессировала до следующей стадии, ЗПТ проводилась у 3(2,2%) пациентов. Почечные исходы у пациентов с ОБП: у 49 (36,8%) пациентов функция почек к окончанию заболевания восстановилась до исходного уровня, 32 (24,0%) пациентов с ОБП умерли в стационаре, у 1(0,7%) пациента при завершении ОБП сформировалась ХБП и у 2(1,4%) уже имеющаяся ХБП прогрессировала до следующей стадии, ЗПТ проводилась у 3(2,2%) пациентов.

При анализе количества событий ОПП выявлено, что в большинстве случаев, у 120(87,0%), эпизод ОПП на фоне ИЭ возникает однократно, у 18(13%) два и более раз за госпитализацию. Основные причины ОПП при ИЭ представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Этиология ОПП при инфекционном эндокардите (n=138).

Показатель	Значение
Активность ИЭ, n(%)	70(50,7)
Назначение аминогликозидов, n(%)	34(24,6)
Ухудшение симптомов СН, n(%)	16(11,6)
Гипотония, n(%)	15(10,9)
Сепсис, n(%)	11(8,0)
Назначение гликопептидов, n(%)	9(6,5)
Гепаторенальный синдром, n(%)	3(2,2)
Контраст-индуцированная нефропатия, n(%)	2(1,4)
Кровотечение, n(%)	1(0,7)
Обструкция мочевыводящих путей, n(%)	1(0,7)
После кардиохирургической операции, n(%)	1(0,7)
Назначение НПВС, n(%)	0(0,0)

Анализ распространенности вариантов ОПП в популяции пациентов с ИЭ продемонстрировал, что ОПП на фоне ХБП развивается в 50,7% случаев (n=70). Пациенты с ОПП на фоне ХБП по сравнению с пациентами с ОПП без анамнеза ХБП (ОПП de novo) были старше и имели более высокий индекс коморбидности, характеризовались большей частотой ССЗ: ИБС, инфаркта головного мозга, АГ, ФП, ХСН, а также СД, ХРБС и регулярной анти тромботической терапии. Среди пациентов с ОПП de novo достоверно чаще встречались пациенты мужского пола, пациенты с внутривенной наркоманией, курением, злоупотреблением алкоголем. Пациенты с ОПП

de novo чаще имели правосторонний ИЭ (36,8% и 13,4%, при $p=0,002$) с поражением трикуспидального клапана, реже левосторонний ИЭ (57,3% и 76,5%, при $p=0,012$), ИЭ в этой группе чаще вызывался грамположительной флорой. У пациентов с ОПП на фоне ХБП были выявлены ассоциации с назначением гликопептидов. При анализе почечных исходов выявлено, что у пациентов с ОПП на фоне ХБП было достоверно больше летальных исходов, в группе ОПП de novo чаще функция почек восстанавливалась до исходного уровня. У 2 (2,9%) пациентов с ОПП на фоне ХБП произошло прогрессирование стадии ХБП, у 1 (1,5%) пациентов с ОПП de novo сформировалась ХБП, ЗПТ у пациентов ОПП на фоне ХБП проводилась в 2(2,9%) случаев, у пациентов с ОПП de novo в 1(1,5%).

Проанализирована динамика уровня СКр в ходе госпитализации у всех пациентов с ИЭ. У 36,2% пациентов ОПП было диагностировано ретроспективно на основании снижения СКр при поступлении в стационар (раннее ОПП). В группе пациентов с поздним ОПП (развившимся в стационаре), по сравнению с пациентами с ранним ОПП, преобладали мужчины, они были старше и характеризовались большей коморбидностью (большая частота АГ, ИБС, ФП, ХСН). В группе пациентов с ранним ОПП среди сопутствующих заболеваний достоверно чаще встречался хронический вирусный гепатит С, внутривенная наркомания, злоупотребление алкоголем, курение, у пациентов с ранним ОПП чаще был поражен трикуспидальный клапан (28,0% и 12,5%, при $p=0,023$). При изучении влияния возбудителя ИЭ на частоту развития раннего и позднего ОПП межгрупповых различий выявлено не было. При изучении влияния антибактериальной терапии на частоту развития раннего и позднего ОПП выявлено, что у пациентов с поздним ОПП достоверно чаще назначались пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназы (оксациллин), аминопенициллины, у пациентов с ранним ОПП достоверно чаще назначались цефалоспорины, карбапенемы, липопептиды. При анализе почечных исходов у пациентов с ранним и поздним ОПП достоверных межгрупповых различий не выявлено: у 44(50%) пациентов из группы позднего ОПП и у 31(62%) пациентов из группы раннего ОПП функция почек восстановилась до исходного уровня, прогрессирование ХБП до следующей стадии возникло у 2(2,3%) пациентов с поздним ОПП, формирование ХБП возникло у 1 (1,1%) пациента с поздним ХБП, ЗПТ у пациентов поздним ОПП проводилась в 2(2,9%) случаев, у пациентов ранним ОПП в 1(1,5%).

Проанализированы уровни биомаркеров почечного повреждения у 65 пациентов с ИЭ. Установлено, что пациенты с нарушением функции почек по сравнению с группой без ОПП характеризовались более высокими средними значениями всех биомаркеров повреждения почек, однако, достоверная разница была получена только для цистатина С (таблица 10).

Полученные результаты позволяют рассматривать цистатин С в сыворотке крови, как маркер ОПП у пациентов с ИЭ. При анализе уровня биомаркеров с учетом кроме общепринятых критериев нарушения почечной функции, основанных на уровне креатинина, но и клинических проявлений в виде почечных синдромов установлено, что

пациенты с вовлечением почек в патологический процесс имеют достоверно более высокие значения цистатина С ($p=0,035$) и NGAL ($p=0,05$) (таблица 11).

Таблица 10.

Средние значения биомаркеров повреждения почек в зависимости от наличия ОПП.

Показатель	с ОПП (n=45)	без ОПП (n=20)
Креатинин в моче, ммоль/л	2,1(0,7-4,0)	4,8(0,8-5,8)
Альбумин в моче, мг/л	20,1(5,4-96,3)	19,5(0,8-116,2)
Отношение альбумин/креатинин мг/ммоль	7,6(2,4-39,3)	6,5(0,2-77)
Цистатин С в сыворотке, мг/л	1,9(1,4-2,3)	1,3(1,0-1,5)***
KIM-1 в моче, пг/мл	1575(948,0-2829,5)	1004,5(328,0-1820)
NGAL в моче, пг/мл	21,0(1,3-69,4)	5,0(1,5-23,3)

Примечание: данные представлены как медиана 25,75 квартили. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий группы с развитием ОПП приведена по сравнению с группой без ОПП

Таблица 11.

Биомаркеры у больных с ОБП и без ОБП на фоне ИЭ

Показатель	с ОБП (n=50)	без ОБП (n=15)
Креатинин в моче, ммоль/л	2,4(0,7-4,6)	1,7(0,8-8,0)
Альбумин в моче, мг/л	24,5(8,2-96,3)	1,3(0,8-7,2)
Отношение альбумин/креатинин мг/ммоль	12,5(2,5-39,3)	1,1(0,2-6,5)
Цистатин С в сыворотке, мг/л	1,7(1,3-2,2)	1,3(1,1-1,5)*
KIM-1 в моче, пг/мл	1570,0(773,5-2249,0)	508,9(351,7-1900,0)
NGAL в моче, пг/мл	19,0(2,7-59,4)	1,9(0,2-10,3)*

Примечание: данные представлены как медиана, 25,75 квартили. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий группы с развитием ОБП приведена по сравнению с группой без ОБП

Полученные результаты позволяют рассматривать NGAL в моче и цистатин С в сыворотке крови в качестве маркеров ОБП. Для изучения биомаркеров в качестве независимых предикторов развития ОПП у пациентов с ИЭ для параметров со значимыми межгрупповыми различиями выполнялся пошаговый логистический регрессионный анализ с определением ОШ развития ОПП (таблица 12).

Таблица 12.

Независимые предикторы развития ОПП при ИЭ при помощи логит-регрессии (n=65)

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Цистатин С > 1,35 мг/л	14,0	1,74-112,2	0,013
Лейкоциты > $11,5 \times 10^9$ /л	1,35	1,11-1,66	0,003
Продолжительность госпитализации > 20,7 дн	1,10	1,03-1,16	0,004

При изучении прогноза пациентов с ИЭ (n=65) установлено, что повышение уровня всех биомаркеров ассоциировано с наличием признаков сердечной недостаточности, а повышение уровня цистатина С ассоциировано с госпитальной летальностью (таблица 13).

Таблица 13.

Уровень биомаркеров у пациентов с ИЭ в зависимости от прогноза

Биомаркер	Явления СН (> 2 ФК NYHA)		Госпитальная летальность	
	Да	нет	Да	Нет
Креатинин в моче, ммоль/л	2,6(0,8-4,8)	0,9(0,4-5,4)*	2,6(0,5-4,6)	2,2(0,7-5,2)
Альбумин в моче, мг/л	22,3(6,3-105,2)	5,1(1,2-35,2)*	20,1(8,2-96,3)	19,5(1,3-114,1)
Отношение альбумин/креатинин мг/ммоль	9,5(1,7-44,0)	7,4(2,4-21,6)*	7,6(2-185)	6,5(1,1-39,3)

Цистатин С в сыворотке, мг/л	1,8(1,4-2,2)	1,0(0,9-1,2)***	1,9(1,7-2,4)	1,5(1,2-2,0)**
КИМ-1 в моче, пг/мл	1575(792,3-2274,5)	505,4(211,0-1540)**	1575,0(771,6-2700,0)	1520,0(508,9-1900,0)
NGAL в моче, пг/мл	16,8(2,2-63,1)	6,1(0,1-17,4)*	19,3(1,3-60,1)	10,3(1,5-50,9)

Примечание: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой с осложнениями

При выполнении логистического регрессионного анализа выявлено, что цистатин С является независимым предиктором госпитальной летальности – ОШ 3,16 (95%ДИ 1,25-7,99), $p = 0,006$. Пороговое значение для цистатина С составило 1,87 мг/мл с баллом отсечения 0,3 (рисунок 3).

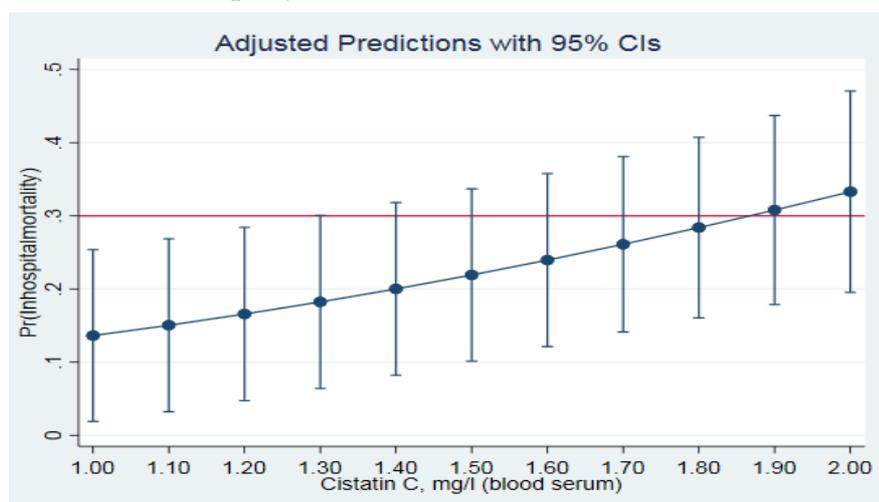


Рисунок 3. Пороговое значения для цистатина С в качестве предиктора госпитальной летальности

Изучены взаимосвязи уровня биомаркеров ОПП с клиническими характеристиками и маркерами воспаления. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии прямых связей цистатина С в сыворотке и КИМ-1 в моче с индексом коморбидности, обратных взаимосвязей – с количеством тромбоцитов, для цистатина С выявлены прямые связи с уровнем креатинина, риском периоперационной летальности, для КИМ-1 – с уровнем креатинина в моче, взаимосвязей для NGAL не выявлено (таблица 14).

Таблица 14.

Корреляционный анализ взаимосвязей биомаркеров острого почечного повреждения.

	Альбумин в моче, мг/л	Отношение альбумин/креатинин мг/ммоль	Цистатин С в сыворотке, мг/л	КИМ-1 в моче, пг/мл	NGAL в моче, пг/мл
Гемоглобин, г/л	$r = -0,02$	$r = 0,04$	$r = -0,49$	$r = -0,55$	$r = 0,21$
Лейкоциты, $10^9/л$	$r = -0,30$	$r = -0,15$	$r = -0,41$	$r = -0,26$	$r = -0,33$
Тромбоциты, $10^{12}/л$	$r = -0,22$	$r = -0,07$	$r = -0,70^{**}$	$r = -0,79^{**}$	$r = -0,29$
RDW	$r = 0,01$	$r = 0,18$	$r = 0,42$	$r = 0,13$	$r = 0,31$
С-реактивный белок, мг/л	$r = 0,35$	$r = 0,41$	$r = -0,33$	$r = -0,18$	$r = -0,43$
Ревматоидный фактор, мг/мл	$r = -0,30$	$r = -0,43$	$r = 0,01$	$r = -0,08$	$r = 0,14$
Скр при поступлении, мкмоль/л	$r = 0,11$	$r = -0,02$	$r = 0,49^*$	$r = 0,37$	$r = 0,02$

СКФ СКД-ЕРІ при поступлении, мл/мин/1.73м ²	r=0,06	r=-0,06	r=-0,55*	r=-0,09	r=-0,12
Калий, ммоль/л	r=-0,13	r=-0,10	r=-0,19	r=-0,29	r=0,18
Натрий, ммоль/л	r=0,35	r=0,33	r=0,01	r=0,16	r=-0,56
Хлор, ммоль/л	r=0,39	r=0,27	r=0,15	r=0,34	r=-0,38
Креатинин в моче, ммоль/л	r=0,25	r=-0,22	r=0,01	r=0,70**	r=-0,34
Альбумин в моче, мг/л		r=0,86***	r=-0,18	r=0,32	r=-0,16
Отношение альбумин/креатинин мг/ммоль	r=0,86***		r=-0,24	r=-0,06	r=0,01
Цистатин С в сыворотке, мг/л	r=-0,18	r=-0,23		r=0,32	r=0,29
КІМ-1 в моче, пг/мл	r=0,32	r=-0,06	r=0,32		r=-0,01
NGAL в моче, пг/мл	r=-0,16	r=0,01	r=0,29	r=-0,01	
Размер вегетации, мм	r=0,23	r=0,23	r=0,17	r=0,2	r=0,08
EuroSCORE II	r=-0,20	r=-0,35	r=0,56*	r=0,07	r=0,01
ФВ левого желудочка, %	r=-0,29	r=0,02	r=-0,17	r=-0,27	r=0,29
Индекс Чарльсон, баллы	r=0,42	r=0,17	r=0,74**	r=0,79**	r=0,30

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001

Учитывая высокую достоверность полученных данных в отношении цистатина С, можно отнести таких пациентов к 0 стадии ОБП (таблица 15). При анализе пациентов с повреждением почек с учетом повышения цистатина С > 1,35 мг/л частота выявления поражения почек с 0 стадией ОБП увеличилась с 76,9% до 87,7% (p=0,097).

Таблица 15.

Классификация согласно KDIGO 2012 до исследования биомаркеров и ADQI 16 Workgroup 2017 после исследования уровня биомаркеров (n=65)

Пациенты с повреждением почек без определения биомаркеров (n=50)		Пациенты с повреждением почек с повышением уровня цистатина С > 1,35 мг/л (n=57)	
ОПП 1 стадии	19(38,0)	ОПП 1 стадии	19(33,3)
ОПП 2 стадии	10(20,0)	ОПП 2 стадии	10(17,5)
ОПП 3 стадии	16(32,0)	ОПП 3 стадии	16(28,1)
ОБП	35(70)	ОБП 0 стадии	7(12,3)
		ОБП 1 стадии	10(17,5)
		ОБП 2 стадии	5(8,8)
		ОБП 3 стадии	15(26,3)

Примечание: данные представлены, как количество наблюдений и %

Для создания простого калькулятора риска были использованы независимые предикторы, полученные ранее при помощи пошагового логистического регрессионного анализа с определением ОШ (таблица 16).

Таблица 16.

Независимые предикторы развития ОПП при ИЭ при помощи логит-регрессии (n=138)

Показатель	ОШ	Коэф. регрессии	95% ДИ	P
MRSA	8,00	2,0755	1,01-68,48	0,054
Появление/ухудшение симптомов СН	2,83	1,04041	1,27-6,32	0,011
Гентамицин	2,71	0,3640833	1,33-5,53	0,006
ИБС в анамнезе	2,35	0,8542633	1,05-5,27	0,038
Лейкоциты > 11,5x10 ⁹ /л	1,07	0,0691979	1,01-1,13	0,020
Продолжительность госпитализации >	1,03	0,0308953	1,01-1,05	0,005

20,7 дн				
C-реактивный белок > 90 мг/л	1,01	0,0075288	1,01-1,02	0,001
Константа логит-регрессии		-3,2751		

Используя коэффициенты регрессии, выведена формула риска:

$$\text{Pr}(Y) = \frac{1}{1 + \exp(-XB)}$$

где Pr(Y) - прогнозируемый риск развития почечной дисфункции, XB= coef1*предиктор1+coef2*предиктор2 + + константа логит-регрессии

Изучены осложнения и исходы ИЭ, установлено, что в группе пациентов с нарушенной функцией почек чаще встречаются осложнения: эмболические события (p=0,033), появление/ухудшение симптомов сердечной недостаточности (p<0,001), персистирующая инфекция (p=0,005), персистирующая лихорадка (p<0,001), септический шок (p=0,003), кровотечения (p=0,028), госпитальная летальность (p<0,001) (таблица 17).

Таблица 17.

Различия в исходах ИЭ у пациентов с ОПП и без ОПП

Показатель	ОПП (n=138)	без ОПП (n=71)	χ^2
Осложнения			
Эмболия, n (%)	72(52,2)	26(36,6)*	4,6
Появление/ухудшение симптомов СН, n (%)	114(82,6)	43(60,6)***	
Кардиогенный шок, n (%)	5(3,6)	0(0,0)	2,6
Персистирующая инфекция (положительные посевы крови через 48 часов после начала АБТ), n (%)	25(18,1)	3(4,2)***	7,8
Персистирующая лихорадка (>7 дней на фоне АБТ), n (%)	51(37,0)	7(9,9)***	17,2
Локально неконтролируемая инфекция (клапанные осложнения), n (%)	21(15,2)	6(8,5)	1,9
Септический шок, n (%)	27(19,6)	3(4,2)**	9,0
Кровотечения, n (%)	9(6,5)	0(0,0)*	4,8
Антибиотик-ассоциированная диарея, n (%)	12(8,7)	4(5,6)	
Исход			
Смерть в стационаре, n (%)	61(44,2)	8(11,3)***	23,0
Смерть в течение года после выписки, n (%)	14(10,1)	9(12,7)	

Примечание: данные представлены как медиана, 25,75 квартили. *p <0,05, ***p <0,001 – достоверность различий группы с развитием ОПП приведена по сравнению с группой без ОПП

Изучены осложнения и исходы ИЭ, установлено, что в группе неоперированных больных чаще встречаются осложнения: нефропатия, ассоциированная с ИЭ (p=0,007), септический шок (p=0,009). Всем пациентам с выполненной операцией вмешательство было показано. Анализ исходов у оперированных и неоперированных пациентов выявил достоверно более низкую частоту летальных исходов как в стационаре (p=0,013), так и в течение первого года после выписки из стационара (p=0,006) в подгруппе с хирургическим лечением (таблица 18).

Таблица 18.

Различия в исходах у оперированных и неоперированных пациентов с ИЭ (n=209)

	АБТ (n=175)	АБТ + операция (n=34)	χ^2
Осложнения			
Нефропатия, ассоциированная с ИЭ, n (%)	161(92,0)	26(76,5)**	7,3
ОПП, n (%)	118(67,4)	20(58,8)	
Эмболия, n (%)	82(46,7)	16(47,1)	
Нарастание СН, n (%)	129(73,7)	28(82,4)	

Кардиогенный шок, n (%)	5(2,9)	0(0,0)	
Персистирующая инфекция (положительные посевы крови через 48 часов после начала АБТ), n (%)	25(14,3)	3(8,8)	2,8
Локально неконтролируемая инфекция (клапанные осложнения), n (%)	22(12,6)	5(14,7)	
Септический шок, n (%)	30(17,1)	0(0,0)**	6,9
Кровотечения, n (%)	9(5,1)	0(0,0)	1,8
Антибиотик-ассоциированная диарея, n (%)	14(8,0)	2(5,9)	
Операция показана, согласно ESC 2009/2015, n (%)	98(56,0)	34(100,0)***	23,7
EuroSCORE II, (Me±IQR)	18,05(4,2-47,9)	3,6(1,7-13,8)***	
Исход			
Смерть в стационаре, n (%)	64(36,6)	5(14,7)**	6,2
Симптомы СН при выписке, n (%)	93(53,1)	22(64,7)	
NYHA II ФК при выписке, n (%)	55(31,4)	10(29,4)	2,2
NYHA III ФК при выписке, n (%)	6(3,4)	4(11,8)	2,4
Смерть в течение года после выписки, n (%)	23(13,1)	0(0,0)**	7,6
Симптомы СН через год, n (%)	48(27,4)	14(41,2)	

Примечание: данные представлены как медиана, 25,75 квартили. *p <0,05, ***p <0,001 – достоверность различий группы оперированных больных приведена по сравнению с группой консервативной терапии

При анализе выживаемости установлено, что кумулятивная выживаемость выше в группе оперированных больных по сравнению с группой консервативной терапии (рисунок 4). Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера. Значимость факторов риска оценивалась с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 19). Установлено, что предикторами худшей выживаемости стали: септический шок, ОПП, персистирующая лихорадка и ЧСС на момент госпитализации более 110 ударов в минуту.

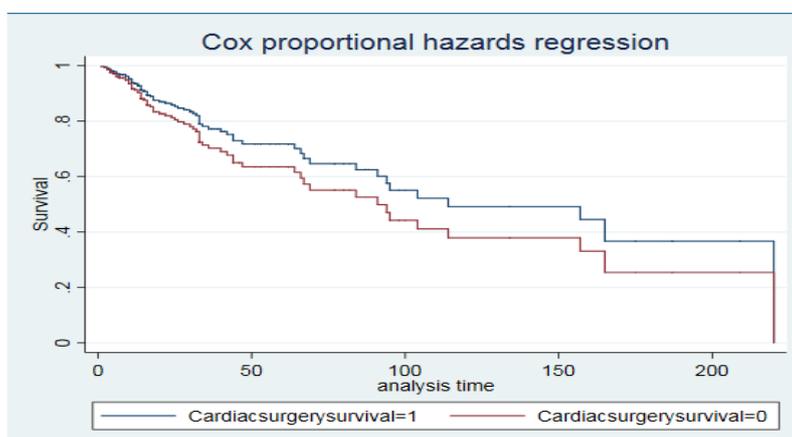


Рисунок 4. Кривые выживаемости в группе оперированных и неоперированных пациентов с ИЭ

Таблица 19.

Независимые предикторы летальности при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (n=209)

Показатель	ОР	95% ДИ	P
Септический шок	2,816	1,573-5,041	<0,001
ОПП	2,242	1,025-4,904	0,043
Персистирующая лихорадка (>7 дней на фоне АБТ)	1,914	1,094-3,348	0,023
ЧСС при поступлении >110 уд/мин	1,017	1,004-1,029	0,010

Выводы

1. Нефропатия, ассоциированная с инфекционным эндокардитом, развивается у 90% пациентов. В 66% случаев проявляется ОПП, в 36% развивается до госпитализации, в 2% требует проведения ЗПТ. В 51% случаев ОПП возникает на фоне хронической болезни почек, ОПП представлено преимущественно I (41%) и III (37%) стадиями, у 64% развивается ОБП.

2. У больных с ОБП выявлены более высокие концентрации NGAL в моче, цистатина С в сыворотке крови, у больных с ОПП выявлены более высокие концентрации цистатина С в сыворотке крови. Выявлены пороговые значения для цистатина С: уровень в сыворотке при поступлении $>1,35$ мг/л является предиктором почечной дисфункции, уровень в сыворотке крови при поступлении $>1,87$ мг/л ассоциирован с появлением/ухудшением симптомов сердечной недостаточности, более высоким риском госпитальной летальности.

3. У пациентов с инфекционным эндокардитом определены независимые предикторы ОПП: метициллинрезистентный стафилококк, появление/ухудшение симптомов сердечной недостаточности, назначение гентамицина, ишемическая болезнь сердца в анамнезе, лейкоциты при поступлении $>11,5 \times 10^9$ /л, продолжительность госпитализации $>20,7$ дней, С-реактивный белок > 90 мг/л. Определены независимые предикторы ОБП: боль в пояснице, длительная лихорадка, ХБП в анамнезе, назначение гликопептидов.

4. У пациентов с ОПП выявлена более высокая частота эмболий (52,2 и 36,6%), появления/ухудшения симптомов сердечной недостаточности (82,6 и 60,6%), персистирующей инфекции (40,6 и 8,5%), развития септического шока (19,6 и 4,2%), кровотечений (6,5 и 0,0) и госпитальной летальности (44,2 и 11,3%).

5. По данным морфологического исследования почек выявлен широкий спектр патологических изменений: у 28,6% пациентов диагностирован гломерулонефрит, у 78,6% острый канальцевый некроз, у 10,7% абсцессы в почках, у 7,1% аллергический тубулоинтерстициальный нефрит, у 3,6% инфаркт почки, у 3,6% эмболия в почечные сосуды. Вовлечение канальцев в патологический процесс ассоциировано с грамотрицательной флорой.

6. У пациентов с выполненным оперативным вмешательством по сравнению с пациентами с консервативной терапией выявлена меньшая частота развития септического шока (0,0 и 17,1%), госпитальной летальности (14,7 и 36,6%), годичной летальности (0,0 и 13,1%). Хирургическое лечение увеличивает выживаемость, факторами, ухудшающими выживаемость, являются развитие септического шока, ОПП, персистирующая лихорадка и ЧСС при поступлении >110 уд в мин.

Практические рекомендации

1. У пациентов с инфекционным эндокардитом рекомендуется определять риск развития нарушения функции почек.

2. Пациентам с инфекционным эндокардитом рекомендуется определение биомаркеров повреждения почек (ассоциированного с нейтрофильной желатиназой

липокалина в моче и цистатина С в сыворотке крови) для выделения пациентов с высоким риском ОБП, ОПП и их неблагоприятных исходов.

3. Пациентам с инфекционным эндокардитом рекомендовано использовать классификацию, учитывающую острое почечное повреждение и острую болезнь почек, которая лучше отражает патофизиологические механизмы поражения почек

4. Пациентам с инфекционным эндокардитом рекомендуется оценивать риск неблагоприятных исходов и на основании уровня риска рассмотреть возможность хирургического лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. E.O. Kotova A.S. Pisaryuk, G.K. Kiyakbayev, V.S. Moiseev Heart and kidney damage in infective endocarditis. *European Journal of Heart Failure*, 2015;17(suppl.1):337
2. EO Kotova, TS Getiya, PV Lazarev, AS Pisaryuk, JL Karaulova, GK Kiyakbayev, VL Filatov, VS Moiseev. Cardiorenal relations in patients with prosthetic valve IE. *European Journal of Heart Failure*, 2016;18:368.
3. EO Kotova, TS Getiya, AS Pisaryuk, PV Lazarev, JL Karaulova, GK Kiyakbayev, VL Filatov, VS Moiseev. The heart failure and kidney injury in elderly patients with IE. *European Journal of Heart Failure*, 2016;18:220.
4. **Котова Е.О., Писарюк А.С., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О. Ю., Шипулин Г.А., Моисеев В.С. Инфекционный эндокардит: этиология и роль современных методов в микробиологической диагностике. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25 (3): 28-31.**
5. Писарюк А.С., Повалаяев Н.М, Котова Е.О., Мерай И.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *S.aureus*, с множественными абсцессами миокарда после агрессивного эндоваскулярного вмешательства. Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. Кардиология 2016: вызовы и пути решения. 20-23 сентября 2016г. Екатеринбург. С. 390-391.
6. **Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Мильто А.С., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О. Ю., Шипулин Г.А., Моисеев В.С. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. Терапевтический архив. 2016;11,62-67.**
7. Pisaryuk A.S., Povalyaev N.M., Soseliya N.N., Lukina O.I., Kotova E.O. Acute kidney injury in patients with prosthetic valve IE. Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы. Сборник статей по материалам четвертой международной научно-практической конференции. 2016. С. 165-167.
8. Sorokina M, Povalyaev N, Pisaruk A, Kotova E, Domonova E, Silveystrova O. Biomolecular methods in comparison to bacteriological methods using to establish the aetiology of infective endocarditis. 27th ECCMID Vienna Austria 22-25 April 2017. E-library. P1835
9. Sorokina M, Povalyaev N, Pisaruk A, Kotova E, Karaulova U, Getia T, Moiseev V. Biomolecular methods in comparison to bacteriological method using to establish the aetiology of infective endocarditis via investigating affected valve tissues. 27th ECCMID Vienna Austria 22-25 April 2017. E-library. P1834
10. Sorokina M, Povalyaev N, Pisaruk A, Kotova E. Thrombocytopenia as a predictive marker of heart failure in patients with infective endocarditis. *European Journal of Heart Failure*, 2017;19 (Suppl. 1): 442.
11. Getiya TS, Pisaruk AS, Lazarev PV, Kotova EO, Merai I, Kiyakbaev GK, Moiseev VS. Heart failure in intravenous drug users with infective endocarditis: etiology, clinical characteristics and outcomes. *European Journal of Heart Failure*, 2017;19(Suppl. 1): 1233.
12. Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л., Сильвейстрова О.Ю., Писарюк А.С., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. Традиционные и молекулярно–биологические методы в этиологической диагностике инфекционного эндокардита //Молекулярная диагностика. Сб. трудов / колл. авт., под ред. В.И.Покровского. – Т.2. – Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 332–333.
13. Писарюк А.С., студ. Повалаяев Н.М., Решетин В.В., Сафарова А.Ф., Дмитрова Т.Б., Мильто А.С., Котова Е.О. Инфекционный эндокардит (*Staphylococcus aureus*) с множественными

абсцессами миокарда после агрессивного эндоваскулярного вмешательства. Внутренняя медицина в клинических наблюдениях./ под ред. В.С.Моисеева, Ж.Д.Кобалава. – Москва: РУДН, 2017. – 46-55 с.: ил. – (Вып.17).

14. Писарюк А.С., Поваляев Н.М., Сорокина М.А., Чукалин А.С., Тетерина М.А. Котова Е.О., Мерай И.А., Караулова Ю.Л. Мильто А.С. Инфекционный эндокардит в скоромощном стационаре: краткосрочные и отдаленные исход, предикторы летальности. Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. 24-27 октября 2017г. Санкт-Петербург. Стр.601

15. Поваляев Н.М., Писарюк А.С., Сорокина М.А., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. Мильто А.С. Особенности течения энтерококкового инфекционного эндокардита. Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. 24-27 октября 2017г. Санкт-Петербург. Стр.621

16. Писарюк А.С., Чукалин А.С., Котова Е.О., Кахкцян П.В., Рачина С.А., Караулова Ю.Л. Мильто А.С. Инфекционный эндокардит, вызываемый *Gemella haemolysans*: клинические аспекты и особенности лечения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19(4), 335-340.

17. Geraskin A., Pisaryuk A.S. Infective endocarditis in general hospital: clinical characteristics and outcomes. IX International Scientific Conference #SCIENCE4HEALTH2018 P.46

18. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Писарюк А.С., Мильто А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Кахкцян П.В., Чукалин А.С., Балацкий А.В., Сафарова А.Ф., Рачина С.А., Мерай И.А., Поваляев Н.М. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). Кардиология. 2018;58(12):62-65.

19. Писарюк А.С., Тетерина М.А., Поваляев Н.М., Сафарова Н.Ю., Чукалин А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Майсков В.В., Кахкцян П.В., Мерай И.А., Мильто А.С. Клинический случай острого миокардита у пациента после протезирования митрального клапана по поводу активного инфекционного эндокардита. Трудный пациент 2018;4(16): 7-10.

20. EO Kotova; MA Sorokina; AS Pisaryuk; EA Domonova; JL Karaulova; AS Milto; VS Moiseev Traditional and biomolecular methods in ethiological diagnostics of infective endocarditis. European Journal of Heart Failure (2018)20 (Suppl. 1), P523.

21. M. Sorokina; NM Povalyaev; AA Andreev; AS Pisaryuk; Jul Karaulova; EO Kotova; AN Balandina; DM Polokhov; MA Panteleev; IA Merai; AS Milto. The coagulation state of patients with infective endocarditis. European Journal of Heart Failure, 2018;20 (Suppl. 1): 127-128.

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

23. Писарюк А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. Мильто А.С. История учения об инфекционном эндокардите. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(2): 77-84.

24. Писарюк А.С., Тетерина М.А., Мильто А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Поваляев Н.М., Сорокина М.А., Чукалин А.С., Мерай И.А. Клинические особенности течения и исходы инфекционного эндокардита в скоромощном стационаре в Москве. Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. 25-28 сентября 2018г. Москва. С. 751.

25. M Sorokina, A A Andreev, N M Povalyaev, A V Balatskiy, A S Pisaryuk, J L Karaulova, E O Kotova, A S Milto; 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), *European Heart Journal*, 2018;39 (suppl_1): 3538.

26. M. Sorokina, A. Andreev, A. Balatskiy, A. Pisaryuk, N. Povalyaev, E. Kotova, Y. Karaulova, A. Milto. Significance of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) within Genes Encoding Platelet Glycoprotein Receptors in Patients with Infective Endocarditis (IE), *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, Special Issue: Abstracts of the 64th Annual Meeting of the Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, July 18–21, 2018. P.241

Писарюк Александра Сергеевна (Российская Федерация)
Спектр нефропатий, ассоциированный с инфекционным эндокардитом:
распространенность, предикторы, прогностическое значение, калькулятор
риска.

У 209 пациентов, госпитализированных с инфекционным эндокардитом (ИЭ), изучены структурно-функциональные варианты поражения почек, клинические ассоциации в зависимости от фенотипа, возбудителя, формы приобретения ИЭ, локализации вегетации и наличия осложнений. 90% пациентов с ИЭ имеют признаки вовлечения почек в патологический процесс, при этом при рутинном обследовании нарушение функции почек выявляется у 66%. Пациенты с нарушением почечной функции отличаются более высокой частотой осложнений и госпитальной летальности. Медиана длительности снижения почечной функции при ИЭ составляет 9 дней (IQR 6-16), у 64% пациентов после эпизода повреждения почки развивается острая болезнь почек (ОБП). ОБП ассоциирована с наличием ХБП в анамнезе, поражением нескольких клапанов, назначением гликопептидов и ансамицинов. Используя коэффициенты регрессии предикторов ОПП можно разработать простой калькулятор риска почечной дисфункции, включающий в себя наличие MRSA, появление/ухудшение симптомов СН, назначение гентамицина, ИБС в анамнезе, уровень лейкоцитов и СРБ, продолжительность госпитализации. Морфологическим субстратом для развития нефропатий, ассоциированных с ИЭ, наиболее часто является вовлечение канальцев и ассоциировано с грамотрицательной флорой, гломерулонефрит развивается только у 29% пациентов. Биомаркеры NGAL и цистатин С можно использовать в качестве ранних маркеров ОБП, цистатин С можно использовать как ранний маркер ОПП, предиктор ОПП и госпитальной летальности. При использовании пороговых значений цистатина С для развития почечной дисфункции, выделяя при этом 0 стадию ОБП согласно ADQI 16 Workgroup 2017, частота выявления нарушений почечной функции увеличивается на 12,5%. Хирургическое лечение является единственным фактором, увеличивающим выживаемость у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Pisaryuk Alexandra Sergeevna (Russian Federation)
IE-associated nephropathy: prevalence, predictors, prognostic value, risk
calculator.

In the study performed on 209 patients hospitalized with infective endocarditis, we investigated structural and functional types of renal lesions, ways of acquiring IE, vegetations' localizations and presence of the complications. Ninety percent of the patients had signs of the renal involvement into the pathological process, whilst during the routine work-up only 66% of patents had kidney dysfunction. Patients with impaired renal function significantly higher risk of complications and higher in-hospital mortality than patients with normal kidney function. Median time of kidney dysfunction in IE was 9 days [IQR 6-16], 64% of patients had acute kidney disease (AKD) after episode of kidney injury. AKD is associated with history of CKD, multiple valvular involvement and prescription of glycopeptides and ansamycins. Using the regression coefficient of the AKI predictors it is possible to create a simple renal dysfunction risk calculator that include such factors as MRSA, emergence/worsening of the heart failure symptoms, prescription of gentamycin, history of coronary heart disease, white cells count and level of CRP, duration of the hospitalization. Most common morphological basis for renal function impairment in IE was tubular damage associated with Gram-negative

flora. Glomerulonephritis occurs only in 29% of the cases. Biomarkers NGAL and cystatin C can be used as early markers of AKI, predictor of AKI and predictor of the in-hospital mortality. Incidence of renal impairment increases on 12,5% with the use of cystatin C threshold values for development of renal dysfunction and with distinguishing 0 stage of the AKD according to ADQI 16 Workgroup 2017. Surgery is the only factor that lowers the mortality.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP	мозговой натриуретический пептид
CoNS	<i>S. aureus</i> , коагулазонегативный вариант
KIM-1	молекула почечного повреждения –1
NGAL	липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
NT-proBNP	NT-концевого фрагмента предшественника BNP
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация сердца
PCT	прокальцитонин
АД	артериальное давление
BCU	внутрисердечное устройство
ГКБ	городская клиническая больница
ГН	гломерулонефрит
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЭ	инфекционный эндокардит
ИЭВСУ	инфекционный эндокардит внутрисердечных устройств
ИЭПК	инфекционный эндокардит протезированного клапана
КТ/МРТ	компьютерная томография/ магнитно-резонансная томография
КНИЭ	культуронегативный инфекционный эндокардит
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МК	митральный клапан
ОПП	острое почечное повреждение
ОБП	острая болезнь почек
ОШ	отношение шансов
ОР	отношение рисков
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени»
ПЭКС	постоянный электрокардиостимулятор
РФ	ревматоидный фактор
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
Скр	креатинин сыворотки
СКФ _{СКД-ЕРІ}	скорость клубочковой фильтрации, рассчитана по формуле СКД-ЕРІ
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
С-РБ	С-реактивный белок
ТК	трикуспидальный клапан
ТТ ЭХО-КГ	трансторакальное эхокардиографическое исследование
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ЧКВ	чрезкожное вмешательство
ЧП ЭХО-КГ	чрезпищеводное эхокардиографическое исследование
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭХО-КГ	эхокардиографическое исследование