

**СРАВНЕНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**

С.А. КОВАЛЕВ^{*,**}, З.А. ВОРОНЦОВА^{*}, Д.В. ГРЯЗНОВ^{*,**}, А.Л. ЛАВРЕНОВ^{*}, С.Н. ЗОЛОТАРЕВА^{*},
Г.В. ДОБРОСОЦКИХ^{**}, О.И. ТЕСЛЕНКО^{**}, О.Е. АНДРИЕНКО^{**}, Р.В. ЗВЕРЕВ^{*}, Р.Л. АХМАДЗАЙ^{*}

^{*}ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия
^{**}БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»,
Московский проспект, 151, Воронеж, 394066, Россия

Аннотация. Комплекс патологических проявлений, развивающихся при инфекционном эндокардите, включает проявления сепсиса, сердечной и полиорганной недостаточности, а также от направленности и выраженности иммунных реакций организма.

Целью исследования явилось сравнение предоперационных показателей иммунологической реактивности у взрослых хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом и выявление их предиктивной ценности.

Изучены данные 246 пациентов. Инфекционный эндокардит нативных клапанов был у 223; инфекционный эндокардит протезных клапанов – у 23 больных, острый инфекционный эндокардит имел место в 56, подострый – в 190 случаях. Контрольную группу составили 20 пациентов без признаков инфекции.

Во всех группах определены выраженные изменения показателей состояния иммунной системы: клеточного звена с угнетением большинства субпопуляций и активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, а также гуморального звена со снижением количества В-лимфоцитов и повышением уровня иммуноглобулина G. У пациентов с острым и подострым инфекционным эндокардитом, а также инфекционным эндокардитом нативных и протезных клапанов, выявлен различный профиль иммунологических показателей: при подостром и протезном инфекционном эндокардите, на фоне меньшей активности воспалительных маркеров, отмечается иной профиль активности Т-клеток, показателей фагоцитоза, уровней циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, хирургическое лечение, предоперационные показатели иммунологической реактивности.

**COMPARISON OF PREOPERATIVE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN SURGICAL
PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS**

S.A. KOVALEV^{*,**}, Z.A. VORONTSOVA^{*}, D.V. GRIAZNOV^{*,**}, A.L. LAVRENOV^{*}, S.N. ZOLOTAREVA^{*},
G.V. DOBROSOTSKIY^{**}, O.I. TESLENKO^{**}, O.E. ANDRIENKO^{**}, R.V. ZVEREV^{*}, R.L. AHMADZAI^{*}

^{*}Voronezh State Burdenko Medical University, Studencheskaya str. 10, Voronezh, 394036, Russia
^{**}Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Moskovsky av., 151, Voronezh, 394066, Russia

Abstract. The complex of the pathological implications developing at an infectious endocarditis includes implications of a sepsis, a heart and multiorgan failure, and also from an orientation and expression of immune reactions of an organism. The purpose of the study was to compare preoperative markers of immunological reactivity and to reveal their predictive value in adult surgical patients with infective endocarditis.

The data of 246 patients was studied, native valve infective endocarditis was in 223; prosthetic valve infective endocarditis was in 23 patients, acute native valve infective endocarditis occurred in 56, subacute - in 190 cases. The control group consisted of 20 patients without infection.

Significant changes in immunological parameters were found in all groups: cellular immunity has shown the decrease of the majority of cellular subpopulations and activation of cytotoxic T-lymphocytes, changes in humoral immunity included the reduced number of B-lymphocytes and rise of immunoglobulin G level. Different ranges of immunological parameters were revealed in patients with acute and subacute in-infective endocarditis, and infective endocarditis of native and prosthetic valves: in subacute and prosthetic infective endocarditis, lower activities of inflammatory markers and another ranges of T-cells subpopulations were found. Differences between groups were also revealed in levels of phagocytosis, circulating immune complexes and immunoglobulins.

Key words: infective endocarditis surgery, preoperative immunological parameters.

Введение. Комплекс патологических проявлений, развивающихся при *инфекционном эндокардите* (ИЭ), включает проявления сепсиса, сердечной и полиорганной недостаточности. Прогноз и исход при данном заболевании в значительной степени зависят от направленности и выраженности иммунных реакций организма. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Системный воспалительный ответ, в зависимости от возбудителя, форм и стадий заболевания, сопровождается как активацией, так и угнетением различных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, кроме того, в патогенезе ИЭ значительную роль играет аутоиммунный компонент [1-8]. Изменения регистрируются как в центральных, так и в периферических органах иммунной системы [14].

Для данной патологии характерными являются лейкоцитоз, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации и лимфопения. Неблагоприятный прогноз заболевания связывают как со снижением общего количества *T*-лимфоцитов, так и с угнетением *T*-хелперов, цитотоксических *T*-лимфоцитов, *T*-киллеров, а также индекса активации (*CD4/CD8*) [1, 19]. В то же время в ряде работ при ИЭ упоминается о значительном повышении количества *T*-клеток, а также таких их субпопуляций, как *T*-хелперы, активированные и цитотоксические *T*-лимфоциты [2, 5, 11, 12]. При анализе изменений гуморального иммунитета, в разных стадиях заболевания авторы отмечают как падение, так и рост уровня *B*-лимфоцитов, подавляющее большинство авторов говорят о повышении уровня иммуноглобулинов *M*, *G* и *A* [14, 16, 17]. Иммуносупрессивные проявления ИЭ приводят к снижению таких показателей, как фагоцитоз, метаболическая и хемотаксическая клеточная активность. Страдает продукция воспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО α). Доступные работы указывают на повышение титра циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижение уровня интерферонов, дисбаланс цитокинов. Низкий уровень комплемента также расценивается как неблагоприятный предиктор [3, 4, 8-10, 13].

Цель исследования – сравнение предоперационных показателей иммунологической реактивности у взрослых хирургических пациентов с острым и подострым клапанным, а также протезным инфекционным эндокардитом и выявление их предиктивной ценности.

Материалы и методы исследования. Изучены данные 246 пациентов, оперированных по поводу ИЭ в Воронежском кардиохирургическом центре с 2005 по 2016 г. Контрольную группу составили 20 пациентов с хроническими формами ИБС и постинфарктного кардиосклероза перед операцией коронарного шунтирования. В общей когорте возраст составил от 14 до 75 лет ($40,68 \pm 14,34$), мужчин 204 (82,9%), женщин 42 (17,1%). ИЭ *нативных клапанов* (НК) был у 223 (90,7%); ИЭ *протезных клапанов* (ПК) – у 23 (9,3%) больных. Среди больных с ИЭНК острый ИЭ имел место в 56 (22,8%), подострый – в 190 (77,2%) случаях; первичный ИЭ отмечен у 114 (46,3%). Ранний ИЭПК зарегистрирован у 2 (8,7%); поздний ИЭПК – у 21 (91,3%) больных. По локализации процесса отмечено следующее: поражение АК – 98 (39,8%); поражение МК – 73 (29,7%) поражение МК и АК – 32 (13,0%); поражение ТК – 34 (13,8%); билатеральный ИЭ – 9 (3,7%). По функциональному классу сердечной недостаточности *NYHA* имелось следующее распределение: ФК1 – 3 (1,2%); ФК2 – 38 (15,4%); ФК3 – 128 (52,03%); ФК4 – 77 (31,3%). Выраженная полиорганная недостаточность была у 38 (15,4%) больных. ОНМК до операции имели место у 24 (9,8%) больных с ИЭ. Хирургические вмешательства, проведенные пациентам, приведены в табл. 1. Проведен сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также неспецифической резистентности. Определялось абсолютное содержание лейкоцитов и лимфоцитов. Методом проточной цитометрии исследован субпопуляционный состав лимфоцитов, который включал определение *T*-лимфоцитов (*CD3*⁺), *T*-лимфоцитов-хелперов (*CD3*⁺*CD4*⁺), цитотоксических *T*-лимфоцитов (*CD3*⁺*CD8*⁺), Натуральных киллеров (*CD3*⁻*CD16*⁺*56*⁺), активированных *T*-лимфоцитов (*CD3*⁺*CDHLA*⁻*DR*), а также *B*-лимфоцитов (*CD19*⁺). Определяли уровень фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарное число. Проводили спонтанный и активированный НСТ-тест, также рассчитывали цитохимические числа. С использованием метода иммуноферментного анализа выполняли количественное определение иммуноглобулинов (*Ig*)*G*, *M*, *A*. Уровень ЦИК определяли методом иммунного турбидиметрического анализа. Характер распределения данных в рядах оценивали при помощи метода Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Учитывая то, что в большинстве случаев распределение отличалось от нормального, при всех сравнениях применяли непараметрический точный теста Фишера. С целью определения влияния изучаемых факторов на госпитальную летальность, переменные были включены в *ROC*-анализ с расчетом для каждой из них площади под кривой (*AUC*), стандартной ошибки (*SD*) и 95% доверительного интервала. В качестве критического уровня значимости был принят двухсторонний $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Проведенные хирургические вмешательства

Основная группа	n/%*
Протезирование аортального клапана/%	72/29,3
Протезирование аортального клапана, реконструкция митрального клапана/%	2/1,0
Протезирование аортального клапана, аннулопластика трикуспидального клапана/%	1/0,6
Реконструкция аортального клапана/%	2/1,0
Реконструкция корня аорты/%	3/1,3
Протезирование восходящей аорты/%	1/0,3
Протезирование митрального клапана/%	34/14,0
Реконструкция митрального клапана/%	18/7,3
Протезирование митрального клапана, реконструкция/ Аннулопластика трикуспидального клапана/%	15/6,1
Протезирование митрального и аортального клапанов/%	24/9,9
Протезирование митрального клапана, протезирование трикуспидального клапана/%	2/1,0
Протезирование митрального, аортального и трикуспидального клапанов/%	5/2,2
Протезирование митрального и аортального клапанов, пластика трикуспидального клапана/%	15/6,4
Репротезирование аортального клапана, в т.ч. повторное/%	5/2,2
Ушивание парапротезной фистулы аортального клапана/%	1/0,6
Репротезирование митрального клапана, в т.ч. повторное/%	2/1,0
Ушивание парапротезной фистулы митрального клапана/%	1/0,3
Репротезирование аортального клапана, протезирование митрального клапана/ Репротезирование аортального клапана, протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана/	2/1,0
Репротезирование митрального клапана, протезирование аортального клапана/ Репротезирование аортального клапана, протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана/	1/0,4
Репротезирование митрального клапана, протезирование аортального клапана/ Репротезирование аортального клапана, ушивание парапротезной фистулы митрального клапана/	1/0,4
Перивальвулярные поражения/%	33/13,7
Контрольная группа	20
Однососудистое <i>off-pump</i> коронарное шунтирование (КШ)	5/25
Многососудистое КШ в условиях ИК	13/65
Многососудистое КШ с резекцией аневризмы левого желудочка в условиях ИК	2/10

Примечание: * – процент от группы

Результаты и их обсуждение. Сравнение показателей иммунограмм между пациентами с острым ИЭНК, подострым ИЭНК и контрольной группой выявило следующие статистически значимые отличия: в обеих группах по сравнению с контролем зарегистрировано снижение уровня общего количества лимфоцитов, относительного и абсолютного уровня *T*-лимфоцитов и активированных *T*-лимфоцитов, относительного количества *T*-хелперов и *T*-киллеров. Кроме того, в группе с подострым ИЭ отмечено значимое снижение абсолютного содержания *T*-хелперов и *T*-киллеров по сравнению с контролем. Вместе с этим, уровень *T*-лимфоцитов в группе больных с подострым ИЭ был значимо ниже, в группе больных с острым ИЭ. Количество *B*-лимфоцитов у пациентов с острым и подострым ИЭНК также было достоверно ниже, чем в контрольной группе. У больных с подострым ИЭНК выявлено снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов, величины активированного НСТ-теста и цитохимического числа по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В группе с острым ИЭНК отмечено повышение процента лейкоцитов. В группах с острым и подострым ИЭНК зарегистрировано повышение относительного показателя цитотоксических *T*-лимфоцитов, а в группе с острым ИЭ – дополнительно и повышение их абсолютного числа по сравнению с контролем. Также в группе с острым ИЭНК отмечено значимое повышение фагоцитарного числа, а в обеих группах – существенное повышение уровня ЦИК и *IgG* по сравнению с контрольной (табл. 2).

Сравнение показателей иммунограмм между пациентами с ИЭНК, ИЭПК и контрольной группой выявило следующие значимые отличия: в группе с ИЭНК по сравнению с контролем зарегистрировано снижение уровня общего количества лимфоцитов. В группах с ИЭНК и ИЭПК отмечено уменьшение относительного и абсолютного уровня *T*-лимфоцитов, *T*-киллеров и активированных *T*-лимфоцитов. В группе с ИЭПК выявлено меньшее абсолютное содержание *T*-хелперов. Количество *B*-лимфоцитов у па-

циентов обеих групп также было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, в группе с ИЭНК отмечено значимое снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов, величины показателя НСТ-теста и цитохимического числа по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

В группе с ИЭНК имело место более высокое содержание лейкоцитов. В группах с ИЭНК и ИЭПК зарегистрировано повышение относительного показателя цитотоксических *T*-лимфоцитов. Вместе с этим, процент цитотоксических *T*-лимфоцитов в группе больных с ИЭПК был значимо выше, чем в группе больных с ИЭНК. Также в обеих группах выявлено существенное повышение уровня ЦИК, а в группе с ИЭНК – увеличение количества *IgG* по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

При проведении РОК-анализа с целью выявления факторов, влияющих на вероятность летального исхода в госпитальном периоде, выявлено, что переменные, имевшие значимые величины *AUC* ($>0,5$), не дали 95% вероятности отличия от нулевой гипотезы, и напротив, показатель с $p \leq 0,05$ (цитохимическое число 2) отличался незначительной предиктивной ценностью ($AUC=0,140$). В связи с этим, величины чувствительности и специфичности для точек отсечения изученных переменных, не являлись информативными в достаточной степени (табл. 4).

Таблица 2

Иммунологические показатели в группах с острым и подострым инфекционным эндокардитом нативных клапанов

	Острый ИЭНК	Подострый ИЭНК	Контроль	<i>p</i>
n	56	190	20	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,8 \pm 0,93*	7,9 \pm 0,60	6,1 \pm 0,38*	0,034
<i>CD45</i>, %	19,7 \pm 1,95*	23,8 \pm 2,59	32,4 \pm 1,81*	0,0001
<i>CD45</i>, %	19,7 \pm 1,95	23,8 \pm 2,59*	32,4 \pm 1,81*	0,012
<i>CD3</i>⁺, %	60,9 \pm 1,81*	60,4 \pm 2,31	71,5 \pm 2,78*	0,017
<i>CD3</i>⁺, %	60,9 \pm 1,81	60,4 \pm 2,31*	71,5 \pm 2,78*	0,01
<i>CD3</i>⁺, <i>H</i>	1,1 \pm 0,06*	0,9 \pm 0,08	1,5 \pm 0,15*	0,036
<i>CD3</i>⁺, <i>H</i>	1,1 \pm 0,06	0,9 \pm 0,08*	1,5 \pm 0,15*	0,003
<i>CD3</i>⁺, <i>H</i>	1,1 \pm 0,06*	0,9 \pm 0,08*	1,5 \pm 0,15	0,025
<i>CD3</i>⁺<i>CD4</i>⁺, %	42,2 \pm 2,14*	43,3 \pm 1,51	47,3 \pm 2,09*	0,035
<i>CD3</i>⁺<i>CD4</i>⁺, %	42,2 \pm 2,14	43,3 \pm 1,51*	47,3 \pm 2,09*	0,019
<i>CD3</i>⁺<i>CD4</i>⁺, <i>H</i>	0,7 \pm 0,07	0,57 \pm 0,06*	0,9 \pm 0,07*	0,017
<i>CD3</i>⁺<i>CD8</i>⁺, %	28,5 \pm 3,13*	23,2 \pm 3,61	13,8 \pm 0,91*	0,0001
<i>CD3</i>⁺<i>CD8</i>⁺, %	28,5 \pm 3,13	23,2 \pm 3,61*	13,8 \pm 0,91*	0,0001
<i>CD3</i>⁺<i>CD8</i>⁺, <i>H</i>	0,8 \pm 0,07*	0,6 \pm 0,06	0,4 \pm 0,09*	0,034
<i>CD3</i>⁺<i>CD16</i>⁺<i>56</i>⁺, %	16,2 \pm 1,58*	17,4 \pm 1,67	23,9 \pm 1,18*	0,001
<i>CD3</i>⁺<i>CD16</i>⁺<i>56</i>⁺, %	16,2 \pm 1,58	17,4 \pm 1,67*	23,9 \pm 1,18*	0,004
<i>CD3</i>⁺<i>CD16</i>⁺<i>56</i>⁺, <i>H</i>	0,3 \pm 0,03	0,3 \pm 0,03*	0,5 \pm 0,04*	0,001
<i>CD3</i>⁺<i>CDHLA</i>⁺<i>DR</i>, %	4,6 \pm 0,38*	6,8 \pm 0,87	13,8 \pm 0,91*	0,0001
<i>CD3</i>⁺<i>CDHLA</i>⁺<i>DR</i>, %	4,6 \pm 0,38	6,8 \pm 0,87*	13,8 \pm 0,91*	0,0001
<i>CD3</i>⁺<i>CDHLA</i>⁺<i>DR</i>, <i>H</i>	0,1 \pm 0,01*	0,1 \pm 0,01	0,4 \pm 0,08*	0,004
<i>CD3</i>⁺<i>CDHLA</i>⁺<i>DR</i>, <i>H</i>	0,1 \pm 0,01	0,1 \pm 0,01*	0,4 \pm 0,08*	0,0007
<i>CD19</i>⁺, <i>H</i>	0,2 \pm 0,02*	0,2 \pm 0,05	0,8 \pm 0,23*	0,019
<i>CD19</i>⁺, <i>H</i>	0,2 \pm 0,02	0,2 \pm 0,05*	0,8 \pm 0,23*	0,017
Фагоцитирующие нейтрофилы, %	70,3 \pm 2,55	62,3 \pm 2,64*	72,6 \pm 2,06*	0,034
Фагоцитарное число	10,0 \pm 0,42*	9,69 \pm 0,77	8,3 \pm 0,62*	0,022
НСТ-тест активированный	17,67 \pm 1,49	16,4 \pm 1,55*	23,1 \pm 2,41*	0,019
Цитохимическое число 2	0,47 \pm 0,12	0,3 \pm 0,03*	0,7 \pm 0,09*	0,001
ЦИК	108,7 \pm 16,61*	126,2 \pm 22,91	28,5 \pm 6,5*	0,001
ЦИК	108,7 \pm 16,61	126,2 \pm 22,91*	28,5 \pm 6,5*	0,001
<i>IgG</i>	16,73 \pm 1,56*	14,3 \pm 1,57	10,5 \pm 0,54*	0,028
<i>IgG</i>	16,73 \pm 1,56	14,3 \pm 1,57*	10,5 \pm 0,54*	0,028

Примечание: * – показатели со статистически значимыми различиями, уровень значимости *p* указан для отмеченных полей. В табл. представлены только те показатели, при сравнении которых получена статистическая значимость

Иммунологические показатели в группах с инфекционным эндокардитом
 нативных и протезных клапанов

	ИЭНК	ИЭПК	Контроль	<i>p</i>
n	223	23	20	
Лейкоциты, ×10⁹/л	8,6±0,81*	6,9±0,64	6,1±0,38*	0,041
CD45, %	20,5±2,48*	19,5±4,07	32,4±1,81*	0,0001
CD3⁺, %	62,4±5,29*	56,6±3,11	71,5±2,78*	0,001
CD3⁺, %	62,4±5,29	56,6±3,11*	71,5±2,78*	0,001
CD3⁺, H	0,7±0,09*	1,0±0,21	1,5±0,15*	0,025
CD3⁺, H	1,0±0,06	0,7±0,09*	1,5±0,15*	0,037
CD3⁺, H	1,0±0,06*	0,7±0,09*	1,5±0,15	0,027
CD3⁺CD4⁺, H	0,7±0,06	0,57±0,07*	0,9±0,07*	0,034
CD3⁺CD8⁺, %	24,2±2,90*	32,0±2,79	13,8±0,91*	0,0001
CD3⁺CD8⁺, %	24,2±2,90	32,0±2,79*	13,8±0,91*	0,002
CD3⁺CD8⁺, %	24,2±2,90*	32,0±2,79*	13,8±0,91	0,034
CD3⁺CD16⁺56⁺, %	15,7±1,68*	10,4±2,01	23,9±1,18*	0,0001
CD3⁺CD16⁺56⁺, %	15,7±1,68	10,4±2,01*	23,9±1,18*	0,009
CD3⁺CD16⁺56⁺, H	0,3±0,03*	0,1±0,03	0,5±0,04*	0,0001
CD3⁺CD16⁺56⁺, H	0,3±0,03	0,1±0,03*	0,5±0,04*	0,004
CD3⁺CDHLA⁺DR, %	4,5±0,39*	5,2±0,81	13,8±0,91*	0,0001
CD3⁺CDHLA⁺DR, %	4,5±0,39	5,2±0,81*	13,8±0,91*	0,002
CD3⁺CDHLA⁺DR, H	0,1±0,01*	0,1±0,78	0,4±0,08*	0,003
CD3⁺CDHLA⁺DR, H	0,1±0,01	0,1±0,78*	0,4±0,08*	0,019
CD19⁺, H	0,27±0,07*	0,24±0,08	0,8±0,23*	0,019
CD19⁺, H	0,27±0,07	0,24±0,08*	0,8±0,23*	0,017
Фагоцитирующие нейтрофилы, %	64,7±2,50*	72,8±6,26	72,6±2,06*	0,036
НСТ-тест активированный	16,8±1,12*	16,8±5,24	23,1±2,41*	0,017
Цитохимическое число 2	0,4±0,07*	0,43±0,21	0,7±0,09*	0,032
ЦИК	108,2±10,79*	72,4±10,02	28,5±6,5*	0,0001
ЦИК	108,2±10,79*	72,4±10,02*	28,5±6,5	0,021
IgG	14,21±1,16*	12,5±1,93	10,5±0,54*	0,036

Примечание: * – показатели со статистически значимыми различиями, , уровень значимости *p* указан для отмеченных полей. В таблице представлены только те показатели, при сравнении которых получена статистическая значимость

При ИЭ иммунная система организма подвергается влиянию разных факторов: с одной стороны, это воздействие инфекционного агента при септическом состоянии, с другой стороны, это сердечная и полиорганная недостаточность. В данное исследование были включены только хирургические пациенты, а показаниями к операции служили: выраженное нарушение работы клапанов сердца, прогрессирующая недостаточность кровообращения, наличие больших эмбологенных вегетаций, внутрисердечный абсцесс, рецидивирующие эмболические эпизоды и неэффективная консервативная терапия [17]. Таким образом, это были пациенты с тяжелыми формами и осложненным течением ИЭ.

Анализ литературных данных показал признанным большинством авторов изменения, включающие лейкоцитоз, повышение уровня иммуноглобулинов и противоречивые данные, показывающие разнонаправленные изменения CD3, CD4, CD8, CD19. Результаты данной работы продемонстрировали существенное снижение большинства показателей активности T-звена в группах, что говорит о выраженной иммуносупрессии при хирургическом ИЭ.

Клеточная цитотоксичность проявляется в трех вариантах: антителозависимая, прямая и естественная [19]. В нашем исследовании отмечено существенное повышение уровня цитотоксических T-лимфоцитов в группах с острым и подострым ИЭНК в сочетании со снижением количества T-киллеров при остром ИЭНК и ИЭПК. Таким образом, можно говорить об активации прямой и инактивации естественной цитотоксичности.

Влияние иммунологических показателей на госпитальную летальность

Переменные результата проверки	Область под кривой <i>AUC</i>	Стандартная ошибка <i>SD</i>	Уровень значимости <i>p</i>	Асимптотический 95% доверительный интервал <i>CI</i>	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,661	0,104	0,351	0,458	0,864
<i>CD45</i> , %	0,447	0,200	0,760	0,055	0,840
<i>CD45</i> , <i>H</i>	0,503	0,219	0,986	0,074	0,931
<i>CD3</i> ⁺ , %	0,257	0,107	0,159	0,047	0,922
<i>CD3</i> ⁺ , <i>H</i>	0,465	0,201	0,839	0,072	0,940
<i>CD3</i> ⁺ <i>CD4</i> ⁺ , %	0,427	0,155	0,672	0,123	0,462
<i>CD3</i> ⁺ <i>CD4</i> ⁺ , <i>H</i>	0,561	0,198	0,722	0,173	0,743
<i>CD3</i> ⁺ <i>CD8</i> ⁺ , %	0,547	0,069	0,786	0,411	0,837
<i>CD3</i> ⁺ <i>CD8</i> ⁺ , <i>H</i>	0,573	0,196	0,672	0,190	0,236
<i>CD3</i> ⁺ <i>CD16</i> ⁺ <i>56</i> ⁺ , %	0,211	0,089	0,093	0,035	0,312
<i>CD3</i> ⁺ <i>CD16</i> ⁺ <i>56</i> ⁺ , <i>H</i>	0,345	0,171	0,369	0,009	0,973
<i>CD3</i> ⁺ <i>CDHLA</i> ⁺ <i>DR</i> , %	0,661	0,185	0,351	0,297	0,468
<i>CD3</i> ⁺ <i>CDHLA</i> ⁺ <i>DR</i> , <i>H</i>	0,649	0,185	0,387	0,286	0,858
<i>CD19</i> ⁺ , %	0,292	0,133	0,229	0,033	0,552
<i>CD19</i> ⁺ , <i>H</i>	0,345	0,205	0,369	0,000	0,746
Фагоцитирующие нейтрофилы, %	0,655	0,136	0,369	0,388	0,731
Фагоцитарное число	0,564	0,192	0,709	0,188	0,949
НСТ-тест спонтанный	0,304	0,080	0,256	0,147	0,386
Цитохимическое число 1	0,412	0,169	0,611	0,082	0,681
НСТ-тест активированный	0,395	0,226	0,542	0,000	0,683
Цитохимическое число 2	0,140	0,049	0,037	0,045	0,957
Индекс активации <i>CD4</i> ⁺ <i>CD8</i> ⁺	0,187	0,064	0,070	0,062	1,000
ЦИК	0,749	0,115	0,149	0,524	1,000
<i>IgG</i>	0,450	0,206	0,773	0,046	0,855
<i>IgM</i>	0,547	0,220	0,786	0,115	0,978
<i>IgA</i>	0,398	0,217	0,553	0,000	0,823

Выявленные отличия в структуре показателей *T*- и *B*-звеньев иммунного ответа между группами с острым и подострым ИЭ могут быть обусловлены различной продолжительностью заболевания и тяжестью сердечной недостаточности при них.

Протезный ИЭ в данном исследовании в большинстве случаев являлся поздним т.е., наиболее вероятно, был вызван реинфекцией. Отличия иммунологическая картина при ИЭПК от ИЭНК включали меньшую выраженность маркеров активного воспаления и иной профиль субпопуляций лимфоцитов. Данные различия, по всей видимости, связаны с особенностями клинического течения протезного ИЭ.

Исследование имеет ограничения. В частности, последовательно проанализированы все данные предоперационных иммунограмм пациентов за указанный период времени. Изучение влияния возбудителя на иммунный ответ не проводилось [13]. Кроме того, общеизвестно, что операция в условиях ИК сама по себе оказывает существенное влияние на реактивность организма. В представленной работе изучены только предоперационные показатели, в дальнейшем предполагается изучение состояния иммунитета у больных с ИЭ в послеоперационном и отдаленном периодах [18].

Выводы. В предоперационном периоде у хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом наблюдаются выраженные изменения показателей состояния иммунной системы: клеточного звена с угнетением большинства субпопуляций и активацией цитотоксических *T*-лимфоцитов, а также гуморального звена со снижением количества *B*-лимфоцитов и повышением уровня иммуноглобулина *G*.

Пациенты с острым и подострым инфекционным эндокардитом, а также инфекционным эндокардитом нативных и протезных клапанов, имеют различный профиль иммунологических показателей: при подостром и протезном инфекционном эндокардите, на фоне меньшей активности воспалительных маркеров, отмечается иной профиль активности *T*-клеток, показателей фагоцитоза, уровней циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов.

Литература

1. Алиев М.А., Беляев Н.Н., Абзалиев К.Б., Сериков Н.С., Богданов А.Ю., Саввулиди Ф.Г. Иммунологическая оценка эффективности применения Ронколейкина в кардиохирургии при лечении инфекционного эндокардита // Цитокины и воспаление. 2004. №3 (1). С. 28–31.
2. Долгих С.В., Сысоев К.А., Жирехина О.В., Давыденко В.В., Тотолян Арег А. Исследование хемокинов и рецепторов к ним при инфекционном эндокардите // Медицинская иммунология. 2006. №8(2,3). С. 396.
3. Долина А.Б., Кузник Б.И., Розенберг В.Я., Вишнякова Т.М., Витковский Ю.А. Влияние тималина на состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у детей с вторичным инфекционным эндокардитом // Медицинская иммунология. 2010. № 12 (4-5). С. 381–386.
4. Полякова Д.С., Виноградова Т.Л., Тимофеев В.Т., Данилов А.Н. Клинико-иммунологические особенности течения инфекционного эндокардита // International journal on immunorehabilitation. 2009. №11 (1). С. 73–74.
5. Семененко Н.А. Клинико-иммунологические критерии активности воспаления при инфекционном эндокардите: автореф. дис. ...к.м.н. М., 2009.
6. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Москва: ГЭОТАР-Мед, 2013. 368 с.
7. Хамитов Р.Ф., Мустафин И.Г., Пайкова О.Л. Наркозависимость и инфекционная патология: клинико-иммунологические аспекты // Вестник современной клинической медицины. 2009. № 2(3). С. 54–59.
8. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. Хадарцева А.А., Зилова В.Г., Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
9. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.
10. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI 10.12737/5025.
11. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. М: «Династия», 2015. 448 с.
12. Bayer A.S., Theofilopoulos A.N. Immunopathogenetic aspects of infective endocarditis // Chest. 1990. № 97(1). P. 204–212.
13. Holub M., Kluckova Z., Helcl M., Prihodov J., Rokyta R., Beran O. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis // ClinMicrobiol Infect. 2003. № 9. P. 202–211.
14. Ka M.B., Gondois-Rey F., Capol C., Textoris J., Million M., Raoult D. Imbalance of Circulating Monocyte Subsets and PD-1 Dysregulation in Q Fever Endocarditis: The Role of IL-10 in PD-1 Modulation // PLOS ONE. 2014. № 9 (9). e107533.
15. Messias-Reason I. J., Hayashi S.Y., Nisihara R.M., Kirschfink M. Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis // Clin Exp Immunol. 2002. № 127. P. 310–315.
16. NevesForte W.C., Mario A.C., daCosta A., Henriques L.S., Gonzales C.L., Franken R.A. Immunologic Evaluation in Infective Endocarditis // Arq Bras Cardiol. 2001. № 76. P. 48–52.
17. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2014. №63(22). P. 2438–2488.
18. Pavlik P., Stouracova M., Kuklinek P., Simkova M., Lokaj J. Perioperative immunological parameters in patients undergoing cardiac surgery // ScriptaMedica (Brno). 2003. № 76 (6). P. 369–378.
19. Spaulding A.R., Lin Y.-C., Merriman J.A., Brosnahan A.J., Peterson M.L., Schlievert P.M. Immunity to Staphylococcus aureus Secreted Proteins Protects Rabbits from Serious Illnesses // Vaccine. 2012. № 30 (34). P. 5099–5109.

References

1. Aliev MA, Beljaev NN, Abzaliev KB, Serikov NS, Bogdanov AJ, Savvulidi FG. Immunologičeskaja ocenka jeffektivnosti primenenija Ronkolejkina v kardiohirurgii pri lechenii infekcionnogo jendokardita [Immu-

nological evaluation of the effectiveness of Roncoleukin in cardiosurgery in the treatment of infective endocarditis]. *Citokiny i vospalenie*. 2004;3 (1):28-31. Russian.

2. Dolgih SV, Sysoev KA, Zhirehina OV, Davydenko VV, Totoljan Areg A. Issledovanie hemokinov i receptorov k nim pri infekcionnom jendokardite [Investigation of chemokines and receptors to them in infectious endocarditis]. *Medicinskaja immunologija*. 2006;8(2,3):396. Russian.

3. Dolina AB, Kuznik BI, Rozenberg VJ, Vishnjakova TM, Vitkovskij JA. Vlijanie timalina na sostojanie immuniteta i limfocitarno-trombocitarnuju adgeziju u detej s vtorichnym infekcionnym jendokarditom [The effect of thymalin on the state of immunity and lymphocytic-platelet adhesion in children with secondary infectious endocarditis]. *Medicinskaja immunologija*. 2010;12 (4-5):381-6. Russian.

4. Poljakova DS, Vinogradova TL, Timofeev VT, Danilov AN. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techenija infekcionnogo jendokardita [Clinical and immunological features of the course of infective endocarditis]. *International journal on immunorehabilitation*. 2009;11 (1):73-4. Russian.

5. Semenenko NA. Kliniko-immunologicheskie kriterii aktivnosti vospaleniya pri infekcionnom jendokardite [Clinical and immunological criteria for the activity of inflammation in infectious endocarditis] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.

6. Tjurin VP. Infekcionnyj endokardity: rukovodstvo. Moscow: GJeOTAR-Med; 2013. Russian.

7. Hamitov RF, Mustafin IG, Pajkova OL. Narkozavisimost' i infekcionnaja patologija: kliniko-immunologicheskie aspekty [Drug dependence and infectious pathology: clinical and immunological aspects]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. 2009;2(3):54-9. Russian.

8. Hadarcev AA, Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Venevceva JL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Cogoev AS, Borisova ON, Kupeeov VG, Mel'nikov AH, Naumova JM, Behtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Sjasin NI, Terehov IV, Hadarceva KA, Hizhnjak LN, Jusupov GA, Adyrhaeva DA, Bochkarev BF, Hizhnjak EP. Izbrannye tehnologii diagnostiki: Monografija [Selected diagnostic technologies: Monograph]. Pod red. Hadarceva AA, Zilova VG, Fudina NA. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

9. Hadarcev AA, Terehov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostojanie kletok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korekciya SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells in community-acquired pneumonia and its correction by Hg-radiation]. *Fundamen-tal'nye issledovanija*. 2014;10 (4):737-41. Russian.

10. Hadarcev AA, Terehov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produkcija citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vlijaniem nizkointensivnogo SVCh-obluchenija [Production of cytokines by whole blood cells of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity Cd-irradiation]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij (jelektronnyj zhurnal)*. 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025.

11. Shevchenko JL. Hirurgicheskoe lechenie infekcionnogo jendokardita i osnovy gnojno-septicheskoj kardiohirurgii [Surgical treatment of infectious endocarditis and the basis of purulent-septic cardiac surgery]. Moscow: «Dinastija»; 2015. Russian.

12. Bayer AS, Theofilopoulos AN. Immunopathogenetic aspects of infective endocarditis. *Chest*. 1990;97(1):204-12.

13. Holub M, Kluckova Z, Helcl M, Prihodov J, Rokyta R, Beran O. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *ClinMicrobiol Infect*. 2003;9:202-11.

14. Ka MB, Gondois-Rey F, Capo1 C, Textoris J, Million M, Raoult D. Imbalance of Circulating Monocyte Subsets and PD-1 Dysregulation in Q Fever Endocarditis: The Role of IL-10 in PD-1 Modulation.. *PLOS ONE*. 2014;9 (9):e107533.

15. Messias-Reason IJ, Hayashi SY, Nisihara RM, Kirschfink M. Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis. *Clin Exp Immunol*. 2002;127:310-5.

16. NevesForte WC, Mario AC, daCosta A, Henriques LS, Gonzales CL, Franken RA. Immunologic Evaluation in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76:48-52.

17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP. 3rd, Guyton R.A. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88.

18. Pavlik P, Stouracova M, Kuklinek P, Simkova M, Lokaj J. Perioperative immunological parameters in patients undergoing cardiac surgery. *ScriptaMedica (Brno)*. 2003;76 (6):369-78.

19. Spaulding AR, Lin Y.-C, Merriman JA, Brosnahan AJ, Peterson ML, Schlievert PM. Immunity to *Staphylococcus aureus* Secreted Proteins Protects Rabbits from Serious Illnesses. *Vaccine*. 2012;30(34):5099-109.

Библиографическая ссылка:

Ковалев С.А., Воронцова З.А., Грязнов Д.В., Лавренов А.Л., Золотарева С.Н., Добросоцких Г.В., Тесленко О.И., Андриенко О.Е., Зверев Р.В., Ахмадзай Р.Л. Сравнение предоперационных иммунологических показателей у пациентов, оперированных по поводу различных форм инфекционного эндокардита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-17.pdf> (дата обращения: 05.06.2017). DOI: 10.12737/article_593f9adf70f7c1.32503082.