**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Самойленко Екатерина Сергеевна**

# РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ПОЛИМОРФИЗМА ИХ ГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА И ПРОГНОЗЕ ЕГО ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

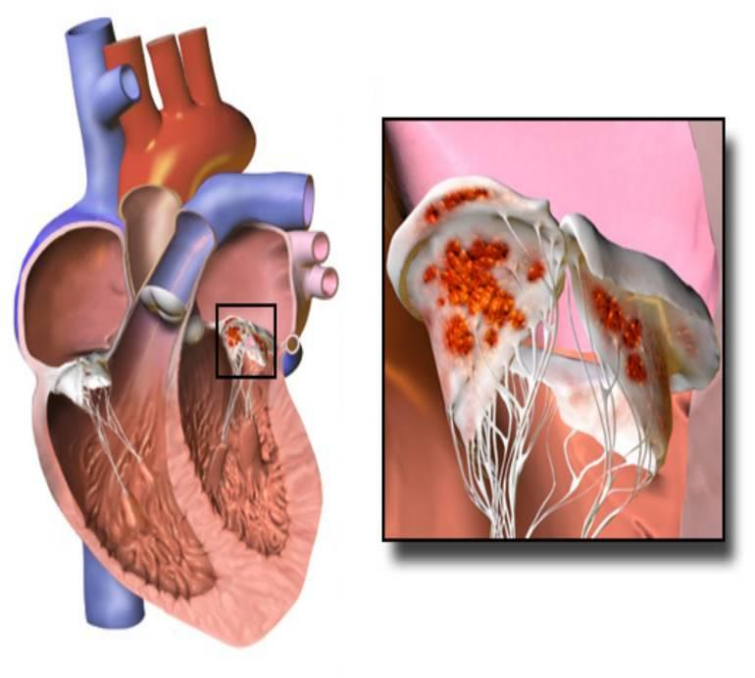
**14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

**Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор Колесникова Наталья Владиславовна**

Краснодар, 2020

# Актуальность

- **Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это заболевание с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца и пристеночном эндокарде, протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических изменений (Данилов А.И. и соавт., 2013).**



- **Заболеваемость ИЭ составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на совершенствование методик диагностики и терапии, летальность при ИЭ остается достаточно высокой - до 40% в течение последующих 5 лет (Bannay A. et al., 2011).**

# Актуальность

- Основу диагностики ИЭ составляют критерии Duke в виде клинических особенностей, результатов эхокардиографии и посева крови (Habib G. et al., 2015; Karchmer A.W. et al., 2015).

- Цитокины — группа полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих главным образом в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности ткани (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2010).

- 30–50% ИЭ формируется без какого-либо очевидного участия классических факторов риска, предполагается вовлечение в патогенез заболевания и его осложнений молекулярно-генетических факторов (Hoen B. and Duval X., 2012; Le Moing V. et al., 2015).

# Цель исследования

- **Выявить диагностическую роль цитокинов и полиморфизма их генов при различных вариантах течения инфекционного эндокардита (остром, подостром), а также возможность их использования для диагностики и риска развития тромбоэмболических осложнений заболевания.**

# Задачи исследования

1. Изучить характер изменения концентрации про- (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNFa) и противовоспалительных цитокинов (RAIL-1, IL-10, IL-4) в плазме крови пациентов с ИЭ и определить диагностический диапазон концентраций цитокинов, характерных для острого и подострого варианта его течения, а также для ТЭО заболевания.
2. Исследовать распределение частот полиморфизма генов цитокинов, диагностически значимых для ИЭ острого и подострого вариантов течения и при формировании его ТЭО.
3. На основании данных о формировании ТЭО в катамнезе у пациентов с ИЭ и данных об особенностях их цитокинового статуса при поступлении в стационар определить возможность использования цитокинов в качестве предикторов ТЭО инфекционного эндокардита.
4. Разработать алгоритм оптимизированной диагностики вариантов течения ИЭ с оценкой риска формирования его ТЭО на основе оптимальной комбинации исследованных иммуно-генетических показателей (цитокинов и полиморфизма их генов).

Пациенты с диагнозом «инфекционный эндокардит» (n=100)

Возрастной контроль (n=20)

1 Клинико-лабораторное обследование

Острый инфекционный эндокардит (ОИЭ)

Подострый инфекционный эндокардит (ПОИЭ)

ОИЭ без ТЭО

ОИЭ с ТЭО

ПОИЭ без ТЭО

ПОИЭ с ТЭО

Оценка содержания в плазме крови про- и противовоспалительных цитокинов

Определение цитокиновых биомаркеров ИЭ разных вариантов течения

Оценка полиморфизма генов цитокинов, диагностически значимых для вариантов течения ИЭ

Определение диагностически-значимого диапазона концентраций цитокинов и полиморфизма их генов, характерных для острого и подострого варианта течения ИЭ и при его ТЭО

2 Мониторинг пациентов с ОИЭ и ПОИЭ, поступивших в стационар без ТЭО с выявлением случаев формирования таковых в динамике наблюдений

Определение диагностического диапазона концентраций цитокинов-предикторов ТЭО; Выявление генов полиморфизма цитокинов связанных с генетической предрасположенностью к ИЭ и его ТЭО

# Методы исследования

| Методы | Показатели |
|---|---|
| 1. Общеклинические | определение показателей ОАК, ОАМ. |
| 2. Биохимические | концентрации общего белка сыворотки крови, АСТ, АЛТ, общего билирубина, мочевины, креатинина, общей КФК, КФК-МВ, глюкозы, СРБ, Тропонина I. |
| 3. Коагулологические | определение АЧТВ, МНО, ПТВ, фибриногена, D-димера. |
| 4. Иммунологические | определение концентрации цитокинов (IL-1β, RAIL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNFα). |
| 5. Молекулярно-генетические | определение полиморфизма генов цитокинов, диагностически значимых для ИЭ. |
| 6. Статистические | определение достоверности репрезентативности выборки, рандомизация групп больных, выбор параметрических и непараметрических статистических критериев Стьюдента или Вилкоксона–Манна–Уитни в зависимости от нормальности распределения лабораторных показателей. |

# Научная новизна

- Впервые будет изучен характер изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, RAIL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNFa) в зависимости от варианта течения ИЭ с определением их диагностически значимого диапазона.
- Впервые будет проведена оценка распределение частот полиморфизма генов цитокинов, диагностически значимых для острого и подострого ИЭ с учетом благоприятного периода реабилитации и при формировании тромбоэмболических осложнений заболевания.
- Впервые будут выявлены возможные цитокиновые предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом.
- Будет разработан алгоритм оптимизированной диагностики вариантов течения ИЭ и риска формирования его тромбоэмболического осложнения на основе оптимальной комбинации исследованных показателей (цитокинов и полиморфизма их генов), соответствующий их максимальной диагностической и прогностической значимости.

# Практическая значимость

- **Расширение представлений о патогенетической роли цитокинов при инфекционном эндокардите и при формировании его тромбоэмболических осложнений; оптимизация диагностики ИЭ посредством определения диагностически и прогностически значимых диапазонов цитокинов при остром и подостром течении ИЭ и при формировании его тромбоэмболических осложнений; выявление взаимосвязи между полиморфизмом генов цитокинов и развитием ИЭ с риском формирования его осложнений; выявление комплекса диагностических иммуногенетических маркёров, обладающих наибольшей информативностью для ранней диагностики ИЭ и прогнозирования его исходов.**

# Ожидаемые результаты

- Анализ концентрации цитокинов (IL-1β, RAIL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNFa) в плазме крови пациентов с ИЭ и у практически здоровых субъектов соответствующего возраста позволит определить диагностически значимый диапазон концентраций цитокинов, характерный для острого и подострого вариантов течения ИЭ, а так же при его ТЭО.
- Оценка распределения частот полиморфизмов генов диагностически значимых цитокинов для различных вариантов течения ИЭ с учетом неосложненного характера реабилитации и при ТЭО заболевания позволит определить их патогенетическую и прогностическую роль.
- Исследование характера изменения концентрации цитокинов в плазме крови пациентов с острым и подострым ИЭ, у которых в катамнезе наблюдений сформировались тромбоэмболические осложнения, позволит определить диагностический диапазон концентраций цитокинов-предикторов указанного осложнения.
- Систематизация и анализ полученных результатов исследования позволит разработать алгоритм оптимизированной диагностики вариантов течения инфекционного эндокардита с оценкой риска формирования его тромбоэмболических осложнений, основанных на оптимальной комбинации исследованных показателей (цитокинов и полиморфизма их генов).

# Возможности коммерциализации

- Результаты проекта рассчитаны на внедрение в клиническую медицину. А именно выявление комплекса диагностических иммуногенетических маркёров, обладающих наибольшей информативностью для ранней диагностики ИЭ и прогнозирования его исходов.
- Мед расходы в связи с поздней диагностикой возрастают в десятки раз по сравнению с расходами при своевременной диагностике и своевременном лечении

Внедрение методики ранней диагностики ИЭ и его ТЭО → Более ранняя постановка диагноза и выявление возможных ТЭО → Ранняя консервативная терапия → Экономия на мед расходах операционных методик лечения (протезирование клапана, тромбоэкстракции)

- Себестоимость 1 выделения ДНК + концентрация 1 цитокина в сыворотке + 1 snp гена цитокина = 180 рублей (2-3 Ц и snp = 340-500 руб)

# Спасибо за внимание