

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Поваляев Никита Михайлович



**Нарушения системы гемостаза при инфекционном
эндокардите и прогнозирование риска эмболических
осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза,
функциональной активности тромбоцитов и генетического
исследования белков системы свертывания крови**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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



Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Нарушение системы гемостаза при инфекционном эндокардите	13
1.1.1. Патофизиологические механизмы нарушения гемостаза при инфекционном эндокардите (вклад тромбоцитарного, плазменного звеньев и эндотелиальной дисфункции)	13
1.1.2 Взаимосвязь возбудителя инфекционного эндокардита с нарушением гемостаза	17
1.1.3 Клинические варианты нарушения гемостаза при инфекционном эндокардите: геморрагический синдром, эмболические события	24
1.2 Диагностика нарушений гемостаза при инфекционном эндокардите	26
1.2.1 Лабораторная диагностика	26
1.2.2 Инструментальные исследования (диагностика эмболий и кровоизлияний во внутренние органы)	29
1.2.3 Вклад генетических факторов в нарушения гемостаза при инфекционном эндокардите и патогенез развития инфекционного эндокардита	29
1.3 Эмболические события у пациентов с инфекционным эндокардитом и роль шкал в прогнозировании их риска	32
1.3.1 Предикторы развития эмболических событий при инфекционном эндокардите	32
1.3.2 Применение шкал и различных калькуляторов риска развития эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом	34
1.3.3 Роль эмболических событий в моделировании риска неблагоприятного прогноза	36
1.4 Подходы к профилактике эмболических событий	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Критерии отбора и характеристика пациентов, включенных в исследование	41
2.2 Дизайн и протокол проспективной части работы	42
2.3 Статистический анализ	44
2.4 Методы обследования пациентов	45

2.4.1	Общеклиническое и лабораторное обследование.....	45
2.4.2	Этиологическая диагностика	47
2.4.3	Оценка структурного состояния клапанного аппарата и функции сердца.....	48
2.4.4	Оценка состояния гемостаза	50
2.4.5	Оценка наличия эмболических и геморрагических осложнений	54
2.4.6	Генетическое обследование.....	55
2.4.7	Оценка риска эмболических осложнений (калькуляторы).	57
2.4.8	Оценка показаний к хирургическому лечению и периоперационного риска.....	58
2.4.9	Оценка краткосрочных исходов	59
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		60
3.1	Изучение распространенности, клинических и лабораторных вариантов нарушения гемостаза у пациентов с инфекционным эндокардитом	60
3.1.1	Изучение лабораторных вариантов нарушения гемостаза у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	60
3.1.2	Изучение клинических вариантов нарушения гемостаза у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	61
3.2	Изучение распространенности, вариантов, предикторов и ассоциаций эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	62
3.2.1	Изучение распространенности эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	62
3.2.2	Изучение клинико-инструментально-лабораторных ассоциаций эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	63
3.2.3	Изучение взаимосвязи параметров эмболических событий с возбудителями инфекционного эндокардита	68
3.2.4	Взаимосвязь антитромботической терапии и эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	69
3.2.5	Изучение предикторов новых эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	70
3.3	Изучение значения тромбоэластограммы и новых методов оценки гемостаза у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	71

3.3.1 Изучение значения оценки гемостаза методом тромбодинамики у больных инфекционным эндокардитом.....	71
3.3.2 Изучение значения оценки функциональной активности тромбоцитов у больных инфекционным эндокардитом.....	74
3.3.3 Изучение значения тромбозластограммы у больных инфекционным эндокардитом	77
3.3.4 Изучение ассоциаций молекулярно-генетических факторов с эмболическими событиями	80
3.4 Оценка эмболического риска в популяции с использованием имеющихся калькуляторов риска.....	83
3.5 Изучение исходов, анализ выживаемости и роль эмболических событий в моделировании риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекционным эндокардитом.....	84
Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжёлое заболевание сердечно-сосудистой системы инфекционного генеза. Несмотря на прогресс медицины в диагностике и лечении сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, при ИЭ сохраняется высокий уровень госпитальной летальности 10-31% [2, 12], и неблагоприятный отдалённый прогноз- одногодичная летальность 25-47% [108, 130]. По данным Федеральной службы государственной статистики в России в 2010–2020 гг. госпитальная смертность от ИЭ составила 23,11%, в г. Москве - 34,71% [15].

К основным причинам летальности относят септические осложнения, сердечную недостаточность и эмболические события (ЭС). Эмболии в различные органы (головной мозг, лёгкие, миокард) являются причиной смерти в 20% случаев пациентов с ИЭ по данным последнего крупного регистрового исследования EURO-ENDO [71]. Однако несмотря на то, что РФ участвовала в регистре EURO-ENDO, данные о эмболических и геморрагических осложнениях в российской популяции пациентов с ИЭ ограничены.

Профилактика эмболических осложнений продолжает оставаться ведущей проблемой для клинических врачей. Известно, что раннее хирургическое вмешательство снижает частоту эмболии у пациентов с ИЭ высокого риска, но количественная оценка эмболического риска, необходимая для принятия решений о дальнейшей тактике ведения пациентов, является сложной задачей. В рекомендациях европейского общества кардиологов указано, что больные с ИЭ, вызванным *Staphylococcus aureus*, и с крупными вегетациями имеют больший риск ЭС [66]. В документе упоминаются французский и итальянский калькуляторы эмболического риска, однако в связи с недостаточной апробацией данных моделей в настоящий момент они не рекомендуются к рутинному использованию. Данных о применении калькуляторов на российской популяции нет.

Хорошо известно, что в патогенезе развития эмболических событий лежит взаимодействие между состоянием системы свертывания крови, иммунными

клетками и микроорганизмами, попадающими в кровоток. На каждом этапе болезни вовлекается система свертывания крови: при адгезии бактерий к створкам клапана и образовании вегетации, увеличении вегетации в размере, фрагментации вегетации с эмболическими событиями и деструкции створок клапана. При этом, несмотря на ключевую роль гемостаза, количество исследований биомаркеров системы гемостаза ограничено, не определены диагностическая и прогностическая роль для ЭС при ИЭ. По данным небольших исследований выявлено, что удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение активности антитромбина ассоциировано с прогрессированием болезни в то время, как гиперкоагуляция по данным таких маркеров, как фрагменты протромбина F1 + 2 (PF1+2), комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), уровня D-димера, тромбоцитарного фактора 4 (PF4) увеличены у пациентов с ИЭ и ЭС. В то время как исследований интегральных тестов оценки гемостаза и функциональной активности тромбоцитов нет.

Имеются данные о взаимосвязи различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов свертывающей системы крови и риском возникновения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт. Однако, исследований влияния SNP генов гликопротеинов мембран тромбоцитов и генов белков свертывающей системы крови (факторы II, V и XIII) на коагуляцию и риск развития эмболических событий у пациентов с ИЭ ранее не проводилось.

Степень разработанности темы

Многочисленные исследования, посвященные оценке риска эмболических событий у пациентов с ИЭ, неоднозначны и указывают на большую или меньшую значимость различных факторов риска эмболии [21, 29, 138, 155, 164, 37, 50, 55, 69, 91, 107, 116, 131]. Большинство исследований носят ретроспективный характер, практически не встречается тех, что проводились бы с учетом особенностей российской популяции. Так и или иначе до сих пор нет устоявшейся объективной четкой концепции оценки риска эмболических событий при инфекционном эндокардите. Предполагается, что возникновение тромбоемболов определяется в

первую очередь фрагментацией вегетаций, а также развитием тромбогенных состояний в системе гемостаза, сопровождающих инфекционный процесс [4, 158].

В различных исследованиях биомаркеров гемостаза значение лабораторных показателей имеет значение либо для диагностики инфекционного эндокардита [82, 149], либо предположительно имеет ассоциацию с развитием эмболических событий [27, 53, 135].

Апробации вышеуказанных калькуляторов эмболического риска на популяции больных в России не проводили, имеются ограниченные данные диагностической точности калькуляторов на выборках филиппинских [18], японских [141], французских [50], и испанских [29] больных ИЭ.

Исследований методов тромбодинамики, функциональной активности тромбоцитов на больных ИЭ не проводилось. Генетические особенности пациентов ИЭ изучались относительно генов двух плазменных факторов гемостаза: протромбина и фактора V [44]. В Российской Федерации проводили исследование 13 генов белков гемостаза на популяции инфекционного и тромботического эндокардита [11], а также исследование ассоциации наследственных тромбофилий с развитием и тяжестью эндокардита [6]. Исследований генотипов относительно белков ответственных за агрегацию тромбоцитов и по мутациям, определяющих эффективность антитромботической терапии, не проводилось. Таким образом данная тема представляется достаточно слабо разработанной даже в мировом масштабе.

Цель настоящего исследования: изучить нарушения в системе гемостаза при инфекционном эндокардите, в том числе с использованием метода тромбодинамики, тромбоэластограммы, метода функциональной активности тромбоцитов, генетического обследования, оценить их роль в моделировании риска эмболических событий, апробировать уже существующие калькуляторы риска развития эмболий на популяции больных ИЭ госпитализированных в скорпомощной стационар города Москвы.

Задачи исследования:

У пациентов, госпитализированных с ИЭ:

1. Изучить распространенность, клинические проявления, факторы риска, предикторы и прогностическое значение нарушений гемостаза.
2. Изучить предикторы и прогностическое значение эмболических событий.
3. Изучить и сравнить прогностическую ценность французского и итальянского калькуляторов риска развития эмболических событий.
4. Оценить диагностическое и прогностическое значение метода тромбозластограммы, метода тромбодинамики, метода определения функциональной активности тромбоцитов.
5. Оценить взаимосвязь полиморфизмов (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs1799889, rs5985) 7 генов белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII) с риском развития эмболических событий.

Научная новизна

У пациентов, госпитализированных с ИЭ впервые изучена распространённость клинических и лабораторных нарушений гемостаза. Эмболические события диагностированы у 49,42% пациентов, геморрагические – у 26,64%. Установлено, что лабораторные изменения по типу гиперкоагуляции имеются у 58,66%, гипокоагуляции - у 18,44%, смешанные варианты - у 22,9%.

Впервые выявлено, что независимыми предикторами развития новых эмболических событий стали перенесенное ранее эмболическое событие, ОНМК/ТИА в анамнезе, размер вегетации более 13 мм.

Впервые на популяции больных ИЭ, госпитализированных в скорпомощной стационар г. Москвы апробированы калькуляторы эмболического риска. Французский и итальянский калькуляторы эмболического риска имеют среднюю диагностическую ценность (AUC<0,7).

Впервые на популяции больных госпитализированных с ИЭ исследованы методы оценки гемостаза: тромбодинамики, функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии, тромбозластограммы. Установлено,

что больные, госпитализированные с ИЭ имеют тенденцию к гиперкоагуляции, что может объясняться преактивированностью тромбоцитов.

Впервые изучены полиморфизмы 7 генов (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs5985) белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII), однако наличие полиморфизмов не продемонстрировало ассоциаций с развитием эмболических осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

На основании анализа анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных пациентов с ИЭ установлена частота различных нарушений гемостаза, частота и локализация эмболических осложнений и частота кровотечений, что может иметь значение для выделения категории пациентов неблагоприятного риска, требующих наблюдения «Командой эндокардита».

Показано, что независимыми предикторами развития эмболических осложнений после начала антибиотикотерапии являются эмболические события при поступлении, ОНМК/ТИА в анамнезе, размер вегетации более 13 мм, которые позволяют выделять пациентов категории высокого риска осложнённого течения ИЭ, требующих хирургического вмешательства.

Показано, что французский и итальянский калькуляторы эмболического риска одинаково эффективны и могут применяться у больных ИЭ, но с осторожностью, учитывая их среднюю диагностическую точность.

На основании проведенной комплексной оценки гемостаза у пациентов с ИЭ методами тромбодинамики, функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии, тромбоэластограммы показана тенденция к гиперкоагуляции, и к преактивации тромбоцитов что является поводом для изучения тестов на более широкой популяции пациентов с ИЭ.

Определено, что генетическое исследование по 7 полиморфизмам (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs5985) 7 генов белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII) не показано для оценки риска развития эмболических событий у пациентов с ИЭ.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота нарушений в системе гемостаза у пациентов, госпитализированных с ИЭ, составляет 69,11% случаев, из них 18,44% – пациенты с гипокоагуляцией, 58,66% – с гиперкоагуляцией, смешанные нарушения установлены в 22,91% случаев. Частота эмболических событий составляет 49,42%, геморрагических осложнений – 26,64%. Не выявлено достоверной ассоциации между нарушениями системы гемостаза и клиническими проявлениями у пациентов с ИЭ. Внутривенная наркомания, лейкоцитоз, повышение С-РБ, удлинение АЧТВ, поражение правых отделов, трикуспидального клапана, крупные вегетации, рост вегетации в динамике, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и полифлора ассоциированы с развитием эмболических событий. Уменьшение размеров вегетаций, поражение левых отделов сердца, аортального клапана, сердечная недостаточность в анамнезе, протезирование клапанов, ревматическая болезнь сердца, прием варфарина связаны с течением ИЭ без эмболических событий.

2. Независимыми предикторами развития новых ЭС после начала Антимикробной терапии стали размер вегетации более 13 мм, перенесенные ОНМК или ТИА, эмболия при поступлении в стационар. Пациенты с перенесенными эмболическими событиями имели более высокую летальность, чем больные без ЭС (39,84% против 24,42% $p < 0,011$).

3. Для французского калькулятора риска при отрезном значении высокого риска более или равному 7% вероятности развития новых ЭС за 28 дней от поступления чувствительность составила 70,15%, специфичность 49,74%. Для итальянского калькулятора при отрезном значении более или равному 1 баллу чувствительность составила 66,67%, специфичность 56,91% (для левостороннего ИЭ). Площадь под ROC кривой для французского калькулятора составила 0,65 (95% ДИ 0,55-0,75). Площадь под ROC кривой для итальянского калькулятора составила 0,6366 (95% ДИ 0,55-0,72).

4. По данным теста тромбодинамики и тромбоэластограммы у больных ИЭ отмечается тенденция к гиперкоагуляции. Тест ФАТ показал преактивацию

тромбоцитов. Достоверных ассоциаций с развитием ЭС не наблюдалось ни по одному показателю указанных методов.

5. Исследование полиморфизмов (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs5985) 7 генов белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIIb α , GPVI, FII, FV, FXIII) у госпитализированных пациентов с ИЭ не выявило достоверных ассоциаций с развитием эмболических событий.

Внедрение в практику

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 1 в изданиях, рекомендованных РУДН и ВАК Минобрнауки РФ, 3 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS.

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 22 июня 2022 г. Основные положения диссертации доложены на Съезде молодых кардиологов (Астрахань, 2019), Всероссийских конгрессах терапевтов (Москва 2019, 2020), Российских кардиологических конгрессах (Санкт-Петербург 2017, Москва 2018, Екатеринбург 2019), Европейском конгрессе по микробиологии (Вена, 2017), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Париж 2017, Вена 2018, Афины 2019), Европейских конгрессах кардиологов (Мюнхен 2018, Париж 2019, онлайн 2021), Конгрессе европейского общества тромбоза и гемостаза (Дублин 2018).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 182 источника. В работе имеются 34 таблицы, 18 рисунков, 2 приложения.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ.

В настоящее время ИЭ рассматривается как уникальная модель тромбо-воспалительного заболевания эндокарда, отражающая тесную связь между системой гемостаза и врожденным иммунитетом, которую обозначают термином «иммунотромбоз». Иммунотромбоз представляет собой физиологический процесс активации эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, приводящий к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), служащих для захвата и уничтожения бактерий, попавших в кровоток.

1.1.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (ВКЛАД ТРОМБОЦИТАРНОГО, ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНЬЕВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ)

Патофизиологические механизмы до конца не исследованы на сегодняшний день. Сам процесс тромбообразования при септическом поражении клапанов сердца служит иммунной реакцией, целью которой является сдерживание распространения инфекционного поражения. Однако система гемостаза оказывает иммунной системе «медвежью услугу», инкапсулируя патоген в тромботических массах и позволяя делиться бактериям будучи укрытыми от влияния иммунных клеток. Таким образом образуется вегетация – образование, состоящее из колоний бактерий и тромботических масс. Второй фактор патогенного действия системы гемостаза – возможный отрыв вегетации и эмболические осложнения, что является очень важным в клиническом плане.

Такая связь между системой гемостаза и иммунной системой (получившая название иммунотромбоз) особенно ярко видна при ИЭ [173]. Когда микроорганизм проникает в кровоток, система свёртывания активируется мгновенно. Антигены бактерий активируют рецепторы на эндотелиальных клетках, лейкоцитах, тромбоцитах, вызывая выброс различных цитокинов, в том числе тканевой фактор, что впоследствии приводит к переходу в протромботическое состояние. Одновременно с этим активация VII фактора

свёртывания фрагментами ДНК и РНК бактериальных клеток запускает внутриклеточный каскад, который в свою очередь приводит к активации калликреин-кининовой системой, что связывает систему гемостаза с системой комплемента [48, 56]. Активация коагуляционного каскада в конечном итоге приводит к протеолитическому распаду протромбина и образованию тромбина, что не только основополагающий процесс в гемостазе, но и связующее звено гиперкоагуляции и воспаления. Тромбин активирует тромбоциты и продуцирует фибрин, а также регулирует процесс воспаления через путь тромбомодулина-протеина С и через рецепторы на тромбоцитах, эндотелиоцитах и лейкоцитах [173].

Воспаление и гемостаз также связаны посредством тромбоцитов, чья роль во врождённом иммунитете сейчас активно изучается. Тромбоциты оказывают бактерицидное действие посредством выброса белков плотных альфа гранул (или тромбоцитарные микробицидные белки), а также способствуют образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и совместно с лейкоцитами координируют иммунный ответ [94].

Сами НВЛ являются важными компонентами врожденного иммунитета в ограничении распространении инфекции. В НВЛ содержатся бактерицидные агенты, а также фибриновый компонент, что препятствует росту микроорганизмов. Однако по данным фундаментальных исследований на модели ИЭ НВЛ способствовали росту вегетации. Коллектив авторов во главе с Jung показал на крысиной модели стрептококкового ИЭ, что клапаны, обработанные ДНКазой I (фермент, препятствующий адгезии НВЛ) имели меньший размер вегетаций [84]. ДНКазы I не влияла на рост изолятов возбудителя ИЭ, так что микробицидное действие фермента исключено. Таким образом, механизм, созданный для защиты от инфекционного агента защищает самого микроба. Тот же коллектив авторов продолжил свои исследования в области НВЛ и в 2019 была опубликована работа, выполненная на модели экспериментального стафилококкового ИЭ у крыс [78]. В этой работе исследователи также сравнивали рост вегетаций в группе, где крысам вводили ДНКазу, и в группе контроля. Авторы приходят к выводу, что возбудитель

каким-то образом взламывает защитный механизм НВЛ и опять же становится защищённым, также обсуждается возможность применения ДНКазы в клинике.

После адгезии к повреждённому эндотелию клапанов бактерии необходимо удержаться на своём месте. Высокоскоростной поток крови, проходящий через клапанные отверстия создает ощутимое тангенциальное напряжения, сила которого в разы превосходит силу адгезий бактерий [182]. Тромбоциты же справляются с тангенциальным напряжением тока крови связываясь с фактором фон Виллебранда (vWF). Это гигантский белок массой до 20000 килодальтон (кДа) в норме имеет глобулярную форму, в которой не может взаимодействовать с тромбоцитами. Когда молекула vWF подвергается тангенциальному напряжению тока крови, меняется её структура и выходит на поверхность домен А1, с которым тромбоциты связываются своими GP1b рецепторами [80]. Тромбоциты снижают скорость своего движения в кровотоке после связывания с vWF, что позволяет им взаимодействовать с другими молекулами на эндотелии или субэндотелиальном матриксе.

Помимо тромбоцитов свою роль в изменении гемостаза также играет и эндотелий. В норме сосудистый эндотелий представляет из себя слой толщиной в одну клетку, который выстилает полости сердца и просвет всех сосудов. Это один из самых больших органов человеческого организма и его функциональная целостность имеет колоссальное значение для поддержания гомеостаза. Эндотелий регулирует сосудистый тонус, коагуляцию, фибринолиз, метаболизм гормонов и липопротеинов, воспалительный ответ. Весьма очевидно, что повреждённый эндотелий на клапанах сердца – это якорный пункт для адгезии бактерий и формирования вегетаций, однако также эндотелий влияет на системный воспалительный, иммунный ответ и на гемостаз во всем организме. И одним из белков, регулирующих эти многочисленные функции, является тканевой фактор. Этот белок также известен как тромбопластин, III фактор гемостаза, CD142, синтезируется он не только в эндотелии, но и в клетках гладкой мускулатуры, фибробластах, моноцитах, лимфоцитах, гранулоцитах [13, 43, 54]. Однако именно в эндотелиальных клетках тканевой фактор экспрессируется в ответ на присутствие

бактерий или их антигенов (например, липополисахарид) [19, 25, 30, 38]. Также было установлено, что инфекция золотистым стафилококком усиливает экспрессию тканевого фактора в эндотелии [14, 23, 169, 170]. Основная функция тканевого фактора – активация внутреннего пути гемостаза, посредством связывания с VII фактором гемостаза, что в дальнейшем приводит к формированию тромба [9].

Плазматические факторы тоже имеют свою роль в формировании тромбов при ИЭ. Активация плазменного коагуляционного каскада идёт через упоминавшийся выше тканевой фактор (внешний путь), но может идти и через активацию кинин-калликреиновой системы, через XII фактор гемостаза (внутренний путь) [9]. Универсальность кинин-калликреиновой системы обусловлена ее тесной связью и общностью компонентов с четырьмя важнейшими гуморальными протеолитическими системами: свертывания, фибринолитической, ренин-ангиотензиновой и системой комплемента [133].

Таким образом тесная взаимосвязь тромбоцитарных, эндотелиальных, плазматических и воспалительных факторов определяет сложность процесса тромбообразования при ИЭ.

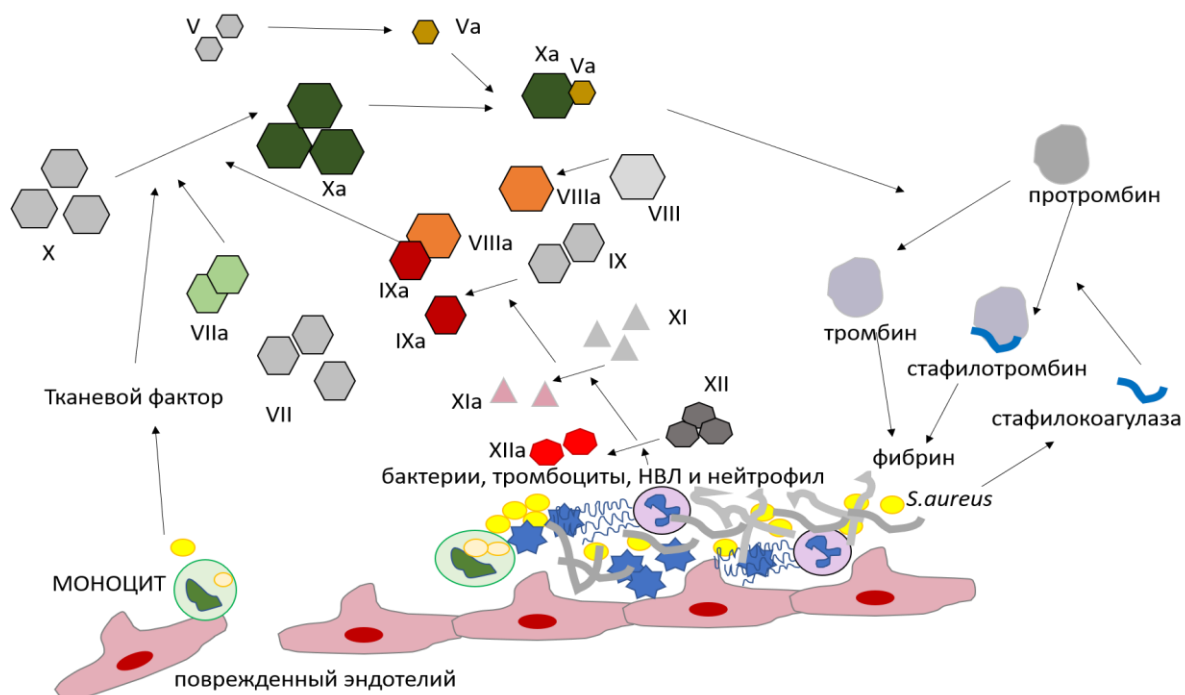


Рисунок 1 - Механизмы активации коагуляции при инфекционном эндокардите

1.1.2 ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА С НАРУШЕНИЕМ ГЕМОСТАЗА

Наиболее изучены ассоциация инфекции золотистым стафилококком с тромбообразованием и эмболическими осложнениями ИЭ. Более высокий риск эмболий у больных с ИЭ, вызванным *S. aureus*, отмечен давно, и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2015 года сказано, что данный возбудитель нужно учитывать при оценке эмболического риска [67]. Оба имеющихся калькуляторов риска эмболий у больных ИЭ также учитывают фактор инфекции *S. aureus* [79, 138]. При ИЭ золотистый стафилококк вступает в тесный контакт с системой гемостаза и, образно выражаясь, взламывает её [94]. Коагулаза золотистого стафилококка напрямую запускает коагуляцию, активируя протромбин [122]. Также стафилококк регулирует фибринолиз посредством активации плазминогена, связывается и активирует тромбоциты, взаимодействует с ключевыми регуляторами гемостаза: фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда [1, 35, 36, 128].

У *Streptococcus sanguis* также описан белок, ассоциированный с агрегацией тромбоцитов (РААР – platelet aggregation associated protein) [74]. Этот белок имеет

тропность к участкам повреждённой ткани клапана и провоцирует образование фибринового тромба. Экспрессия РААР может меняться во время инфекции в ответ на воспалительную реакцию, что потенцирует его действие.

В литературе описано большое количество случаев ИЭ с разными возбудителями, которые осложнились эмболическими событиями, что говорит о разной роли факторов хозяина, факторов патогена и их взаимодействий в различных конкретных клинических ситуациях. Описано большое количество клинических случаев грибкового ИЭ с эмболическими осложнениями. В *British medical journal* в 1969 году был опубликован протокол клинико-патологической конференции на которой обсуждался случай пациентки 31 года, скончавшейся от инфекционного эндокардита вызванного грибом *Aspergillus sydowi*. [76]. Впервые шумы в сердце у пациентки были отмечены в возрасте 13 лет после перенесенной менингококковой инфекции. В 29 лет она впервые попала в больницу в связи с выраженной аортальной регургитацией. Через год ей была проведена операция пластики аортального клапана и через 3 месяца её начали беспокоить одышка, боли в груди, а через полгода после операции она снова поступила в больницу, где была назначена антибиотикотерапия пенициллином (в очень большой для того времени дозе 24 млн единиц в день), а потом тетрациклином в связи с отсутствием эффекта от пенициллина и подозрением на инфекцию *Coxiella burnetti*. Затем у пациентки появились боли в правой подвздошной области и ей была выполнена лапаротомия, был удален совершенно здоровый аппендикс, что, возможно, свидетельствовало о мезентериальном тромбозе. Состояние пациентки не улучшалось, продолжались боли в грудной клетке, одышка. Было решено провести повторное вмешательство, так как инфекция была резистентна к антибиотикотерапии. Во время введения наркоза произошла остановка сердца и пациентка скончалась. На патологоанатомическом вскрытии были обнаружены тромбы в подмышечной артерии, вегетации на аортальном клапане. Микологическое исследование показало большое количество грибов *Aspergillus sydowi* в вегетации и тромбе – это первый задокументированный случай ИЭ,

вызванного этим грибом. Непосредственной причиной смерти тромбоз не был, однако тромботические изменения присутствовали у данной больной.

Авторы из Калифорнии приводят серию клинических наблюдений пациентов с ИЭ, осложнившегося эмболиями [55]. Из шести пациентов двое имели в качестве возбудителя бактерии рода *Streptococcus* (*viridans* и *sanguis*), один золотистый стафилококк, один энтерококк и двое имели грибковый ИЭ (*Aspergillus* и *Candida*). Пациент с аспергиллёзным эндокардитом имел длительный анамнез хронического лимфоцитарного лейкоза. В стационар больной поступил в связи с симптомами ишемии нижней конечности. Была проведена катетерная тромбэкстракция, из выделенного тромба высевался грибок *Aspergillus fumigatus*. На момент этой госпитализации данных за эндокардит не было, пациенту назначен амфотерицин Б. Однако через 4 месяца пациент поступил повторно в связи с амаврозом. Церебральная ангиография показала эмболическую окклюзию глазной артерии и множественные микотические аневризмы мозговых артерий. По Эхо-КГ отмечались вегетации на митральном клапане. Пациенту проведена замена митрального клапана, однако через 4 месяца он умер от инвазивного аспергиллёзного миокардита, несмотря на проводимую антимикотическую терапию.

Похожие два случая описаны у коллектива авторов из США и Индии [172]. В статье приведены случаи грибкового инфекционного эндокардита, когда заболевание дебютировало с тромбоза бедренной артерии. В первом случае пациент 34 лет, перенесший резекцию субаортальной мембраны в связи с врождённым подклапанным стенозом аорты, поступил в стационар через три года после вмешательства с клиникой перемежающейся хромоты, усиливающейся за неделю до госпитализации. По данным Эхо-КГ данных за вегетации не обнаружено. Артериография подтвердила окклюзию правой общей подвздошной артерии и левой бедренной артерии. Культуральное исследование крови не обнаружило роста микроорганизмов. Удаленные тромбы также подверглись микробиологическому исследованию, где был показан рост грибов *Aspergillus terreus*. Пациенту был назначен амфотерицин Б, однако его пришлось отменить

ввиду явлений нефротоксичности. На 4й день после тромбэктомии у пациента вновь произошло эмболическое событие: окклюзия левой бедренной артерии. Была выполнена ЧП-Эхо-КГ, показавшая вегетации на аортальном клапане размером 18 мм, также была отмечена выраженная аортальная регургитация. В экстренном порядке проведено протезирование аортального клапана. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, принимал амфотерицин Б амбулаторно. Однако через месяц он поступил в реанимационное отделение с клиникой отёка легких. У пациента произошла остановка сердца и реанимировать его не удалось. Во втором случае в стационар поступил мужчина 45 лет, перенесший протезирование митрального клапана за полгода до госпитализации, с длительно текущей лихорадкой и симптомами транзиторной ишемической атаки и левостороннего гемипареза. По данным УЗИ отмечен тромбоз общей бедренной артерии справа. Была проведена тромбэктомия, образцы тромба были отправлены на микробиологическое исследование, показавшее рост грибков *Aspergillus flavus*. Пациенту был назначен амфотерицин Б и эмпирическая терапия раннего ИЭ протезированного клапана (ванкомицин, рифампицин). По Эхо-КГ выявлены вегетации на протезированном митральном и нативном аортальном клапанах. Культура крови оказалась стерильной. Пациенту выполнено протезирование митрального и аортального клапанов. Вмешательство было перенесено удовлетворительно, однако на 10 день после операции отмечена аортальная регургитация, у пациента развилась афазия, билатеральная гемиплегия, признаки сепсиса. КТ головы показала очаги инфарктов головного мозга. Состояние пациента стремительно ухудшалось и на 17 день после операции он скончался. Патологоанатомического исследования не проводилось в обоих случаях. Авторы в рассуждении отмечают, что ослабленные пациенты часто подвержены грибковым инфекциям, что может нести за собой весьма трагические последствия даже у пациентов молодого возраста.

Случай из педиатрической практики докладывают авторы из Португалии [106]. Описывается случай ребенка, которому в два года была проведена хирургическая коррекция тетрады Фалло – реконструкция выходного тракта

правого желудочка. В 4 года пациент поступил с длительной лихорадкой, слабостью, потерей веса в стационар. Диагностировали легочную инфекцию и пациенту назначаются антимикробную терапию. На 12 день госпитализации в связи с клиническим ухудшением симптоматики проводится КТ грудной клетки, показавшая тромбоз полости правого желудочка и ветвей лёгочной артерии. На ЭхоКГ отмечались вегетации клапана лёгочной артерии. Антибиотикотерапия сменена на ванкомицин и гентамицин. Проведено протезирование клапана лёгочной артерии биологическим протезом, культура нативного клапана была положительная на *Aspergillus fumigatus*. Пациенту был назначен вориконазол неопределенно долго. Через 8 месяцев после операции пациент был госпитализирован с одышкой, десатурацией, потерей 20% массы тела, без признаков вегетаций. КТ-ангиография подтвердила множественную тромбоземболию ветвей лёгочной артерии. Проведена катетеризация полостей сердца, показавшая наличие лёгочной гипертензии. Пациенту был назначен варфарин и инаглицонный илопрост для дилатации лёгочных артерий. Обсуждалось проведение пульмонотромбэктомии, однако через две недели пациент скончался в связи с лёгочным кровотечением.

Коллектив авторов во главе с А. Pavlina приводят наблюдение пациентки 70 лет с длительным анамнезом хронического лимфолейкоза, поступившей с стационар с очаговой неврологической симптоматикой [127]. МРТ головы показало наличие очагов поражения ткани мозга. Учитывая анамнез пациентки, образования в головном мозге приняли за метастатическое поражение. Пациентке была проведена краниотомия для биопсии. Культуральное исследование ткани показало рост *Aspergillus fumigatus*. Назначена антимикотическая терапия и продолжен диагностический поиск. Эхокардиография показала образование на задней стенке левого желудочка. Пациентке проведена открытая операция по удалению этого образования, которое в итоге оказалось вегетацией эндокарда стенки левого желудочка. Однако на 17 день после операции пациентка скончалась от сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями.

Ещё один случай грибкового эндокардита дебютировавшего ишемией нижней конечности, описывают авторы из Испании [99]. Пациент 26 лет, внутривенный наркоман, поступил в стационар, где у него диагностирован инфекционный эндокардит с возбудителем *Candida parapsilosis*. Проводилось лечение фибринолитиком и тромбэктомия. После проведено протезирование аортального клапана. Пациент удовлетворительно перенес вмешательства. Примечательно, что в данном случае имело место поражение левых отделов сердца у наркомана.

Таким образом, мы можем видеть, что случаи грибкового эндокардита при наличии эмболических осложнений имеют крайне тяжёлое течение, требующее массивной антикоагуляции и оперативных вмешательств. И несмотря на проводимое лечение прогноз у таких пациентов неблагоприятный.

Довольно любопытные два случая ИЭ, вызванного *Coxiella burnetti* с эмболическими осложнениями, приведены в конце 2010х. В первом случае авторы из США описывают пациентку 39 лет, поступившую в стационар с болями справа в пояснице и в животе [136]. По КТ были диагностированы окклюзии правой почечной артерии и верхней брыжеечной артерии. Эхо-КГ показала вегетации на аортальном клапане. Была назначена эмпирическая антимикробная терапия. Культуральное исследование не показало рост бактерий и было проведено иммунохимическое исследование на антитела к *Coxiella burnetti* – труднокультивируемому возбудителю ИЭ. Исследование показало наличие антител классов IgG, IgA, IgM. Пациентке выполнено протезирование аортального клапана и назначена антибиотикотерапия доксициклином и гидроксихлорохином. После 2 лет наблюдения не было признаков рецидива ИЭ. Во втором случае, описанном коллективом авторов из Франции во главе с Faucou, приведено наблюдение пациента 68 лет, поступившего с острой болью в левой нижней конечности и лихорадкой [51]. Пациент 15 месяцев до госпитализации перенес протезирование аортального клапана биопротезом. Была проведена тромбэктомия и стентирование общей подвздошной артерии. По Эхо-КГ на протезированном аортальном клапане отмечена вегетация. Была назначена эмпирическая

антимикробная терапия и взяты пробы для посева крови. Культуральное исследование не обнаружило роста бактерий, и было проведено серологическое исследование на антитела к *Coxiella burnetti*. В связи с обнаружением искомым антител антибиотикотерапия была сменена на доксициклин с гидроксихлорохином.

Случай кластридийного ИЭ с драматическим течением и множественными эмболиями описали в 1995 году авторы из США [40]. Пациентка 18 лет поступила в стационар с жалобами на одышку, ригидность мышц шеи, головную боль, продуктивный кашель. Она не отрицала беспорядочные половые связи и вагинальные манипуляции с инородными объектами. Приём наркотиков отрицала. Была инициирована антимикробная терапия внебольничной пневмонии. Однако состояние пациентки ухудшалось и на пятый день госпитализации случилась остановка сердечной деятельности. На аутопсии выявлены множественные эмболы в системе лёгочной артерии и вегетации на трикуспидальном и пульмональном клапанах. Культуральное исследование вегетаций и эмболов показало рост *Clostridium innocuum*. Это наблюдение является первым задокументированным случаем ИЭ, вызванного именно этим видом рода *Clostridium*. Авторы также провели обзор всех случаев кластридийного ИЭ, и из 21 пациента у 10 имелись эмболические осложнения.

Эндокардит вследствие инфекции вагинальным комменсалом описан у Mansel и соавторов [103]. Пациентка 18 лет с СД 1 типа поступила с признаками сепсиса и тромбоэмболической лёгочной гипертензии. На Эхо-КГ выявлены вегетации на трикуспидальном клапане, а культуральное исследование крови показало рост *Atopobium vaginae*. Пациентке успешно была проведена антибиотикотерапия ванкомицином.

Правосторонний эндокардит с множественными эмболами в лёгочные артерии описан также и при инфекции *Gemella morbillorum* [37]. Авторы приводят наблюдение пациентки 80 лет, перенесшей за 9 месяцев до госпитализации протезирование аортального клапана биопротезом. Она была доставлена в стационар после того, как была найдена без сознания. У пациентки были

диагностированы: внутричерепное кровоизлияние (по КТ головного мозга), вегетации (Эхо-КТ), мультифокальный тромбоз в левой лёгочной артерии (КТ-ангиография). Были отменены все антитромботические препараты, назначен витамин К, эмпирическая терапия ИЭ. Также были взяты образцы крови для посева. Микробиологическое исследование показало рост *Gemella morbillorum* и в соответствии с тестом чувствительности была проведена смена антибиотикотерапии.

Таким образом, мы можем наблюдать, что в развитии эмболических осложнений свою роль играют и факторы хозяина, и факторы микроорганизма, и не всегда это влияние можно разграничить.

1.1.3 КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ: ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ЭМБОЛИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ

Изменения в системе гемостаза у больных ИЭ иногда проявляются клинически. Взаимосвязь патофизиологических изменений с клиническими признаками нарушения гемостаза представлены на рисунке 2. Клинически проявления нарушения гемостаза занимают важное место хотя бы потому что входят в критерии диагностики ИЭ Duke [43]. Малый критерий «сосудистые явления» включает в себя и артериальные эмболии, и инфаркты лёгкого, и кровоизлияния: внутричерепные и конъюнктивальные. Также симптом Джейнуэя тоже может быть связан с эмболическими явлениями и кровоизлияниями, хотя имеются данные об иммунном генезе этих поражений и о том, что имеется существенный перекрёст между симптомом (пятнами) Джейнуэя и иммунными узелками Ослера [121].

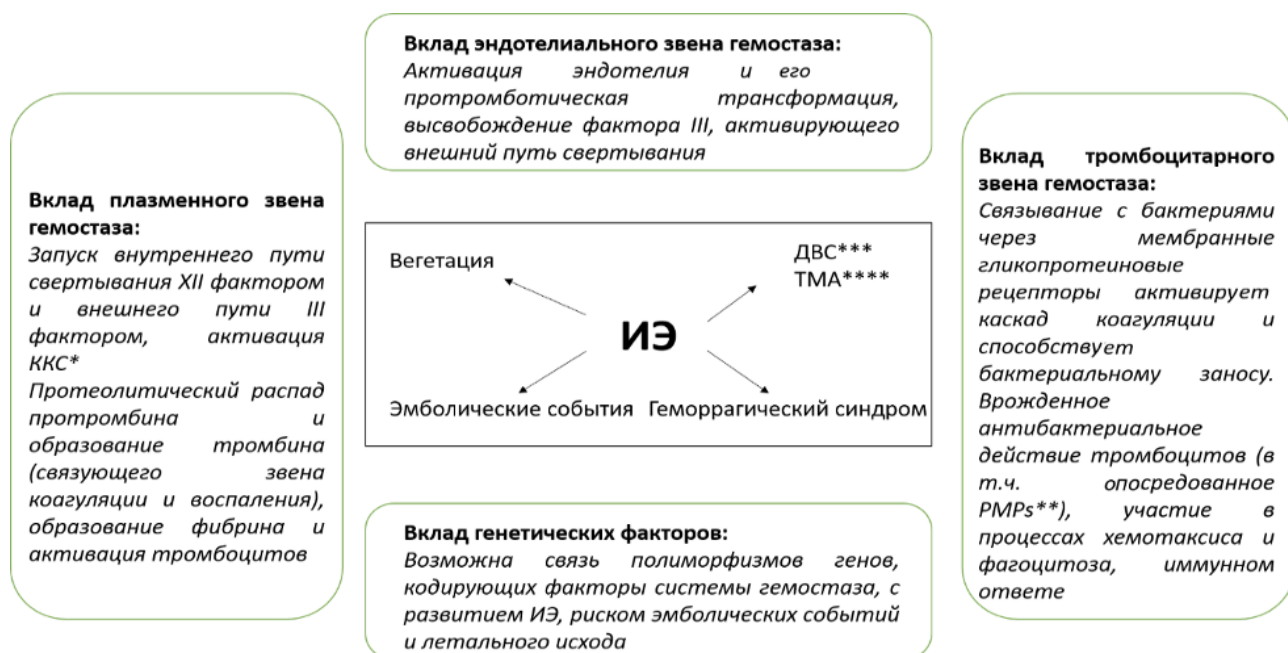


Рисунок 2 - Вклад звеньев системы гемостаза в процесс формирования вегетации и клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с ИЭ

Примечания *ККС - калликреин-кининовая система, **PMPs – тромбоцитарные микробицидные белки, ***ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ****ТМА – тромботическая микроангиопатия

Эмболические осложнения – частое явление при инфекционном эндокардите и их локализации совершенно разнообразны. Данные регистра EURO-ENDO показали, что из 3113 пациентов у 20% были эмболические осложнения, а у 15% эмболические осложнения явились причиной смерти [71]. Локализации фатальных эмболий были следующие: ЦНС (41 пациент, 12% от умерших пациентов), лёгкие (13 пациентов, 4%), другие локализации (3 пациента, 1%). Данные по локализациям нефатальных эмболий ещё не были представлены. Международное регистровое исследование International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study, включившее 2781 пациента с ИЭ, показало, что у 16,9% был эмболический инсульт, а у 22,6% другие эмболические события [111]. По данным регистра Euro Heart Survey из 159 больных ИЭ у 24 были церебральные эмболии, у 6 – эмболии в лёгкие, у 2 – абдоминальные и у 9 имелись эмболии других локализаций [161]. По данным исследователей из Италии, изучавших популяцию 1456 пациентов ИЭ с фокусом на эмболические события, структура локализации эмболий была следующей: 249 пациентов с эмболами в ЦНС, 122 – с эмболией в лёгкие, 117 – с эмболией в артерии селезёнки, 95 – эмболии в артерий конечностей и 117 эмболий иной локализации

[138]. Французские исследователи, также занимавшиеся вопросом эмболических осложнений, приводят свою статистику по 1022 пациентам с ИЭ [79]. Так у 36 пациентов были эмболии в ЦНС, у 16 – в периферических артериях, у 10 – в селезёнке, у 4 – в почках, у 2 – в органы зрения, у 2 – в коронарное русло и у 2 – в мезентериальный бассейн.

Кровотечения – более редкий вариант нарушения гемостаза при инфекционном эндокардите. И больше связан не с самими нарушениями свертывания крови, а скорее с развитием микотических аневризм или после неадекватных доз антикоагулянтов. Наиболее изучены внутричерепные кровотечения. Авторы из США опубликовали исследование, включившее 168 пациентов с ИЭ, которым проводилась ангиография сосудов мозга [81]. У 15 пациентов были микотические аневризмы, у 14 из них было внутричерепное кровотечение, а у 10 из них – признаки геморрагической трансформации инсульта после ишемического поражения. Коллектив авторов из госпиталя la Timone в Марселе изучили 963 пациента с ИЭ [142]. У 68 из них диагностированы интракраниальные кровоизлияния, в свою очередь из них у 27 причина кровотечения – геморрагическая трансформация ишемического инсульта, у 22 – разрыв микотической аневризмы, у 19 пациентов были другие причины. Таким образом, значение изменений гемостаза в сторону гипокоагуляции для развития кровотечений не определено и скорее всего скромное.

1.2 ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Гемостаз при ИЭ, учитывая его большую роль в патогенезе болезни и ее самых значимых осложнений, пытались изучать на разных этапах развития лабораторной диагностики, начиная с простых тестов, заканчивая последними разработками.

1.2.1 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Данные по известным маркерам гемостаза при ИЭ представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Биомаркеры системы гемостаза при инфекционном эндокардите

Маркер	Диагностика нарушений гемостаза	Прогностическое значение	Комментарий
Д-димер	Повышение концентрации в плазме крови [135]	Уровень Д-димера > 425 нг/дл продемонстрировал чувствительность 77% и специфичность 62% у больных ИЭ и был предложен для прогнозирования риска эмболии	Потенциальная роль в прогнозировании эмболий. Необходимы дополнительные исследования
PF1+2 (Фрагменты протромбина 1 и 2)	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [27]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
TAT (Комплекс тромбин-антитромбин)	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [53].[27]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
PAI-1 (Активатора плазминогена ингибитор)	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [27]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
β -TG (Бета-тромбоглобулин)	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [27]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
PF4 (Тромбоцитарный фактор 4)	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [27]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
Антитромбин III	Активность снижена на 4-е сутки, повышена на 90 - е сутки у пациентов с бактериемией, у которых развился ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [53]	Изменения активности антитромбина III на 4-е сутки может прогнозировать развитие ИЭ ($p < 0,05$)	Потенциальная роль в прогнозировании развития ИЭ у пациентов с бактериемией. Необходимы более крупные исследования.

АЧТВ	Пролонгировано у пациентов с бактериемией, у которых развился ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [53]	Изменения АЧТВ на 4-е сутки может прогнозировать развитие ИЭ ($p < 0,05$)	Потенциальная роль в прогнозировании развития ИЭ у пациентов с бактериемией. Необходимы дополнительные более крупные исследования.
Е-селектин	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [149]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ
VCAM-1 (Сосудистая молекула клеточной адгезии)	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [149]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ
Средний объём тромбоцита	Повышение при ИЭ и снижение при лечении [82]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ

Интегральные тесты оценки системы гемостаза

К глобальным (интегральным) тестам оценки системы гемостаза относятся: тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика. Тромбоэластограмма - метод графической регистрации процессов свертывания крови и фибринолиза, основанный на измерении физической плотности сгустка и характеризующий как скорость формирования сгустка, так и его финальные характеристики. Отдельно на пациентах ИЭ тромбоэластография не изучалась. Однако на популяции больных, которым показано кардиохирургическое лечение (в том числе и по поводу ИЭ), метод показал свою пользу при назначении компонентов крови для снижения кровопотери [145].

Тест генерации тромбина был разработан в конце XX века и представляет собой флуоресцентный метод, использующий плазму или цельную кровь, результатом которого является кривая генерации тромбина [73]

Тромбодинамика – метод оценивающий склонность к тромбообразованию, заключающийся в фиксации процесса формирования сгустка крови после активации каскада коагуляции в плазме.

1.2.2 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ДИАГНОСТИКА ЭМБОЛИЙ И КРОВОИЗЛИЯНИЙ ВО ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ)

Методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (КТ), становятся все более и более важными для диагностики эмболических и геморрагических событий у пациентов с ИЭ. КТ в первую очередь необходима для предоперационной коронарной оценки коронарных сосудов и распознавании «безмолвных» эмболических событий [10]. Она позволяет полностью визуализировать внутричерепную сосудистую сеть и имеет более низкую контрастную нагрузку, чем стандартная ангиография, однако в случае субарахноидального или внутримозгового кровоизлияния для диагностики или исключения микотической аневризмы требуется другая визуализация сосудов, помимо КТ. Так, МРТ имеет явное преимущество в плане чувствительности для выявления церебральных поражений по сравнению с КТ. Показано, что для диагностики селезеночных и других абсцессов контрастная КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью.[60]

1.2.3 ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Изучение гемостаза и тромбофилий при ИЭ само по себе является сложной задачей, так как такие состояния, как, например, сепсис, сильно влияют на систему свертывания крови [146, 173].

Тромботические расстройства – это многофакторные состояния, в основе которых лежат наследственные и приобретенные факторы риска [102]. По патофизиологическим причинам тромботические события, затрагивающие артериальные сосуды, отличаются от событий, затрагивающих венозный компартмент. Артериальные тромбоз и эмболия ассоциированы с гипертонией,

гиперлипидемией, курением, сахарным диабетом и повышенной вязкостью крови, а также с атеросклерозом, воспалением и гиперкоагуляцией [22, 98]. Венозная тромбоэмболия связана с уменьшением скорости кровотока, повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией [102]. По-видимому, в обоих случаях играет роль один фактор, а именно тенденция к образованию тромбов или тромбофилия, как приобретенная, так и наследственная [105]. Наследственное тромбофильное состояние может быть связано с количественным недостатком или качественным дефектом антикоагулянтных или фибринолитических механизмов, а также с наличием генетических полиморфизмов, связанных с каскадом компонентов свертывающей системы крови [59, 101, 104]. Не исключено, что развитию протромботического состояния способствуют как наследственные, так и приобретенные факторы. Однако наличие тромбофилий не обязательно означает тромботическое событие, а только при возникновении дополнительного тромбогенного события [104].

На сегодняшний день количество исследований по анализу наследственных факторов на частоту ИЭ, рост вегетации и эмболические осложнения ограничено, они представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Исследования полиморфизмов генов системы гемостаза при ИЭ

Гены	Связь с ИЭ	Автор
<i>MTHFR</i> ^{Ala222Val(C677T)} <i>FGB</i> ^{-455G-A} <i>ITGB3</i> ^{Leu33Pro(T1565C)}	В исследование включено 66 человек с ИЭ, из которых 45 пациентов с острым течением ИЭ, 21 пациент с подострым течением ИЭ. Также были обследованы пациенты с диагнозом сепсис – 63 человека. Выявлено, что нормальный аллель гена метилентетрагидрофолатредуктазы (<i>MTHFR</i> ^{222Ala (C677)}) проявляет себя как защитный фактор, снижающий риск формирования вегетаций на эндокарде, а мутантный аллель <i>MTHFR</i> ^{222Val (677T)} – как фактор риска развития острого ИЭ. Носительство дикого варианта гена, кодирующего белок β-3-интегрин (<i>ITGB3</i> ^{Leu33Leu(T1565T)}) в сочетании с мутацией β-фибриногена (<i>FGB</i> ^{-455A-A}), обнаруженное у 15% пациентов с ИЭ и у 2% пациентов с сепсисом, по результатам статистического анализа	Н.В. Мальцева и соавт[6]

	<p>значительно усиливает риск развития ИЭ. Высокий риск неблагоприятного исхода более вероятен для мужчин-носителей <i>MTHFR</i>^{Ala222Val(C677T)} <i>MTHFR</i>^{Val222Val(T677T)} с установленным диагнозом острый ИЭ. Не обнаружено влияния генотипов/аллелей других полиморфизмов, <i>FGB</i>^{-455G-A} и <i>ITGB3</i>^{Leu33Pro (T1565C)}, и сочетаний по 2 либо по 3 тестируемым локусам, на исход как ИЭ, так и сепсиса. Полученные результаты свидетельствуют о том, что моногенное и сочетанное носительство аллелей <i>MTHFR</i>^{222Val(677T)}, <i>FGB</i>^{-455-A}, <i>ITGB3</i>^{Leu33(T1565)} связано с повышением риска развития и летального исхода при ИЭ.</p>	
<p><i>FGB</i>^{-455G-A} <i>FII</i>^{20210G/A} (ПРОТРОМБИН) ФАКТОР ЛЕЙДЕН^{1691G/A} <i>PAI-I</i>^{6754G/5G} <i>MTHFR</i>^{677C/T} <i>MTR</i>^{2756 A/G} <i>MTRR</i>^{66 A/G} <i>ITGB3</i>^{1565T/C} <i>GPIA</i>^{C807T} <i>MTHFD</i>^{G195A} КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ФАКТОР F7^{10976 G/A} <i>CBS</i>^{844D/I} ФАКТОР FXII^{163 G/T}</p>	<p>FV</p> <p>В исследование включено 25 пациентов: 14 с НБТЭ и 11 с ИЭ. Мутации в генах системы гемостаза выявлены у 16/25 (64 %): у 8 — одиночные мутации [3 в гене ингибитора активатора плазминогена (<i>PAI-1</i> 5G/4G), 2 - в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (<i>MTHFR</i> 677 C/T) и по одному — в генах метионинсинтаза-редуктазы (<i>MTRR</i> 66A/G), гликопротеина Ia (интегрин α2) (<i>GPIa</i> C807T) и тромбоцитарного рецептора фибриногена (<i>GPIIb</i> 1a/1b)] и у оставшихся 8 - сочетанные мутации в генах системы гемостаза. Среди последних пациентов у всех наблюдались тромбоэмболические осложнения: ОНМК — у 6, ТЭЛА — у 2, ИМ — у 5 и тромбоз слухового нерва — у одной пациентки. Полученные результаты изучения ДНК-полиморфизмов генов системы гемостаза (плазменного, тромбоцитарного гемостаза и фолатного цикла) свидетельствуют о наличии тромбогенного риска с высокой вероятностью тромбоэмболических осложнений у исследуемой группы пациентов.</p>	<p>Н.Н. Чапаева и соавт[11].</p>
<p>Prothrombin^{G20210A} Factor V Leiden^{G1691A}</p>	<p>В исследование включено 203 пациента с ИЭ, из них 145 пациентов с ИЭ нативного клапана, 42 - с ИЭ протезированного клапана и 49 – с ИЭ имплантируемого внутрисердечного электронного устройства. В качестве контрольных групп были представлены 175 пациентов с пороками сердца без ИЭ и 200</p>	<p>Durante-Mangoni E и соавт. [46]</p>

	здоровых доноров крови. Показано, что мутации гена протромбина и гена фактора V Лейден не влияют на размер вегетаций и частоту эмболических осложнений ИЭ. Роль фактора V Лейдена и мутаций гена протромбина в предрасположенности к ИЭ не была подтверждена, однако тенденция к более высокой летаности наблюдалась у больных ИЭ с любой из двух изученных тромбофилий.	
--	--	--

1.3 ЭМБОЛИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И РОЛЬ ШКАЛ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИХ РИСКА

Эмболические осложнения при ИЭ обусловлены миграцией вегетаций и их эмболизацией. Системные эмболии - частые и жизнеугрожающие осложнения и встречаются у 22-50% больных [16, 69, 109, 159, 175, 180]. Наиболее частая локализация эмболий – головной мозг (до 65%) [57, 109, 151]. Также эмболии могут возникать в таких органах как коронарные артерии, селезёнка, печень почки, кишечник, и периферические сосуды при левостороннем ИЭ и в лёгкие при правостороннем ИЭ и ИЭ имплантированных внутрисердечных устройств (ВСУ) [64, 68, 140]. Эмболические осложнения могут протекать бессимптомно примерно у 20-36% больных [63, 109, 159].

1.3.1 ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Наибольшую роль в прогнозировании эмболических событий играет эхокардиография, пациенты с большим размером вегетаций имеют больший риск развития эмболических осложнений. На сегодняшний день четких рекомендаций по прогнозированию эмболических осложнений нет. В рекомендациях европейского общества кардиологов от 2015 года советуют ориентироваться на размер вегетаций более 10 мм [68, 69] В многоцентровом ретроспективном исследовании Garcia-Cabrera, включившем в себя 1345 пациентов с левосторонним ИЭ, авторы исследовали факторы риска неврологических осложнений ИЭ (в том числе ишемический инсульт) [57]. Показана ассоциация следующих факторов с развитием ишемического инсульта: длина вегетаций более 30 мм, инфекция S.

aureus, вовлечение митрального клапана и антикоагулянтная терапия. Приём антикоагулянтов был ассоциирован с геморрагическими осложнениями. В исследовании Hubert изучали факторы риска развития симптомных ЭС у больных с ИЭ [79]. В исследование было включено 1022 больных с ИЭ из двух специализированных центров. Авторами отмечено, что эмболические осложнения возникали чаще в зависимости от анамнестических факторов (возраст, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, эпизоды эмболий ранее), размера вегетации более 10мм и инфекции *S. aureus*. Данные этого исследования стали основой для французского калькулятора риска эмболических событий. Многоцентровое когортное исследование Rizzi стало базой для создания итальянского калькулятора эмболического риска [138]. Авторы показали ассоциацию высокого риска эмболических осложнений у больных с левосторонним ИЭ с размером вегетаций более 13 мм и инфекцией *S. aureus*. В исследовании бразильских авторов во главе с Monteiro оценивалась частота эмболических осложнений и факторы риска эмболий [109]. По данным исследования эмболические осложнения были диагностированы в половине случаев. Единственным фактором риска эмболических осложнений оказалась спленомегалия. Эмболии в селезёнку были ассоциированы также со спленомегалией и положительным посевом крови, а эмболический ишемический инсульт был ассоциирован с ИЭ митрального клапана и мужским полом. В исследовании Yang авторы нашли следующие ассоциации у больных левосторонним ИЭ: вегетации на клапане по данным Эхо-КГ, а среди пациентов с выявленными вегетациями риск эмболических осложнений был выше при поражении митрального клапана [181].

В 2019 году коллектив авторов во главе с Yang опубликовал большой мета-анализ, посвящённый предикторам эмболических осложнений, включивший в себя данные 11215 пациентов с ИЭ из 47 исследований с 1994 по 2018 год [180]. Было проанализировано 54 фактора риска. Авторы показали ассоциации тромбоэмболических осложнений с внутривенной наркоманией (ОР 1,69; 95% ДИ 1,32-2,17), инфекцией *S. aureus* (ОР 1,64; 95% ДИ 1,45-1,86.), локализацией

вегетаций на митральном клапане (ОР 1,24; 95% ДИ 1,11-1,37) и размером вегетаций >10 мм (ОР 1,87; 95% ДИ 1,57-2,21).

Отдельной проблемой является оценка эмболического риска у пациентов с правосторонним ИЭ, так как большинство исследований по этой теме основаны на популяциях больных левосторонним ИЭ или левосторонним и правосторонним ИЭ. Отдельных исследований по оценке риска тромбоэмболических осложнений у больных с правосторонним ИЭ не так много. Авторы исследования Utsunomia изучали клинические ассоциации у пациентов с ИЭ трикуспидального клапана с лёгочными эмболиями [164]. Было показано, что размер вегетаций более 16,4 мм по данным 3Д ЧПЭхо-КГ ассоциирован с высоким риском лёгочных эмболий.

1.3.2 ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛ И РАЗЛИЧНЫХ КАЛЬКУЛЯТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Для прогнозирования риска эмболических осложнений ИЭ разработано 2 калькулятора риска.

Калькулятор риска Hubert создан в 2013 году на основе данных 1022 пациентов наблюдательного исследования двух специализированных центров, и включает анамнестические параметры (возраст, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, перенесенные эмболии), инфицирование *S. aureus* и размер вегетаций (более 10мм) [79]. Калькулятор представляет из себя несложную программу, которая после введения параметров пациента рассчитывает риск эмболических событий на разных сроках от поступления. Второй калькулятор риска разработан в 2014 году коллективом во главе с Rizzi на основе данных 1456 пациентов итальянского регистра ИЭ и включает в себя такие факторы, как размер вегетаций (более 13 мм) и инфицирование *S. aureus* [138]. Калькулятор представляет собой простую бальную шкалу, где инфекции *S. aureus* и размеру вегетаций более 13мм соответствует 1 балл. Таким образом выделяются три группы пациентов: группа низкого риска (0 баллов), группа среднего риска (1 балл) и группа высокого риска (2 балла). Ограничение этого калькулятора в том, что он разработан на популяции больных левосторонним ИЭ, однако и в популяции французского исследования пациентов с правосторонним ИЭ было очень мало (2,6%). Оба калькулятора

упоминаются в рекомендациях европейского общества кардиологов, но ни один из них до сих пор не используется в рутинной практике, в том числе из-за того, что прошли недостаточную валидацию на различных популяциях.

На сегодняшний день не так много исследований, посвященных оценке диагностической точности этих моделей. В исследовании Castineira-Busto авторы оценивали оба калькулятора на популяции 153 пациентов специализированного центра [29]. Исследователи пришли к выводу, что оба калькулятора имеют хорошую диагностическую точность, но французский калькулятор дает меньше ложноотрицательных результатов, чем итальянский. Авторы исследования Takahashi оценивали точность французского калькулятора по прогнозу риска эмболий на 166 пациентах с левосторонним ИЭ [155]. При отрезном значении риска 8% достигалась чувствительность 53%, специфичность – 87%, площадь под ROC-кривой составила 0,75. Авторы приходят к выводу, что французский калькулятор – полезный инструмент в предсказании эмболических осложнений. На популяции филиппинских больных основано исследование Aherrera [18]. Авторы исследовали данные 87 пациентов, поступивших в больницу общего типа, и также пришли к выводу о том, что французский калькулятор может быть полезен в практике, однако отмечено, что результаты исследования требуют аккуратной интерпретации, так как не учитываются бессимптомные эмболические события. Но это также можно причислить к недостаткам самого калькулятора, который оценивает только риск симптомных эмболических событий. Французский коллектив авторов во главе с Fauchier провели самое крупное исследование по валидации и сравнению калькуляторов риска [50]. На основании данных 533 больных с левосторонним ИЭ авторы пришли к выводу, что обе схемы имеют среднюю прогностическую силу, но итальянский калькулятор немного точнее.

Таким образом, даже среди скудных полученных данных имеются некоторые расхождения. И неудивительно, что в рекомендациях европейского общества кардиологов эти калькуляторы только упоминаются, но не рекомендуются к применению в рутинной практике [67]. В отсутствии методов расчёта эмболического риска в рекомендациях, показания к хирургическому лечению

можно интерпретировать как факторы риска эмболических осложнений. Для левостороннего ИЭ показания к оперативному лечению для снижения риска эмболических событий: 1) вегетации более 10 мм после эпизода тромбоемболии; 2) вегетации более 15 мм с тяжёлым клапанным пороком; 3) вегетации более 30 мм. Как видим, эти показания к операции основываются на известных фактах, что имеется большой риск эмболических осложнений у больных с большими вегетациями и у больных уже перенесших эмболическое событие. Но не учитывается, например, такой небезызвестный факт, что у пациентов с ИЭ, вызванным золотистым стафилококком, выше эмболический риск. Следовательно, мы видим, что данный вопрос освещается постепенно и с накоплением данных, вероятно, будут внесены изменения в рекомендации, и труды исследователей воплотятся в рутинные алгоритмы практикующих врачей.

1.3.3 Роль эмболических событий в моделировании риска неблагоприятного прогноза

Системные эмболии – частые осложнения инфекционного эндокардита, влияющие на прогноз заболевания, так как могут быть непосредственной причиной смерти больных (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ТЭЛА). На сегодняшний день проведено большое количество наблюдательных исследований, изучавших предикторы неблагоприятного прогноза у больных ИЭ, однако их результаты не всегда соответствуют друг другу. Так что говорить о полном понимании роли эмболических (как и любых других) осложнений в прогнозе больных пока не приходится.

По данным испанского исследования Fernández-Hidalgo, инфаркт головного мозга стал причиной смерти у 21 (17%) умершего больного с левосторонним ИЭ, причем у 8 это был ишемический инсульт, а у 13 кровоизлияние в мозг [52]. Факторами, ассоциированными с летальностью, стали в том числе такие осложнения, как застойная сердечная недостаточность (ОШ 3,8; ДИ 2,1–7), острая почечная недостаточность (ОШ 3,3; ДИ 1,9–5,6) и инсульт (ОШ 3,8; ДИ 2,1–6,9).

Во Франции в многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании Selton-Suty, в котором участвовало 497 пациентов с ИЭ, уровень

внутригоспитальной летальности составил 113 (22,7%) [147]. Факторами, достоверно влияющими на неблагоприятные исходы, были старший возраст (ОШ 1,04; ДИ 1,02–1,06), *Staphylococcus aureus* как этиологический фактор (ОШ 2,82; ДИ 1,72–4,61), развитие церебральных осложнений (ОШ 2,38; ДИ 1,45–3,93) и сердечной недостаточности (ОШ 1,47; ДИ 1,01–2,13).

В исследовании турецких авторов во главе с Turak, оценивалась прогностическая мощьность Д-димера, как фактора, ассоциированного с летальностью [162]. В это проспективное исследование было включено 157 больных с ИЭ, эмболический инфаркт головного мозга был причиной смерти у 19 из 40 умерших больных, 8 больных умерли от ОНМК геморрагического характера. Авторы приходят к выводу, что Д-димер и С-реактивный белок – могут использоваться для определения прогноза больных с ИЭ. Примерно к таким же данным приходят турецкие учёные Variş и соавторы. В своём одноцентровом исследовании, включившем 97 больных с ИЭ, авторы показали диагностическую ценность Д-димера в прогнозировании летальности и развитии эмболических событий [24].

В наблюдательном исследовании Thuny, в котором изучались отдаленные исходы у 328 пациентов с ИЭ, авторы не нашли ассоциации эмболических осложнений с риском смерти (ОР 1,07; ДИ 0,56-2,05) [160]. Худший отдалённый прогноз был ассоциирован с развитием (ишемического или геморрагического) инсульта (ОР 2,12; ДИ 1,04-4,3), индексом коморбидности более 2 (ОР 2,98; ДИ 1,44-6,17), инфекцией *S.aureus* (ОР 2,3; ДИ 1,18-4,49) и повторным эпизодом ИЭ (ОР 4,21; ДИ 1,68-10,54).

В крупном исследовании Park на основе данных международного регистра ICE (International Collaboration on Endocarditis) авторы разрабатывали шкалу риска смерти через 6 месяцев после поступления у больных ИЭ [124]. В исследование было включено более 4000 пациентов из 64 центров в 28 странах. Шкала, созданная авторами, включает в себя следующие группы факторов: особенности пациента, характеристика ИЭ и осложнения ИЭ. Осложнения приведены следующие:

персистирующая бактериемия, сердечная недостаточность, паравальвулярные осложнения и инсульт.

Предикторы неблагоприятного прогноза изучали Nunes и соавторы в своем проспективном исследовании, включившем в себя данные 203 пациентов с ИЭ[117]. Посредством многофакторного анализа авторы получили следующие переменные, ассоциированные с летальностью: возраст (ОШ 1,071; ДИ 1,019-1,126), уровень С-реактивного белка (ОШ 1,123; ДИ 1,039-1,213), длина вегетаций (ОШ 1,146; ДИ 1,029-1,277), эмболическое осложнение (ОШ 12,141; ДИ 2,051-71,894), развитие сердечной недостаточности (ОШ 6,425; ДИ 2,136-19,331).

В исследовании Chu et al среди 267 случаев ИЭ независимыми предикторами смерти стали наличие сахарного диабета (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,24 to 4,96), *Staphylococcus aureus* как возбудителя (ОШ, 2,06; 95% ДИ 1,01 to 4,20), количество баллов по шкале APACHE II (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01 to 1,12), эмболическое событие (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,15 to 6,80) [34].

Среди 62 пациентов с приобретенными пороками сердца и инфекционным эндокардитом в исследовании Moore et al независимыми предикторами смерти стали эмболия в головной мозг (ОШ 7,2; 95% ДИ 1,2 to 44,9, $p=0,035$).

В исследовании Samol у пациентов, которые находились в отделении реанимации в течение госпитализации по поводу ИЭ, при анализе 216 случаев независимыми факторами риска внутрибольничной летальности стало большее значение SAPS II и полиорганная недостаточность, а для отдаленного неблагоприятного исхода – максимальное количество баллов по SAPS II и количество лейкоцитов [143].

Небольшое исследование Lin и соавторов было посвящено эпидемиологическим особенностям инфекционного эндокардита в преимущественно негроидной популяции [95]. Из 67 исследуемых пациентов, госпитализированных в бруклинский госпиталь в Нью-Йорке, 70 % были представителями негроидной расы. Авторы пришли к выводу, что развитие эмболических осложнений ассоциировано с неблагоприятным прогнозом ($p<0,001$).

В ретроспективном когортном исследовании Connog были отмечены следующие факторы, ассоциированные с летальностью: инфекция MRSA, возраст [118]. Эмболические осложнения были ассоциированы с более длительным пребыванием в стационаре (64,7 против 39,2 в среднем дней, соответственно, $P = 0,04$).

Таким образом данные современной литературы, хоть и разнородные, но сходятся в том, что, эмболические события – один из главных предикторов внутрибольничной летальности. Соответственно своевременная диагностика, прогнозирование и профилактика эмболических событий может способствовать снижению летальности от ИЭ.

1.4 ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Профилактика ЭС является сложной задачей, так как чаще всего эмболические события случаются до госпитализации. Эмболия возникает в 20-40% случаев ИЭ, но ее частота снижается до 9-21% после начала антибактериальной терапии.

Эмболия может протекать бессимптомно примерно у 20% пациентов с ИЭ и должна быть диагностирована с помощью методов неинвазивной визуализации (головной мозг и селезенка являются наиболее частыми органами, подверженными эмболии при ИЭ).[63] В рекомендациях ЕОК по ведению больных с инфекционным эндокардитом, 2015, отмечается, что риск эмболии наиболее высок в первые 2 недели антибиотикотерапии и связан с размером и подвижностью вегетации. В связи с этим для профилактики ЭС рассматривается раннее хирургическое вмешательство (в первые дни антибиотикотерапии), значительно снижающее риск смерти у пациентов с большими вегетациями, в сравнении с консервативной терапией. Однако, необходимо учитывать риск операции, клинический статус и сопутствующие заболевания пациента. Изучаются методы профилактики ЭС консервативной терапией с использованием антиагрегантов и антикоагулянтов и ведется поиск новых мишеней для лекарственных препаратов. Профилактика эндокардита в экспериментальных исследованиях антиагрегантами и

антитромбиновыми препаратами у крыс показала их потенциальную пользу в профилактике ИЭ у человека. Аспирин в комбинации с тиклопидином, а также абциксимаб предотвращали ИЭ вызванный *Streptococcus gordonii* и *S. aureus* у 45-88% животных. Дабигатрана этексилат предотвращал ИЭ, вызванный *S. aureus* у 75% крыс, без эффекта в отношении ИЭ вызванного *Streptococcus gordonii* (<30% защиты). Аценокумарол был неэффективен. Авторы предлагают рассмотреть применение дабигатрана этексилата у пациентов с протезированными клапанами, которым требуется пожизненная антикоагуляция и у которых *S. aureus* ИЭ ассоциирован с высокой смертностью[167].

Хотя потенциальная польза от различных антитромботических стратегий показана в экспериментальных исследованиях, имеющиеся клинические данные противоречивы. На данный момент нет достоверных данных о необходимости начинать антитромботическое лечение у пациентов с диагнозом ИЭ. Пациенты, у которых есть серьезные показания к антитромботическому лечению антиагрегантами или антикоагулянтами, вероятно, должны продолжать это лечение, если не возникнут противопоказания (например, кровотечения). Наилучшими антиэмболическими стратегиями в настоящее время являются ранняя диагностика, своевременная адекватная антибактериальная терапия и тщательный отбор пациентов, которым показано раннее хирургическое вмешательство [166]. В приложении 1 рассмотрены исследования, посвященные отдельным группам антитромботических препаратов.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 КРИТЕРИИ ОТБОРА И ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследование изучения клинических, лабораторных и инструментальных характеристик больных ИЭ, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия эмболических событий, было включено 259 пациентов с верифицированным по критериям DUKE диагнозом инфекционного эндокардита, госпитализированных в городскую клиническую больницу им В.В. Виноградова департамента здравоохранения Москвы в 2010-2021 гг. (таблица 3). В проспективное исследование гемостаза методами тромбодинамики, тромбоэластограммы и оценки ФАТ включено 37 пациентов. В исследование генетических особенностей пациентов с ИЭ, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия эмболических событий, был включен 81 пациент.

Таблица 3 - Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=259)

Показатель	Значение
Пол (м), n (%)	160 (61,78)
Возраст, годы, Me (25; 75)	58 (37; 73)
Алкоголь, n (%)	69 (26,64)
Внутривенная наркомания, n (%)	76 (29,54)
Длительность ИЭ, дни, Me (25; 75)	42 (21;64)
ИЭ в анамнезе, n (%)	33 (12,74)
ХСН в анамнезе, n (%)	134 (51,74)
Артериальная гипертония, n (%)	150 (57,92)
Сахарный диабет, n (%)	61 (23,55)
Наследственные тромбофилии, n (%)	2 (0,77)
HCV-инфекция, n (%)	79 (30,50)
Онкологическое заболевание, n (%)	19 (7,34)
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	16 (6,18)
ВИЧ, n (%)	8 (3,09)
ХБП, n (%)	103 (39,77)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (0,39)
Аутоиммунные заболевания, n (%)	9 (3,47)
Инфаркт головного мозга в анамнезе, n (%)	44 (16,99)
Фибрилляция предсердий, n (%)	64 (24,71)
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	6 (2,32)
Индекс Чарльсон, баллы, M±SD	5,58±4,05

Примечание: M±SD - среднее ± стандартное отклонение; Me (25; 75) – медиана и межквартильный размах

Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет;
- Информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- Госпитализация по поводу активного ИЭ или активный ИЭ, развившийся в стационаре;
- Достоверный диагноз ИЭ согласно модифицированным критериям Duke EOK 2009 [65] (для пациентов включенных до августа 2015 года), 2015 [68] (для пациентов включенных после августа 2015 года) или вероятный диагноз ИЭ согласно критериям Duke EOK 2009, 2015, но который вели и лечили, как ИЭ;

Критерии исключения:

- Неактивный ИЭ;

Фактор алкоголя в исследуемой группе оценивался как с учетом анамнестического указания на злоупотребление алкоголем самим пациентом и его родственниками, так и с использованием клинико-лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации. Фактор внутривенной наркомании оценивался как с учетом анамнестического указания на внутривенное введение наркотических веществ самим пациентом и его родственниками, так и при обнаружении мест недавних инъекций или наличия наркотических веществ в биологических жидкостях исследуемого. Наличие сопутствующих заболеваний оценивалось при помощи индекса коморбидности Чарльсон [33].

2.2 ДИЗАЙН И ПРОТОКОЛ ПРОСПЕКТИВНОЙ ЧАСТИ РАБОТЫ

В исследование включались пациенты из общей популяции, которые согласились на дополнительное обследование методами тромбодинамики, тромбоэластограммы, оценки ФАТ, госпитализированные в 2017-2019 годах. Проводилось сравнение с группой контроля, включившую в себя здоровых добровольцев. Характеристика представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИЭ и группы контроля

Показатель	Пациенты с ИЭ (n=37)	Контроль (n=53)	p
Возраст, Ме (25; 75)	62 (42; 73)	33 (25; 43)	<0,001
Пол, м/ж, n (%)	23 (62)/14 (38)	17 (32)/36 (68)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² , М ±SD	26,3±6,9	23,3±4,1	>0,05
Гемоглобин г/л, М ±SD	100,7±24,5	134±14	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, М ±SD	10,73±4,63	5,8±1,4	<0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, М ±SD	221,81±102,66	243±46	>0,05
АЧТВ, сек, М ±SD	39,6±18,3	31,5±2,1	>0,05

Примечания: данные по возрасту представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль; данные по гемоглобину, эритроцитам, лейкоцитам, тромбоцитам, АЧТВ, протромбиновому индексу представлены как среднее ± стандартное отклонение

Конечные точки

Первичная конечная точка

Крупное симптоматическое эмболическое событие, диагностированное после начала лечения ИЭ:

Артериальные эмболии (острое нарушение артериального кровотока, расцененное исследователем как связанное с ИЭ: инфаркт головного мозга, ТИА, инфаркт селезенки, инфаркт почки, мезентериальный тромбоз, тромбоз сетчатки, тромбоз печеночной вены, периферические тромбозы конечностей, подтвержденные визуализирующими методами, такими как КТ, МРТ, УЗ доплеровское исследование)

Пневмония/инфаркт легкого (расцененные исследователем, как связанные с ИЭ)

Микотические аневризмы

Вторичные конечные точки:

1. Любое эмболическое событие
2. Госпитальная летальность

2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения STATISTICA 12.0, Stata/MP 13.0 for Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США).

Для описания количественных переменных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения достоверности различий качественных показателей использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Статистическую значимость определяли при значении двустороннего $p < 0,05$.

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). Для подысследования генетических особенностей обработка данных проводилась при помощи веб-программы SNP Stats. С помощью данной программы проведён анализ ассоциаций генотипов с необходимыми показателями на основе линейной или логистической регрессии. Информационный критерий Акаике (ИКА) использовали для определения модели наследования, наиболее соответствующей полученным результатам (кодминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная или логаддитивная). Предпочтение отдавалось моделям с наименьшими значениями ИКА, указывающими на хорошее соответствие данным при использовании меньшего числа параметров. Анализ выживаемости и выживаемости без эмболий проводили методом построения кривых Каплана-Майера, а факторы риска смерти и эмболий рассчитывали методом регрессии Кокса.

2.4 МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

2.4.1 Общеклиническое и лабораторное обследование

У всех пациентов проводили оценку жалоб, данных физического и лабораторного обследования, проводимого лечения (амбулаторного и стационарного (Таблицы 5-10).

Таблица 5 - Параметры гемодинамики у пациентов с ИЭ (n=259)

Показатель	Значение
ЧСС, уд/мин, Me(IQR)	90 (80; 100)
ЧДД, движ/мин, Me(IQR)	20 (18; 24)
САД, мм рт. ст., Me (IQR)	120 (106; 130)
ДАД, мм рт. ст., Me (IQR)	70 (62; 80)
Септический шок на момент госпитализации, n (%)	12 (4,63)
Кардиогенный шок на момент госпитализации, n (%)	0 (0)
Шкала комы Глазго на момент госпитализации, баллы, Me (IQR)	15 (14; 15)
Отек легких на момент госпитализации, n (%)	8 (3,09)

Таблица 6 - Клинические симптомы исследуемой группы (n=259)

Показатель	Значение
Лихорадка, n (%)	235 (90,73)
Лихорадка, С (M±SD)	38,75 (37,9; 39)
Одышка, n (%)	176 (67,95)
Новый шум в сердце, n (%)	160 (61,78)
Гепатомегалия, n (%)	153 (59,07)
Спленомегалия, n (%)	112 (43,24)
Периферические отеки, n (%)	108 (41,70)
Кашель, n (%)	86 (33,20)
Пурпура, n (%)	49 (18,99)
Артралгии, n (%)	53 (20,46)
Потеря веса, n (%)	47 (18,15)
Боль в грудной клетке, n (%)	50 (19,31)
Боль в пояснице, n (%)	35 (13,51)
Пятна Лукина, n (%)	26 (10,04)
Барабанные пальцы, n (%)	14 (5,41)
Синкопэ, n (%)	8 (3,09)
Пятна Дженуэя, n (%)	2 (0,77)
Узелки Ослера, n (%)	1 (0,39)

Таблица 7 - Антибактериальная терапия у больных ИЭ (n=259)

Показатель	Значение
Аминогликозиды, n (%)	185 (71,43)
Цефалоспорины, n (%)	156 (60,23)
Гликопептиды, n (%)	121 (46,72)
Бета лактамы, n (%)	200 (77,22)
Природные пенициллины, n (%)	4 (1,54)
Аминопенициллины, n (%)	62 (23,94)
Пиперациллин, n (%)	1 (1,75)
Оксациллин, n (%)	23 (8,88)
Ансамицины, n (%)	47 (18,15)
Фторхинолоны, n (%)	39 (15,06)
Карбапенемы, n (%)	33 (12,74)
Оксазолидиноны, n (%)	21 (8,11)
Липопептиды, n (%)	10 (3,86)
Тетрациклины, n (%)	3 (1,16)

Антитромботическую терапию получали пациенты с показаниями к лечению антиагрегантами или антикоагулянтами (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, механические протезированные клапаны и другие). В стационаре антикоагулянтную терапию чаще всего назначали маломобильным пациентам, в случае снижения почечной функции или гемодинамической нестабильности пероральные антикоагулянты заменялись на парентеральные. Данные по АТТ представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Антитромботическая терапия у больных ИЭ (n=259)

Показатель	
Всего получали n (%)	110 (42,47)
Варфарин, n (%)	32 (12,36)
НМГ, n (%)	3 (1,16)
НФГ, n (%)	3 (1,16)
ПОАК, n (%)	12 (4,63)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	72 (27,80)
Клопидогрель, n (%)	10 (3,86)

Всем пациентам в локальной лаборатории проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (с оценкой количества эритроцитов, уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический анализ крови с определением уровня

ревматоидного фактора, С-реактивного белка, мочевины, креатинина, электролитов (Таблица 9).

Таблица 9 - Лабораторные показатели у пациентов с ИЭ (n=259)

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л	107 (90; 122)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,4 (8,5; 17)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	205 (124; 292)
Тромбоциты менее 100 000, n (%)	45 (17,37)
С-реактивный белок, мг/л (n=250)	124,25 (64,2; 203)
Ревматоидный фактор, мг/мл (n=153)	7,8 (4,8; 20,2)
Повышение ревматоидного фактора, n (%) (n=153)	51 (33,33)
Сывороточный креатинин, мкмоль/л (n=113)	105 (53; 367)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	60,8 (44;89)

Примечание: данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль.

Параметры коагулограммы и измерение концентрации Д-димера производилось с помощью ACL TOP 700 коагулометра. Оценивались следующие параметры: АЧТВ, МНО, фибриноген, протромбиновое время, протромбиновый индекс, Д-димер. В таблице 10 представлены данные пациентов по коагулограмме.

Таблица 10 - Параметры коагулограммы у пациентов с ИЭ.

Показатель	Значение
Протромбиновое время, сек (n=101)	16,2 (14,1; 20,2)
Протромбиновый индекс, %	65,5 (52; 79)
МНО	1,3 (1,2; 1,6)
АЧТВ, сек	32,85 (29; 37,6)
Фибриноген расчетный, мг/дл	490 (354; 640)
Д-димер, нг/мл (n=75)	968 (551; 2447)

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль.

2.4.2 Этиологическая диагностика

В рамках представленной работы проводилась диагностика возбудителя ИЭ методом культурального посева крови. Взятие крови для проведения этиологической лабораторной диагностики ИЭ осуществлялось до назначения антибактериальной терапии в стационаре путем пункции периферической вены. От каждого пациента в бактериологическую лабораторию для исследования доставлялось не менее 6 флаконов (3 с анаэробной культурой, 3 с аэробной

культурой). Флаконы инкубировались в автоматическом бактериологическом анализаторе, в случае положительного ответа образцы исследовались для идентификации возбудителя методом окраски по Граму и субкультивированием. В случае летального исхода осуществлялось бактериологическое исследование крови и резецированного пораженного клапана по общепринятой методике с последующей идентификацией возбудителя. Средняя продолжительность выполнения бактериологического исследования составляла 5-7 дней. Результаты по этиологической структуре представлены на рисунке 3.

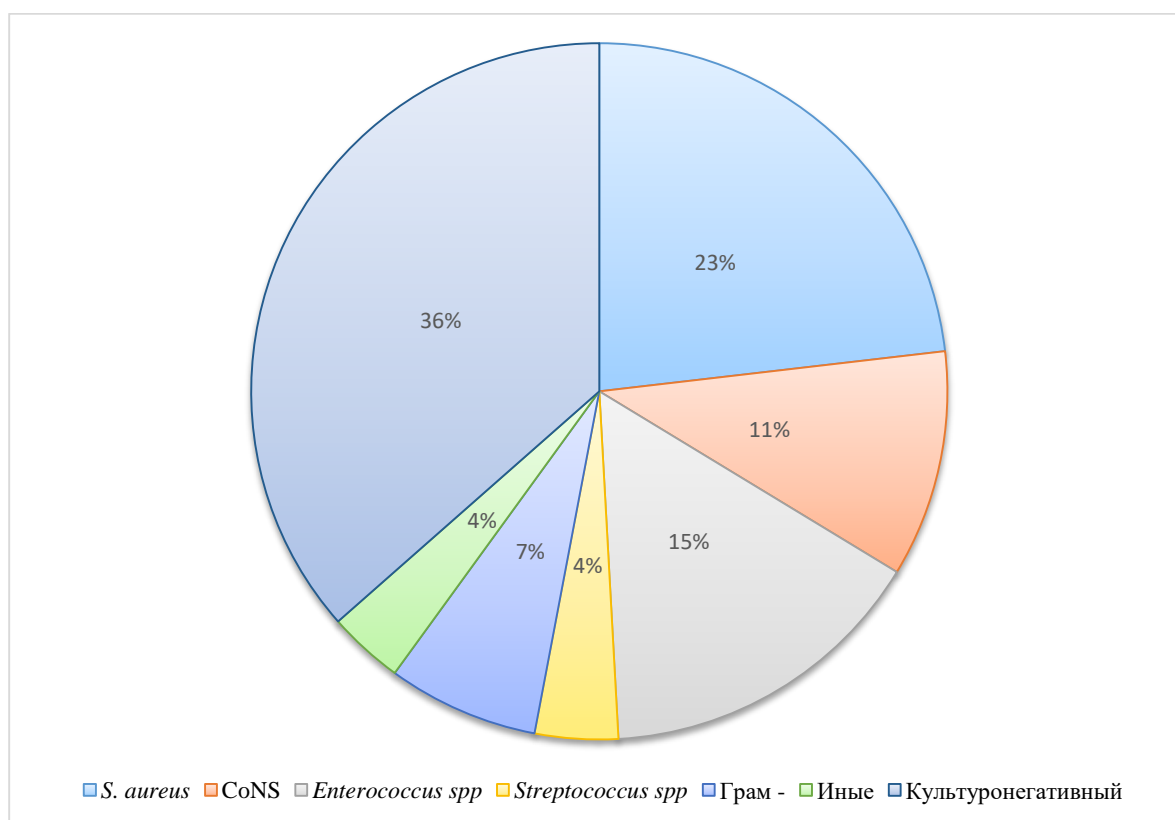


Рисунок 3 - Этиологическая структура больных с ИЭ (n=259)

2.4.3 Оценка структурного состояния клапанного аппарата и функции сердца

Функциональное состояние клапанов, их структурные изменения оценивали при Эхо-КГ, выполненной по стандартной методике на аппарате VIVID-7 (General Electric, США).

Эхокардиографические критерии диагностики ИЭ определялись согласно рекомендациям и включали в себя: наличие вегетаций, абсцесса, псевдоаневризмы или дисфункции протеза клапана [66]. Также оценивались размеры вегетации

(максимальная длина), эхогенность и подвижность. Проводилась оценка факторов риска развития ИЭ, оценка предшествующих пороков и аномалий развития сердца, клапанных нарушений (стеноз, недостаточность) и их степени, наличия внутрисердечных устройств. Измерялись размеры сердца: толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу, размеры левого и правого предсердий, конечный диастолический и конечный систолический размер левого и правого желудочков. Фракция выброса левого желудочка оценивалась методами Тейхольца и Симпсона. Данные эхографических параметров представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Эхокардиографические параметры пациентов с ИЭ (n=259)

Показатель	Значение
Врожденные пороки сердца, n (%)	23 (8,88)
Внутрисердечные устройства, n (%)	38 (14,67)
Дегенеративные клапанные пороки, n (%)	44 (16,99)
Хроническая ревматическая болезнь сердца, n (%)	16 (6,18)
Механический протез, n (%)	24 (9,27)
Биопротез, n (%)	16 (6,18)
ПЭКС, n (%)	13 (5,02)
ИКД, n (%)	1 (0,4)
СРТ, n (%)	0 (0)
Вегетации на аортальном клапане, n (%)	109 (42,08)
Вегетации на митральном клапане, n (%)	81 (31,27)
Вегетации на трикуспидальном клапане, n (%)	77 (29,73)
Вегетации на клапане легочной артерии, n (%)	6 (2,32)
Вегетации на нескольких клапанах, n (%)	26 (10,04)
Вегетации на эндокарде вне клапанного аппарата, n (%)	7 (2,70)
Вегетации на электроде, n (%)	4 (1,54)
Максимальная длина вегетации, мм	12 (8; 17)
Длина вегетации более 10 мм, n (%)	141 (54,44)
Длина вегетации более 13 мм, n (%)	81 (31,27)
Левосторонний ИЭ, n (%)	169 (65,36)
Правосторонний ИЭ, n (%)	81 (31,27)
Двусторонний ИЭ, n (%)	8 (3,09)
ФВ ЛЖ, %	55,24±7,68
Жидкость в полости перикарда, n (%)	46 (17,97)

Примечание: данные максимальной длины вегетации представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль; данные ФВ ЛЖ представлены как M±SD

2.4.4 Оценка состояния гемостаза

Для проспективной части исследования, заключающейся в оценке состояния гемостаза и роли новых методов в прогнозировании эмболических осложнений и неблагоприятных исходов, в исследование были включены 37 пациентов. Образцы крови брались в трех точках: при поступлении, на 5й день и на 14 день госпитализации. При поступлении образцы крови брали через 3-5 часов от установления диагноза ИЭ. На 5й и 14 день госпитализации образцы крови брались до приёма плановой антитромботической терапии. Кровь собирали в вакуумные пробирки (Monovette, Сарштадт, Германия) с 106 мМ буферным раствором цитрата натрия (рН 5,5) в соотношении 9:1 относительно собираемой крови.

Рутинные тесты коагулограммы

Рутинные исследования коагулограммы и концентрацию Д-димера исследовали коагулометром ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, Бедфорд, США) в обеднённой тромбоцитами плазме после центрифугирования на 1750G 15 минут. Проводились исследования следующих показателей: АЧТВ (SynthASil, Instrumentation Laboratory, Бедфорд, США), протромбин (RecombiPlasTin 2G, Instrumentation Laboratory, Бедфорд, США), фибриноген (Re QFA Thrombin, Instrumentation Laboratory, Бедфорд, США), Д-димер (HemosIL D-dimer HS, Instrumentation Laboratory, Бедфорд, США).

Повышение маркеров свертывания (фибриноген, д-димер) и/или снижение АЧТВ рассматривали как гиперкоагуляцию, снижение маркеров свертывания (фибриноген) и/или повышение (АЧТВ, МНО, ПИ) рассматривали как гипокоагуляцию, сочетанное разнонаправленное отклонение от нормы коагулогических маркеров обозначали как смешанное нарушение гемостаза.

Тромбоэластография

Исследование тромбоэластографии позволяет показать во взаимодействии три из известных компонентов свертывания: каскад плазменного звена, агрегацию

тромбоцитов, а также систему фибринолиза, через оценку вязко-эластических свойств крови.

Тромбоэластография выполнялась на тромбоэластографе TEG 5000 (Haemoscope Corp, Найлс, США). Отбирали 340 мкл цельной цитратной крови, рекальцифицированной 20 мкл 0,2 мМ раствором хлорида кальция. Были исследованы следующие параметры: R – время реакции (время до начала образования первых нитей фибрина), k – кинетика (время, необходимое для достижения сгустком определенной прочности с амплитудой 20мм), угол α - отражает скорость роста сгустка, зависит и от плазменного и от тромбоцитарного свертывания, MA – максимальная амплитуда, отражает максимальную прочность сгустка, зависит от количества всех клеток крови, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, Ly30 – параметр оценки лизиса сгустка на 30 минуте. Пример тромбоэластограммы представлен на рисунке 4.

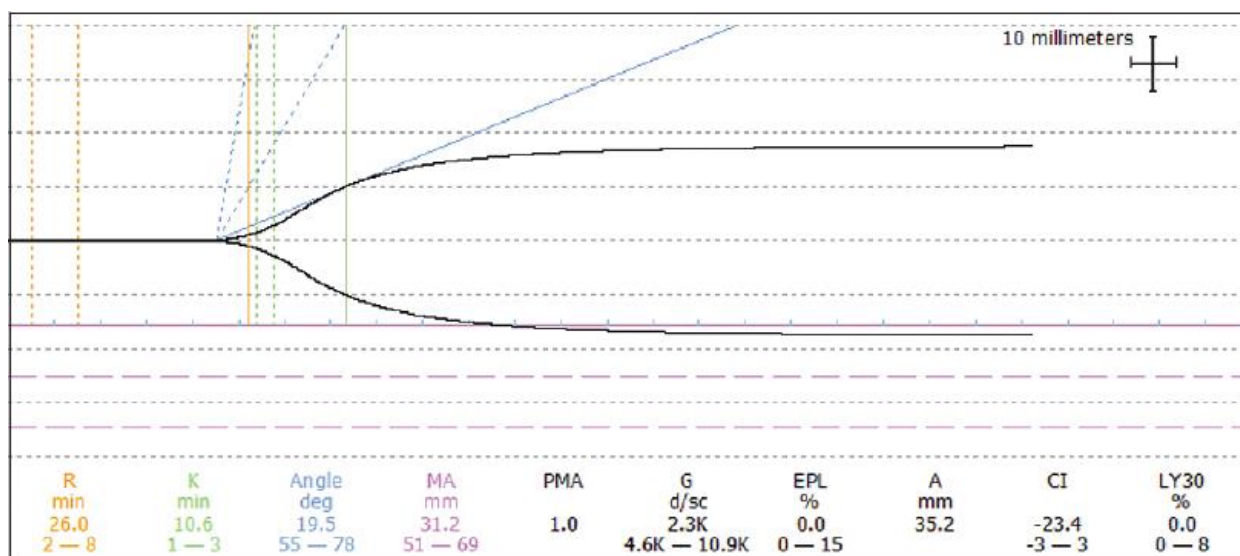


Рисунок 4 - Пример тромбоэластограммы

Оценка функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии

Для теста функциональной активности тромбоцитов образцы цельной крови растворяли буферным раствором А (150 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 0,4 мМ NaH₂PO₄, 20 мМ HEPES, 5 мМ глюкоза, 0,5% Бычий сывороточный альбумин, рН 7,4). Тромбоциты нагружались мепакрином (раствор 10мкМ на 30 мин при 37С)

или их оставляли интактными. Далее тромбоциты не стимулировались или обрабатывались смесью С-реактивного белка 10мкг/мкл, пептидом, активирующим рецептор тромбина (SFLLRN) 12,5 мкМ на 10 мин в присутствии 2,5 мМ раствора хлорида кальция. И активированные, и интактные образцы инкубировались с антителами к кластерам дифференциации CD61, CD42b, CD62P, а также к гликопротеину IIb/IIIa (PAC1) и аннексину V на протяжении 10 минут. Далее к образцам добавляли буферный раствор А (см. выше) в соотношении 1 к 10. Анализ проводился с помощью поточного цитометра (Novocyte Acea Bioscience, Сан-Диего, США). Антитела к аннексину V к Р-селектину (CD62P), гликопротеину IIb (CD42b), гликопротеину IIb/IIIa (CD6) и их маркер активации (PAC-1) были произведены Sony Biotechnology (Сан-Хосе, США). Цистеин-содержащая версия коллаген-связанного пептида была на заказ синтезирована и очищена компанией VCPBIO (Шеньчжень, КНР). Остальные реагенты были произведены компанией Sigma-Aldrich (Сент Луис, США). Кроме оценки экспрессии основных гликопротеинов также оценивались размер тромбоцитов, их гранулярность посредством измерения прямого и бокового клеточного рассеивания.

Тромбодинамика

Тромбодинамика – глобальный тест для ранней диагностики нарушений системы свертывания крови – выявления рисков кровоточивости и тромбообразования. Тромбодинамика имитирует ситуацию *in vivo* как рост сгустка от поврежденной поверхности, позволяя оценить пространственную динамику тромба (рисунок 5).

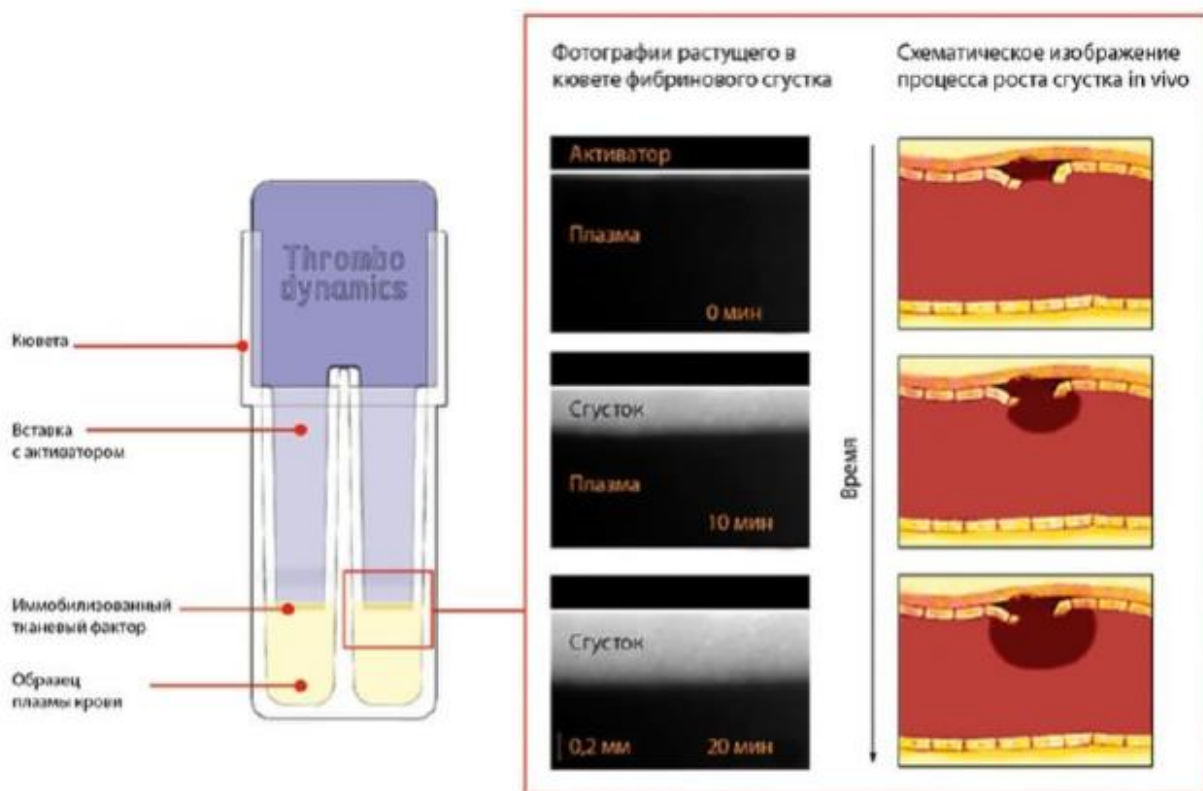


Рисунок 5 - Метод тромбодинамики

Активатор с тканевым фактором опускается в кювету с плазмой, и рост сгустка происходит от активированной поверхности в пространство кюветы: серия фотографий позволяет построить график зависимости размера сгустка от времени. По данному графику рассчитываются параметры: T_{lag} – время задержки роста сгустка, V_i – начальная скорость роста сгустка, вблизи активаторной области, V_s – стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности, оценивающая автоволновую составляющую распространения тромба в пространство, CS – размер сгустка на 30 минуте исследования. Уникальной оценкой гиперкоагуляции в тесте также является возможность оценки появления «спонтанных сгустков» - фибрина, который образуется вне активатора спонтанно, и свидетельствует о собственном высоком коагуляционном потенциале исследуемого образца, оценивается как T_{sp} – время образования спонтанных сгустков. Тромбодинамика выполнялась на приборах «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ГемаКор, Москва, Россия) с использованием наборов расходных материалов того же производителя для проведения исследования.

2.4.5 Оценка наличия эмболических и геморрагических осложнений

Эмболические осложнения оценивались при поступлении и после начала антимикробной терапии в стационаре. За эмболическое осложнение считали симптоматическую эмболию, диагностированную по данным физического осмотра и инструментальных исследований.

В части исследования факторов ассоциированных с развитием эмболий было деление на группу больных без эмболических событий и с эмболическими событиями за всё время наблюдения включая данные анамнеза соответственно. В части исследования прогнозирования факторов, ассоциированных с развитием нового эмболического события больные были разделены на группу больных. Деление на группы представлено на рисунке 6.

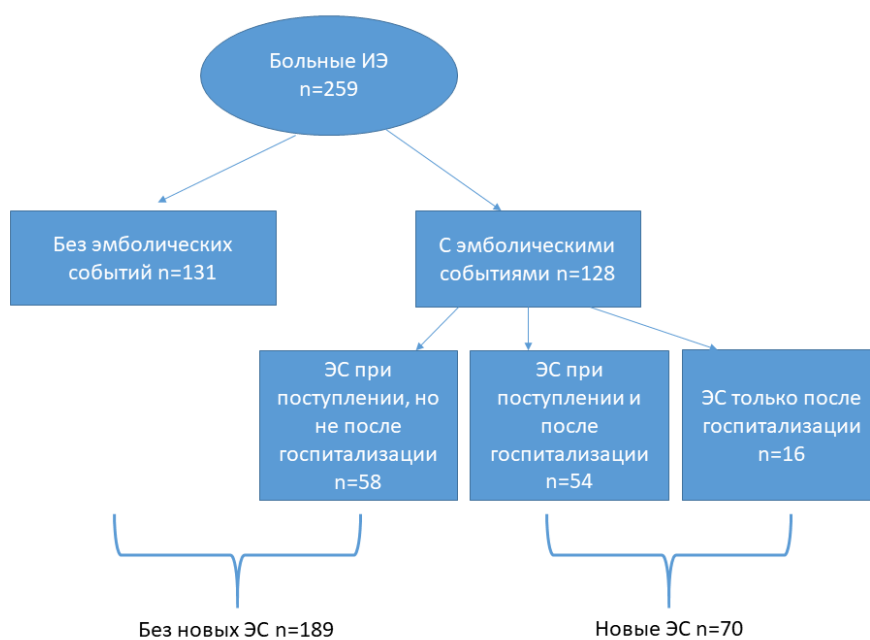


Рисунок 6 - Эмболические события у пациентов с ИЭ

Примечания: ИЭ – инфекционный эндокардит, ЭС – эмболические события

Геморрагические осложнения диагностировались по данным физического осмотра и по данным инструментальных исследований. Кровотечения желудочно-кишечного тракта диагностированы у 10 (3,8%) пациентов, геморрагический

инсульт у 2 (0,7%). У 49 (19%) пациентов диагностирована петехиальная/геморрагическая сыпь, у 26 (10%) симптом Лукина-Либмана.

2.4.6 Генетическое обследование

Были исследованы однонуклеотидные полиморфизмы 7 генов свертывающей системы крови, связанные с повышенным риском эмболии и возникновением резистентности к антиагрегантам, преимущественно к аспирину. Были отобраны три гена плазменных факторов свёртывания: FII (rs1799963), FV (rs6025), FXIII (rs5985); и гены гликопротеинов тромбоцитов: ITG α 2 (rs1126643), ITG β 3 (rs5918), GP1b α (rs6065) и GPVI (rs1613662) (Таблица 12).

Таблица 12 - Исследуемые полиморфные маркёры

Группа генов	Ген	Полиморфизм
Гены факторов свертывания крови	FII	G20210A (rs1799963)
	FV	G1691A (rs6025)
	FXIII	V34L (rs5985)
Гены гликопротеинов тромбоцитов	ITG α 2	C807T (rs1126643)
	ITG β 3	C1565T (rs5918)
	GP1b α	C807T (rs6065)
	GPVI	T13254C (rs1613662)

Для генотипирования ДНК выделялась из ЭДТА-стабилизированной периферической венозной крови с использованием набора QIAmp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) и автоматической станции QIAcube (QIAGEN) по инструкции производителя.

Генотипирование выполнялось при помощи ПЦР в реальном времени с использованием амплификатора ДТ-96 (ДНК-технология) и наборов реагентов для определения однонуклеотидных полиморфизмов (ДНК-технология) согласно

рекомендациям производителя. Характеристика выбранных генов представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Характеристика выбранных для исследования звеньев гемостаза

Звено	Функция	Влияние полиморфизма (патофизиология)	Влияние полиморфизма (клиника)
FII	Образование фибрина из фибриногена, активация факторов свертывания (V, VII, VIII, XI, XIII), стимуляция агрегации тромбоцитов, стимуляция противосвёртывающей системы через протеин C	G20210A: Увеличение количества FII, Гиперкоагуляция [54]	G20210A: Увеличение риска венозных [3, 75] и артериальных [139] тромбозов, риска ИМ и инсульта у молодых пациентов [152]
FV	Кофактор для трансформации протромбина в тромбин Инактивация под действием протеина C	G1691A (FV Leiden) Устойчивость FVa к расщеплению, Гиперкоагуляция [179]	FV Leiden. Парadoxальное снижение риска ТЭЛА [96], чаще правосторонний ИЭ [45]. Гомозиготы имеют более высокий риск венозных тромбозов, чем гетерозиготы [61]
FXIII	Стабилизация фибрина, защита фибрина от фибринолиза, подавление адгезия тромбоцитов к фибрину	V34L Ускорение активации FXIII, Увеличение стабильности сгустка. Протективное действие [87]	V34L. У пациентов с мутацией лучше исходы при ИМ [148], ниже риск развития ИБС [174], венозных тромбозов [177]. Мутация реже встречается у больных с ИМ, венозным тромбозом, но чаще у больных с геморрагическим инсультом [49]
ITG α 2	В составе комплекса интегрин альфа2/бета1 играет роль в связывании тромбоцитов с коллагеном	C807T Увеличение количества GP Ia/IIa на мембране тромбоцитов, повышение скорости адгезии [89]	C807T Прогрессирование ИБС [58]. Выше частота у пациентов перенесших ИМ [144], ишемический инсульт [100, 110]
ITG β 3	Центральное звено для агрегации тромбоцитов, составная часть комплекса GP IIb/IIIa - рецептора для фибриногена, фактора Виллебранда, фибронектина, и тд.	L33P Изменение конформации GP IIb/IIIa, увеличение чувствительности к аспирину [8]	L33P ускоренное формирование вегетаций при ИЭ [41], повышение риска венозных тромбозов [5], ассоциация с гиперхолестеринемией [171], повышенный риск ИБС [26, 28]. Повышенный риск первого ИМ [176] Встречается у 20-30% европейской популяции [163]

GP1b α	Рецептор для vWF, опосредование адгезии тромбоцитов в комплексе GP1b-IX-V; действие в качестве рецептора Mac-1 и опосредование агрегации тромбоцитов и лейкоцитов; прикрепление тромбоцитов к эндотелию посредством связывания с P-селектином	C807T Увеличение количества GP 1b-V-IX	Снижение эффективности антиагрегантов [17, 58, 153].
GPVI	Рецептор коллагена на тромбоцитах; активация тромбоцитов через фосфорилирование тирозина и активацию фосфолипазы A2	T13254C Снижение уровня GPVI и реактивности к коллагену [17].	Повышенный риск ИМ [39], фатальных осложнений ИБС [119].

2.4.7 Оценка риска эмболических осложнений (калькуляторы).

Риск новых эмболических осложнений (то есть, после инициации антимикробной терапии по поводу ИЭ) рассчитывали с помощью двух калькуляторов риска, разработанных на сегодняшний день.

Французский калькулятор риска, разработанный в 2013 году [79], оценивает такие параметры, как возраст, наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, инфекцию *S. aureus*, большой максимальный размер вегетаций (более 10 мм) и наличие эмболии на момент госпитализации. На основании полученных данных калькулятор по формуле рассчитывает вероятность развития эмболий после госпитализации на разных сроках от 7 до 180 дней. Сам калькулятор имеет вид макроса для программы MS excel и доступен для использования в дополнительных электронных материалах вышеуказанной статьи (приложение 2).

Итальянский калькулятор был разработан в 2014 году и имеет вид простой балльной шкалы, где учитываются два фактора: инфекция *S. aureus*, и большой размер вегетаций (более 13 мм) [137]. За каждый параметр пациенту присуждается 1 балл. Итоговые 0 баллов соответствуют низкому 30 дневному риску нового

эмболического события, 1 балл – среднему риску, 2 балла – высокому риску (таблица 14).

Таблица 14 - Калькулятор оценки риска развития эмболических осложнений в течение 1 месяца у пациентов с левосторонним инфекционным эндокардитом

Показатель	Количество баллов
Размер вегетации более 13мм	0 или 1
Этиология - <i>S. aureus</i>	0 или 1
Интерпретация	0 – низкий риск 1 – средний риск 2 – высокий риск

У пациентов, включённых до публикации моделей калькуляторов риска, оценка проводилась ретроспективно.

2.4.8 Оценка показаний к хирургическому лечению и периоперационного риска

Показания к хирургическому лечению и время вмешательства определялись согласно действующим рекомендациям для левостороннего и правостороннего ИЭ (Таблица 15). Для выполнения оперативного лечения 40 пациентов (15,44%) был переведены в специализированные кардиохирургические стационары. Риск периоперационной летальности оценивался по шкале EUROSCORE II.

Таблица 15 - Показания к хирургическому лечению, периоперационный риск (n=259)

Показатель	Значение
Сердечная недостаточность, n (%)	87 (44,62)
Неконтролируемая инфекция, n (%)	65 (33,33)
Профилактика эмболий, n (%)	74 (37,95)
Хирургическое лечение:	
Показано, n (%)	158 (61)
Выполнено, n (%)	40 (15,44)
EuroSCORE II, %	9,61 (2,75; 35,07)

Примечание: данные EuroSCORE II, представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль.

2.4.9 Оценка краткосрочных исходов

Краткосрочные исходы оценивали с учетом длительности и результатов госпитализации. Умерли во время госпитализации 83 (32,05%) пациента.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ВАРИАНТОВ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

В исследовании оценивалась частота развития нарушений гемостаза на основании клинических и лабораторных данных у больных, госпитализированных с ИЭ.

Нарушения гемостаза были выявлены у 179 (69,11%) пациентов, при этом лабораторная гипокоагуляция имела место у 33 (18,44%) больных, гиперкоагуляция у 105 (58,66%) больных, смешанные нарушения диагностировались у 41 (22,91%) пациента (Рисунок 7). У 112 (43,24%) пациентов эмболические события диагностировались при поступлении, у 70 (27%) пациентов после начала антибиотикотерапии.

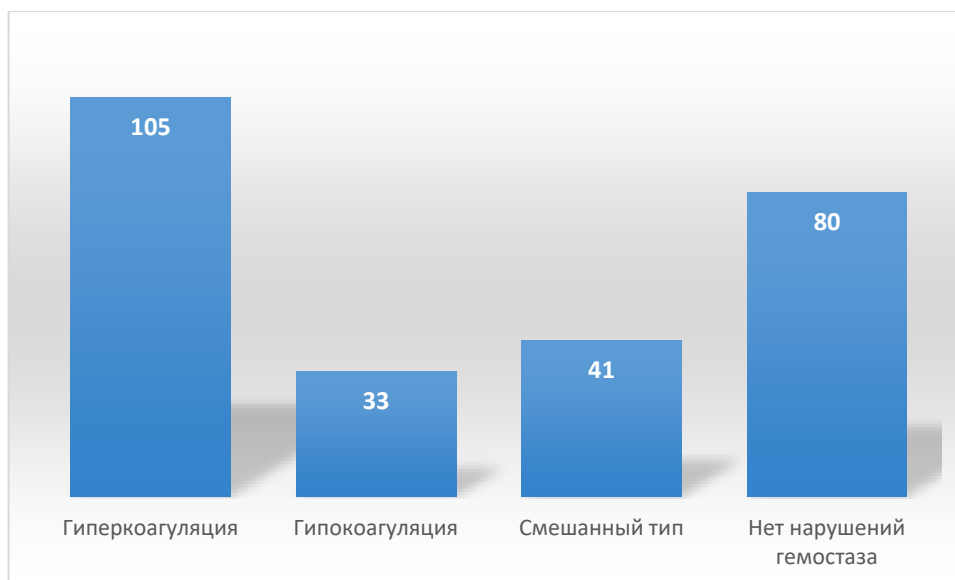


Рисунок 7 - Нарушения гемостаза у больных ИЭ (n=259)

3.1.1 ИЗУЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ВАРИАНТОВ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Проанализирована частота отклонения от нормальных значений различных показателей коагулограммы представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Степень выраженности изменений показателей гемостаза у пациентов с ИЭ (n=259)

	<N	N	>1 ВГН	>2 ВГН	>3 ВГН	>5 ВГН
Тромбоциты (n=159), n (%)	79 (30,50)	145 (55,98)	33 (12,74)	2 (0,77)	0 (0)	0 (0)
МНО (n=195), n (%)	0 (0)	90 (46,15)	85 (43,59)	11 (5,64)	6 (3,08)	3 (1,54)
АЧТВ (n=231), n (%)	12(5,19)	157 (67,97)	54 (23,38)	6 (2,60)	1 (0,43)	1 (0,43)
ПВ (n=94), n (%)	0 (0)	12 (12,77)	69 (73,40)	5 (5,32)	5 (5,32)	3 (3,19)
ПИ (n=195), n (%)	115 (58,97)	80 (41,03)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: ВГН – верхняя граница нормы; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ПИ – протромбиновый индекс.

У большинства пациентов по данным рутинных тестов коагулограммы отмечался сдвиг в сторону гиперкоагуляции, однако выраженные изменения были единичные, в основном отклонения не превышали 2 верхние границы нормы.

3.1.2 ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

В таблице 17 представлены данные о взаимосвязи между нарушениями системы гемостаза и клиническими проявлениями у пациентов с ИЭ. Статистически значимых ассоциаций клинических проявлений геморрагического и эмболического синдромов с лабораторными изменениями выявлено не было.

Таблица 17 - Клинические варианты нарушения гемостаза у пациентов с ИЭ (n=259)

Клинические проявления	Гипокоагуляция n=33,	Гиперкоагуляция, n=105	Смешанный тип, n=41	Нет нарушений гемостаза n=80	χ^2	p
Геморрагический синдром, n (%)	11 (33,33)	27 (25,71)	11 (26,83)	20 (25)	0,71	0,87
Эмболический синдром, n (%)	17 (51,52)	39 (37,14)	23 (56,10)	32 (40)	0,64	0,74

3.2 ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ВАРИАНТОВ, ПРЕДИКТОРОВ И АССОЦИАЦИЙ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Эмболические события были диагностированы у 128 больных. При этом у 112 пациентов эмболические события диагностировались при поступлении и по данным анамнеза, у 70 пациентов в стационаре после начала антибиотикотерапии, у 54 больных эмболические события были диагностированы на момент поступления и в дальнейшем в стационаре развились новые эмболические события.

3.2.1 ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

В таблице 18 и на рисунке 8 представлены данные по локализации эмболических событий при поступлении и после начала антибиотикотерапии. Наиболее распространёнными оказались эмболии в лёгкие (Септическая пневмония, ТЭЛА) и в ЦНС (ишемический инсульт). Структура локализаций существенно не отличалась для эмболических событий при поступлении и после начала антибиотикотерапии. При поступлении немного чаще диагностировали эмболии в селезёнку, а после начала антибиотикотерапии чаще встречались почечные эмболии.

Таблица 18 - Распространенность и локализация эмболических осложнений

Локализация	При поступлении (n=112)	После начала лечения ИЭ (n=70)	χ^2	p
Лёгкие, n (%)	59 (52,6)	33 (47,14)	0,03	0,871
ЦНС, n (%)	28 (25)	21 (30)	0,55	0,459
Почки, n (%)	6 (5,35)	14 (20)	9,34	0,002
Коронарные артерии, n (%)	8 (7,14)	6 (8,57)	0,12	0,725
Селезёнка, n (%)	16 (14,29)	10 (14,29)	0	1
Печень, n (%)	1 (0,89)	1 (1,43)	0,12	0,726
Периферические артерии, n (%)	8 (7,14)	4 (5,71)	0,17	0,682

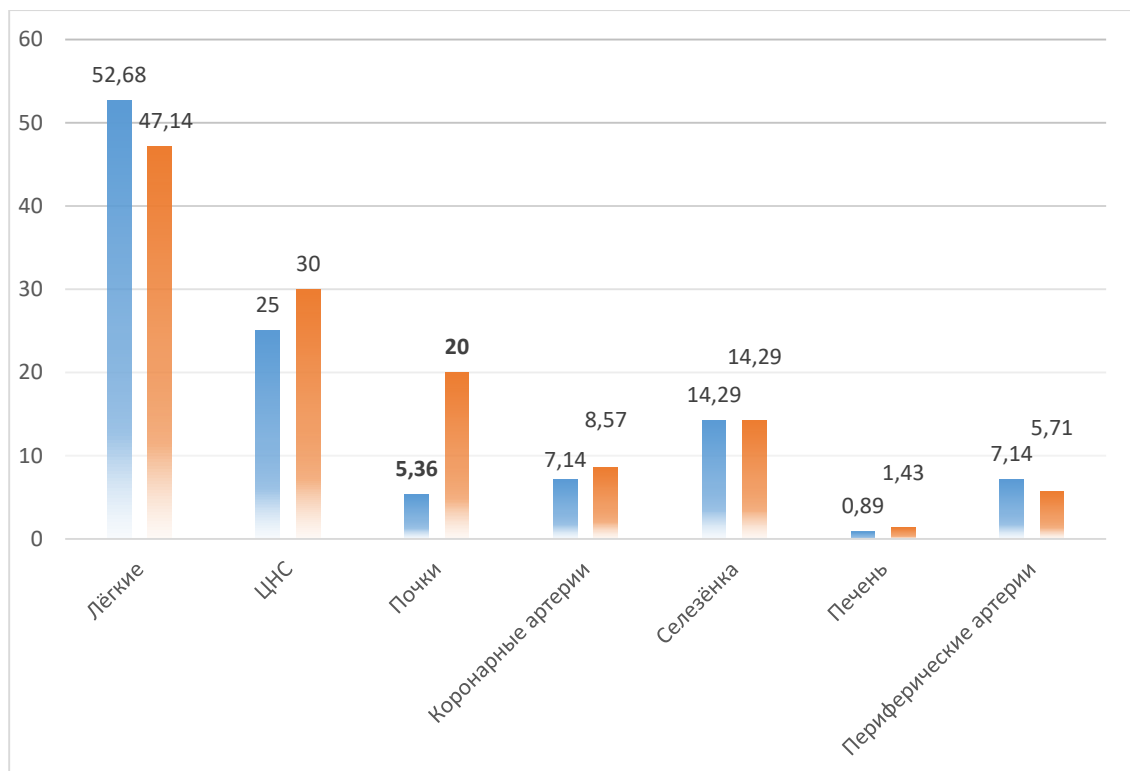


Рисунок 8 - Локализация эмболий при поступлении и после начала лечения ИЭ

Примечания: значения приведены в процентах, синим цветом обозначены эмболии при поступлении, оранжевым – эмболии после начала лечения ИЭ.

3.2.2 ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫХ АССОЦИАЦИЙ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

В исследовании проводился анализ ассоциаций основных клинических, лабораторных, инструментальных данных, с развитием эмболических событий. В таблице 19 представлены основные клинические показатели при поступлении. Значимых различий не было выявлено.

Таблица 19 - Клинические показатели в зависимости от наличия/отсутствия ЭС

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128	ИЭ без ЭС, n=131	p*
Время от начала симптомов до установления диагноза ИЭ, дни, Me (IQR)	16 (9-39)	14,5 (9-33,5)	19 (10-44)	0,163
Время госпитализации, дни, Me (IQR)	26 (13-40)	23 (11-25)	29 (14-41)	0,154
Частота сердечных сокращений (ЧСС), Me (IQR)	90(80-100)	90 (80-108)	90 (80-100)	0,226
Частоты дыхательных движений (ЧДД), Me (IQR)	20 (18-24)	21 (19-24)	20(18-22)	0,165
Артериальное давление (АД) (систолическое), Me (IQR)	120 (106-130)	110 (100-120)	120 (110-140)	0,055
Артериальное давление (АД) (диастолическое) Me (IQR)	70 (62-80)	70 (60-80)	75 (65-80)	0,053
Отек легких, n (%)	8 (3,1)	5 (3,9)	3 (2,3)	0,497
Септический шок, n (%)	12 (4,63)	7 (5,47)	5 (3,8)	0,568
Температура тела, Me (IQR)	38,7(37,9-39)	38,8 (38-39,4)	38,6 (37,8-39)	0,136

В таблице 20 представлены данные по ассоциации различных факторов риска ИЭ с развитием эмболических событий. В группе пациентов без эмболических событий достоверно чаще встречались пациенты, перенесшие протезирование клапана (до момента госпитализации), пациенты с ревматической болезнью сердца. Среди пациентов с эмболическими событиями достоверно чаще встречались внутривенные наркоманы.

Таблица 20 - Факторы риска ИЭ у пациентов с эмболическими осложнениями и без

них

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128,	ИЭ без ЭС, n=131	p*
ИЭ в анамнезе, n (%)	33 (12,4)	15 (11,71)	18 (13,74)	0,382
Протезирование клапанов, n (%)	40 (15,74)	13 (10,15)	27 (20,61)	0,025
Врожденный порок сердца, n (%)	18 (6,95)	7 (18,75)	11 (8,4)	0,465
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	16 (6,18)	3 (2,34)	13 (9,92)	0,018
Внутрисердечные устройства, n (%)	29 (11,2)	12 (9,38)	17 (12,98)	0,432
Кардиохирургические вмешательства 12 мес, n (%)	1 (0,39)	0 (0)	1 (0,73)	0,506
Чрескожное коронарное вмешательство 12 мес, n (%)	8 (3,09)	3 (2,34)	5 (3,81)	0,772
Экстракардиальные вмешательства 6 мес, n (%)	72 (27,8)	27 (21,09)	45 (34,35)	0,019
Стоматологические вмешательства 6 мес, n (%)	16 (6,18)	5 (3,91)	11 (8,4)	0,196
Урогенитальные вмешательства, n (%)	24 (9,27)	14 (10,94)	10 (7,6)	0,397
Внутривенная наркомания, n (%)	76 (29,34)	53 (41,41)	23 (17,55)	<0,001

Среди коморбидностей у пациентов без ЭС достоверно чаще встречалась сердечная недостаточность, однако по данным субанализа по приёму антигро АТТ отмечается, что в группе пациентов с сердечной недостаточностью было больше пациентов, принимавших АТТ (таблица 22). По остальным сопутствующим заболеваниям значимых различий не было (таблица 21).

Таблица 21 - Коморбидности пациентов с ИЭ и их ассоциации с развитием ЭС.

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128	ИЭ без ЭС, n=131	p*
Индекс Чарлсон, баллы, Me (IQR)	5 (2-9)	5 (1-9)	6 (2-9)	0,151
Фибрилляция предсердий, n (%)	63 (24,32)	27 (21,1)	36 (28,13)	0,249

Сердечная недостаточность, n (%)	133 (51,32)	52 (40,63)	81 (61,83)	0,001
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	82 (31,66)	34 (26,56)	48 (37,5)	0,085
Сахарный диабет, n (%)	51 (19,69)	21 (16,4)	30 (22,9)	0,213
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	34 (13,12)	25 (9,65)	19 (14,5)	0,322
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	6 (2,3)	3 (2,34)	3 (2,29)	1,000
Цирроз печени, n (%)	15 (5,8)	4 (3,13)	11 (8,4)	0,108
Хроническая болезнь почек 5 стадии, n (%)	1 (0,39)	0 (0)	1 (0,76)	0,106
Злокачественные новообразования, n (%)	19 (7,3)	9 (7,03)	10 (7,63)	1

В группе больных с протезированным клапаном, и с ревматической болезнью сердца отмечался более высокий уровень использования АТТ. Таблица 22.

Таблица 22 - Субанализ антитромботической терапии

Показатель	Получали АТТ	Не получали АТТ	p
Сердечная недостаточность, n=133, n (%)	95 (74,43)	38 (28,57)	<0,001
Протезирование клапанов, n=40, n (%)	38 (95)	2 (5)	<0,001
Ревматическая болезнь сердца, n=16, n (%)	13 (81,25)	3 (18,75)	<0,001

В группе больных с эмболическими событиями достоверно выше уровень лейкоцитоза (медиана 12,7 против 10,9, $p=0,015$) и С-реактивного белка (медиана 158,5 против 81, $p=0$). По остальным лабораторным показателям статистически значимых различий не выявлено (таблица 23).

Таблица 23 - Лабораторные показатели в зависимости от наличия/отсутствия ЭС

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128,	ИЭ без ЭС, n=131	p*
Гемоглобин, г/л, Me (IQR)	107 (90-122)	102,8 (85-119)	109 (95-125)	0,063
Тромбоциты, 10 ⁹ /мл, Me (IQR)	205 (124-292)	186 (117-270)	215 (156-308)	0,053
Лейкоциты, 10⁹/мл, Me (IQR)	11,4 (8,5-17)	12,7 (9,2-18,2)	10,9 (8-15,2)	0,015
Тромбоциты < 100000, n (%)	45(17,38)	24 (18,75)	21 (16)	0,397
Ревматоидный фактор, мг/л Me(IQR)n=153	7,8 (4,8-20,2)	7,8 (4,8-19,4)	8 (4,7-23)	0,562
С-реактивный белок, ед/мл, Me(IQR)	124 (64-202)	158,5 (100,6-221)	81 (43,9-150,4)	<0,001
МНО, Me(IQR)	1,3 (1,2-1,6)	1,3 (1,2-1,5)	1,4 (1,2-1,7)	0,4
АЧТВ, сек, Me(IQR)	32,9 (29-37,6)	32 (28,7-35,5)	33,9 (29,8-41)	0,109
Фибриноген, мг/мл, Me(IQR)	334 (64-535)	368 (73-591)	300 (53-507)	0,106
Протромбиновое время, сек, Me(IQR)	16,2 (14,1-20,2)	16 (14,25-20,9)	16,4 (14-19,3)	0,845
Протромбиновый индекс, %, Me(IQR)	65 (52-79)	65 (53-79)	64 (49-79)	0,406

ЭС значимо чаще были ассоциированы с правосторонним ИЭ и ИЭ трукуспидального клапана, в то время как у пациентов с левосторонним ИЭ и поражением аортального клапана они возникали значимо реже. У пациентов, перенесших ЭС, медиана размера вегетации достоверно больше (15 против 10 мм, p=0,001) Вегетации более 10 и более 13мм также ассоциировались с развитием ЭС. У пациентов с эмболическими событиями достоверно чаще наблюдался рост вегетации в динамике, у пациентов без ЭС достоверно чаще наблюдалось уменьшение размера вегетаций в динамике. Остальные данные по эхографическим характеристикам представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Характеристики вегетаций в зависимости от наличия/отсутствия ЭС

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128	ИЭ без ЭС n=131	p*
Левосторонний ИЭ, n (%)	166 (64,09)	68 (53,13)	98 (74,81)	<0,001
Правосторонний ИЭ, n (%)	90 (34,74)	64 (50)	26 (19,85)	<0,001
Вегетации аортального клапана, n (%)	102 (39,38)	37 (28,91)	65 (49,62)	<0,001
Вегетации митрального клапана, n (%)	76 (29,34)	38 (29,69)	38 (29,01)	1,000
Вегетации трикуспидального клапан, n (%)	75 (28,95)	53 (41,41)	22 (16,79)	<0,001
Вегетации клапана легочной артерии, n (%)	6 (2,31)	2 (1,56)	4 (3,05)	0,684
Вегетации на двух клапанах, n (%)	26 (10)	12 (9,38)	14 (10,69)	0,837
Вегетации на других структурах, n (%)	7 (2,7)	3 (2,34)	4 (2,70)	1,000
Максимальная длина вегетации, мм Me(IQR)	12 (8-17)	15 (10-19)	10 (7-15)	<0,001
Вегетации > 10 мм, n (%)	141 (54,44)	84 (65,63)	57 (43,51)	<0,001
Вегетации > 13 мм, n (%)	81 (31,27)	53 (41,41)	28 (21,38)	<0,001
Увеличение размера вегетации в динамике	52 (20,08)	34 (26,56)	18 (13,74)	0,013
Уменьшение размера вегетации в динамике	69 (26,64)	26 (20,31)	43 (32,82)	0,025

3.2.3 ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ С ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

У пациентов с ЭС достоверно чаще высеивался *S. aureus* как метициллин чувствительные, так и метициллин резистентные. Также среди пациентов с ИЭ, перенесших ЭС, значимо чаще были случаи ИЭ, вызванного Грам-отрицательными возбудителями, *Klebsiella pneumoniae* и множественными возбудителями. Подробные данные этиологической структуры указаны в таблице 25.

Таблица 25 - Этиологическая структура у пациентов ИЭ с и без ЭС

Показатель	Все пациенты n=259	ИЭ с ЭС n=128	ИЭ без ЭС, n=131	p*
Грам положительные возбудители	146 (56,37)	84 (65,63)	62 (47,33)	0,002
<i>Staphylococcus spp.</i>	95 (36,68)	64 (50)	31 (23,66)	<0,001
<i>S. aureus</i>	71 (27,41)	53 (41,40)	18 (13,74)	<0,001
Метициллин чувствительные <i>S. aureus</i>	54 (20,85)	38 (29,69)	16 (12,21)	<0,001
Метициллин резистентные <i>S. aureus</i>	12 (4,6)	10 (7,81)	2 (1,35)	0,019
Коагулазонегативные <i>Staphylococcus spp.</i>	30 (11,58)	15 (11,72)	15 (11,45)	1
<i>Streptococcus spp.</i>	12 (4,6)	7 (5,46)	5 (3,81)	0,568
<i>Enterococcus spp.</i>	50 (19,3)	21 (16,4)	29 (19,60)	0,16
<i>Enterococcus faecalis</i>	34 (13,13)	14 (10,94)	20 (16,22)	0,359
<i>Enterococcus faecium</i>	12 (4,63)	5 (3,91)	7 (4,73)	0,769
<i>Gemella haemolysans</i>	5 (1,93)	2 (1,56)	3 (2,03)	0,896
<i>Corynebacterium sp</i>	2 (0,77)	0 (0,00)	2 (1,35)	0,498
Грам отрицательные возбудители	45 (17,38)	31 (24,21)	14 (10,81)	0,005
<i>Esherichia coli</i>	17 (6,56)	11 (8,59)	6 (0,68)	0,218
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (8,88)	19 (14,84)	4 (3,38)	<0,001
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (1,93)	2 (1,56)	3 (2,03)	0,896
Грибы	8 (3,09)	7 (5,46)	1 (1,35)	0,062
Полифлора	48 (18,5)	34 (26,56)	14 (10,7)	0,001

3.2.4 ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

При анализе влияния антитромботической терапии на развитие ЭС выявлена достоверная ассоциация между более редким возникновением ЭС и приемом варфарина ($p=0,004$). Остальные антитромботические препараты и факт получения любого антитромботического препарата не давали значимой ассоциации с развитием ЭС (таблица 26).

Таблица 26 - Сравнительная характеристика антитромботической терапии у пациентов с/без ЭС

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128	ИЭ без ЭС, n=131	p*
Любая антитромботическая терапия, n (%)	115 (44,4)	50 (39,06)	65 (49,61)	0,104
Варфарин, n (%)	32 (12,3)	8 (6,25)	24 (18,32)	0,004
НМГ, n (%)	3 (1,16)	2 (1,56)	1 (0,76)	0,619
НФГ, n (%)	3 (1,16)	2 (1,56)	1 (0,76)	0,619
ПОАК, n (%)	12 (4,63)	7 (5,47)	5 (3,82)	0,568
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	72 (27,8)	33 (25,78)	39 (29,77)	0,491
Клопидогрель, n (%)	10 (3,86)	5 (3,9)	5 (3,82)	0,564

Примечания: НМГ – низкомолекулярные гепарины, НФГ – нефракционированный гепарин, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

3.2.5 ИЗУЧЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ НОВЫХ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Для выявления независимых предикторов развития ЭС (после инициации антибиотикотерапии) у пациентов с ИЭ для параметров со значимыми межгрупповыми различиями выполнялся пошаговый логистический регрессионный анализ с определением ОШ развития ЭС. В таблице 27 указаны независимые предикторы развития эмболического события после начала антибиотикотерапии, ими стали ОНМК/ТИА в анамнезе, максимальный размер вегетации более 13 мм и наличие эмболических осложнений при поступлении.

Таблица 27. Независимые предикторы развития ЭС после начала антибиотикотерапии при ИЭ при помощи логит-регрессии n=259

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Перенесённые ОНМК или ТИА	3,87	1,47-10,2	0,0064
Эмболическое событие при поступлении	9,86	4,32-22,53	0,000
Размер вегетации > 13 мм	2,51	1,16-5,45	0,019
<i>Коэффициент регрессии</i>	2,895001		

Примечание: ДИ доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

3.3 ИЗУЧЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ТРОМБОЭЛАСТОГРАММЫ И НОВЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

3.3.1 ИЗУЧЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА МЕТОДОМ ТРОМБОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

На рисунке 9 указаны показатели тромбодинамики у больных ИЭ. Отмечается тенденция к гиперкоагуляции. Медианы показателей начальной скорости роста, стационарной скорости роста были выше чем в контрольной группе.

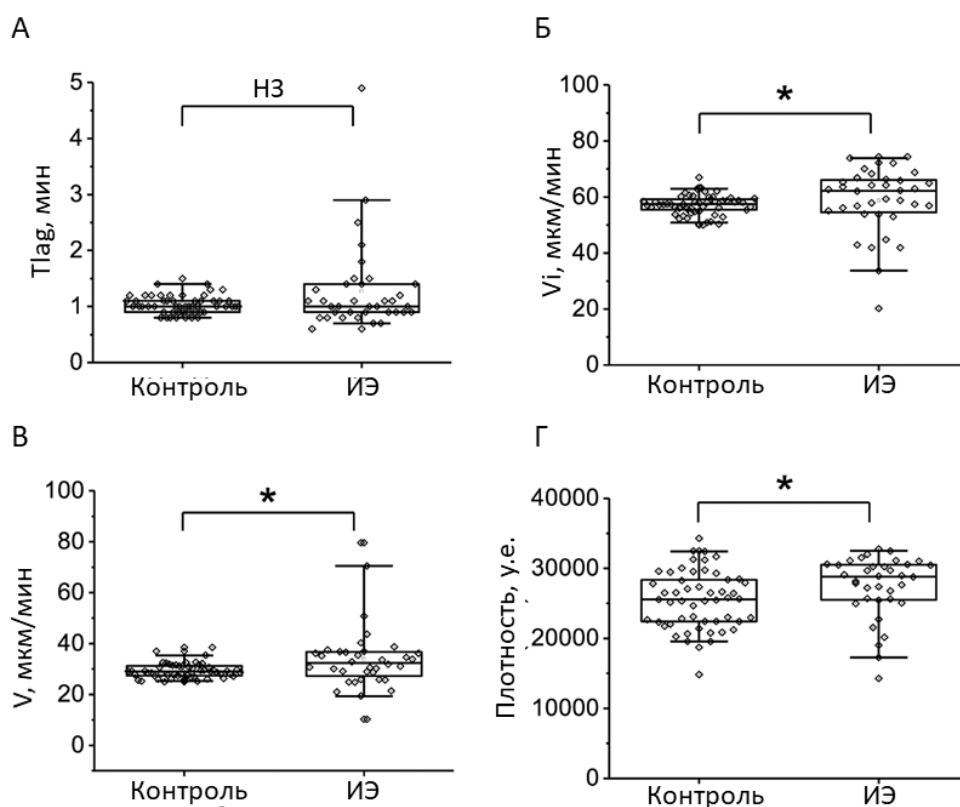


Рисунок 9 - Показатели тромбодинамики у больных ИЭ, n=37.

Примечания: А – график времени задержки роста; Б – начальная скорость, В – скорость роста, Г – плотность сгустка. НЗ – незачимые различия, * - значимые различия по тесту Манн-Уитни $p < 0,05$. Представление данных: центр ящика – медиана, края ящика – межквартильный размах, края усов – 5 и 95 процентиля, точки – отдельные значения

В динамике не отмечается значимых различий в показателях (рисунок 10), кроме снижения начальной скорости на 14й день.

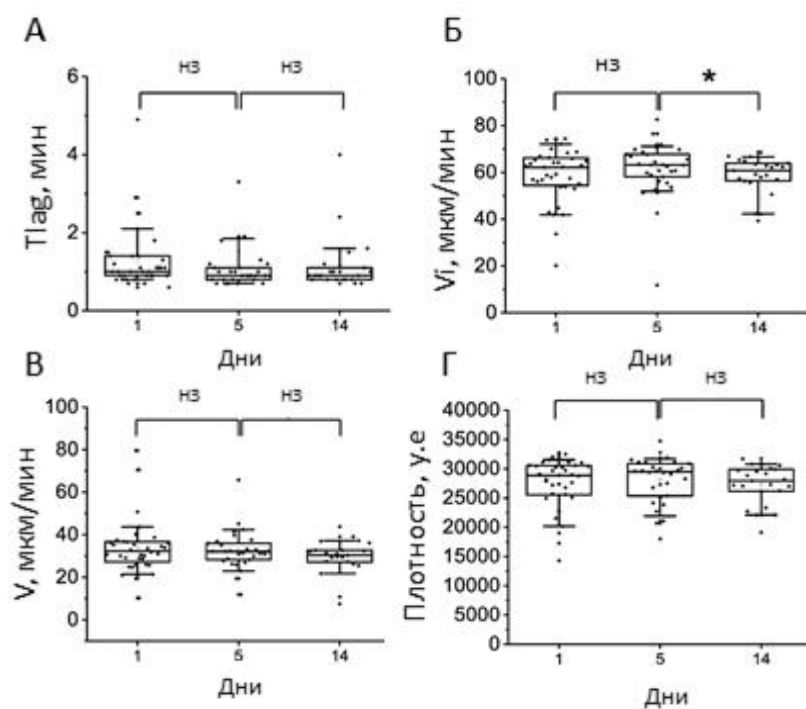


Рисунок 10 - Показатели тромбодинамики у больных ИЭ в трёх точках, n=37

Примечания: А – график времени задержки роста; Б – начальная скорость, В – скорость роста, Г – плотность сгустка. НЗ – незначимые различия, * - значимые различия по тесту Манн-Уитни $p < 0,05$. Представление данных: центр ящика – медиана, края ящика – межквартильный размах, края усов – 5 и 95 процентиля, точки – отдельные значения

В таблице 28 представлены параметры тромбодинамики и их ассоциация с развитием ЭС. Статистически значимых клинико-лабораторных ассоциаций не получено.

Таблица 28 - Значение параметров тромбодинамики и их ассоциация с развитием эмболических событий при ИЭ (n=37)

Показатель	ИЭ с ЭС (13)	ИЭ без ЭС (24)	P
Tlag, мин	1,0 (0,7-1,4)	1,1 (0,7-4,9)	>0,05
Vi, мкм/мин	57,4 (20,2-72,1)	63,9 (33,7-74,4)	>0,05
V, мкм/мин	30,6 (10,3-50,8)	34,3 (19,4-79,6)	>0,05
CS, мкм	1167 (462-1513)	1327 (814-1545)	>0,05
D, y.e.	29703 (17268-32482)	27503 (14270-32759)	>0,05
Tsp, n(%)	3 (23%)	4 (18%)	>0,05

Примечания: данные представлены как медиана (IQR); Tlag – время задержки роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; V – скорость роста сгустка; CS – размер сгустка; D – размер сгустка; Tsp – время образования спонтанных сгустков.

3.3.2 ИЗУЧЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

На рисунке 11 представлены показатели исследования функциональной активности тромбоцитов у пациентов ИЭ. В группе больных ИЭ отмечается увеличение показателей прямого светорассеивания в активном состоянии, снижение бокового светорассеивания в покое и в активном состоянии, Экспрессия CD42b в активном состоянии была выше у больных ИЭ, в то время как уровень экспрессии CD61p был выше в состоянии покоя. Экспрессия PAC1 была ниже у больных ИЭ в сравнении с группой контроля, также как и экспрессия аннексина V (связь с фосфатидилсеринном) в активном состоянии. Доля обратного захвата мепакрина неактивных тромбоцитов была ниже в группе пациентов ИЭ, что приводит к снижению доли выброса плотных гранул.

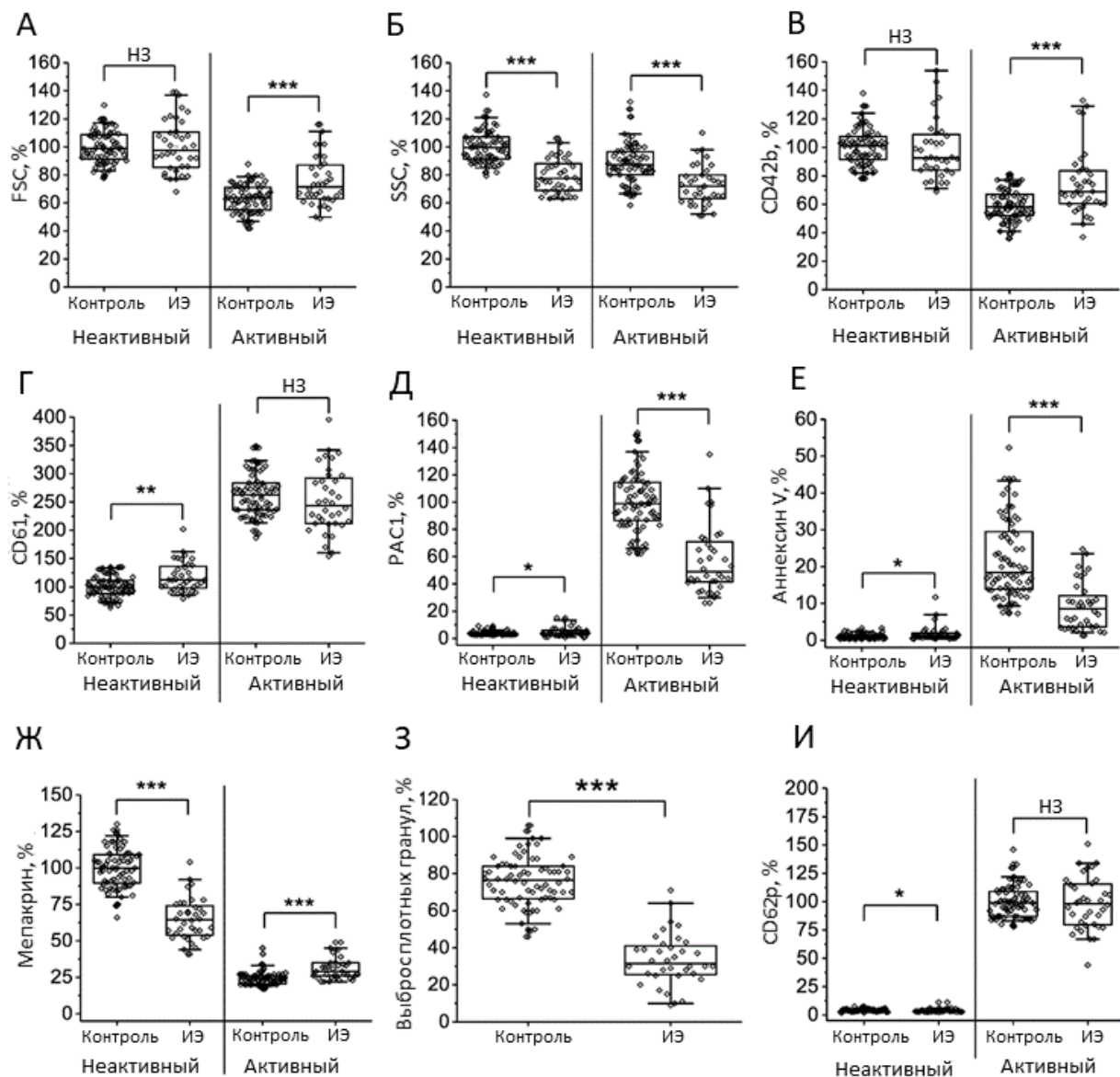


Рисунок 11 - Функциональная активность тромбоцитов у пациентов ИЭ, n=37

Примечания: А – прямое светорассеивание; Б – боковое светорассеивание; В – CD24b; Г – CD61; Д – PAC1; Е – аннексин V; Ж – мепакрин; З – выброс плотных гранул; И – CD62p. Различия рассчитаны по методу Манна-Уитни где * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, H3 – незначимые отличия. Представление данных: центр ящика – медиана, края ящика – межквартильный размах, края усов – 5 и 95 процентиля, точки – отдельные значения

В динамике показателей значимых различий не отмечается, кроме увеличения доли выброса плотных гранул на 14 день (рисунок 12).

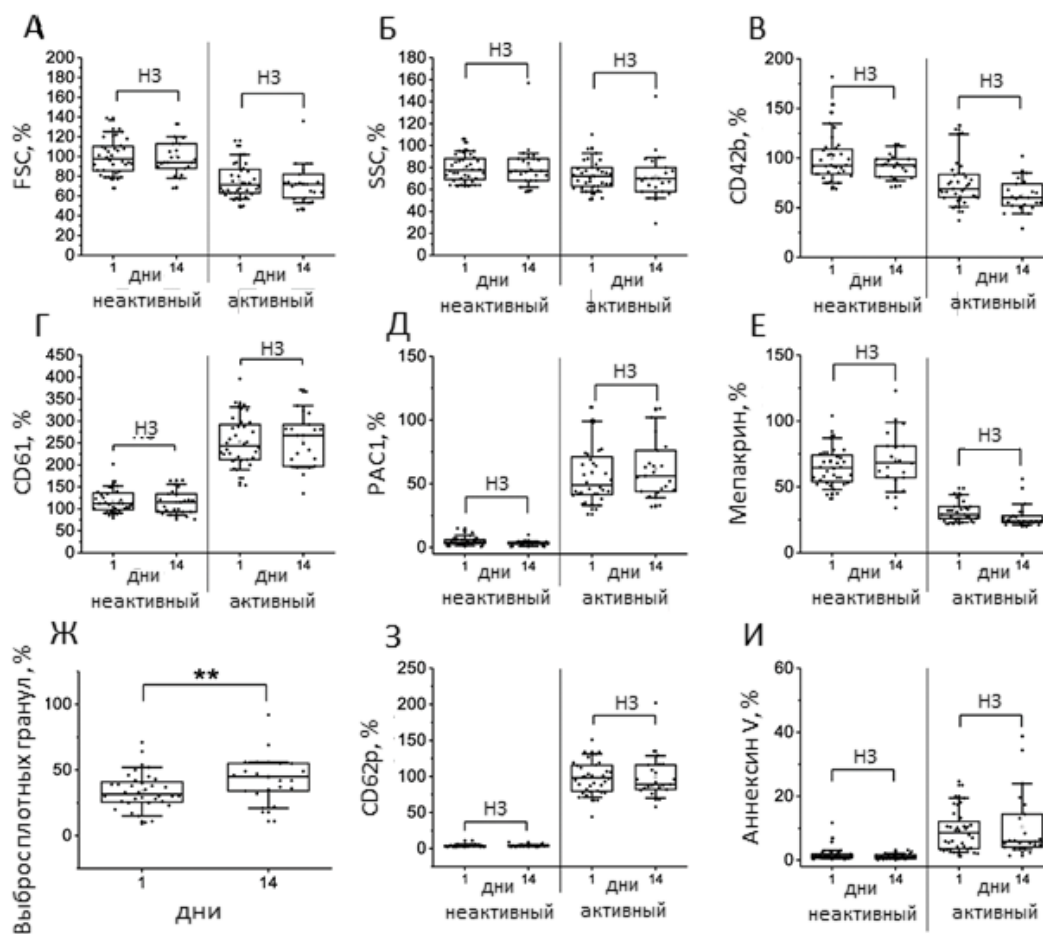


Рисунок 12 - Динамика показателей функциональной активности тромбоцитов у пациентов ИЭ, n=37

Примечания: А – прямое светорассеивание; Б – боковое светорассеивание; В – CD24b; Г – CD61; Д – PAC1; Е – мепакрин; Ж – выброс плотных гранул; З – CD62p; И – мепакрин. Различия рассчитаны по методу Манна-Уитни где * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, НЗ – незначимые отличия. Представление данных: центр ящика – медиана, края ящика – межквартильный размах, края усов – 5 и 95 процентиля, точки – отдельные значения

В таблице 29 представлены параметры ФАТ и их ассоциация с развитием ЭС. Статистически значимых клиничко-лабораторных ассоциаций не получено.

Таблица 29 - Значение параметров ФАТ и их ассоциация с развитием эмболических событий при ИЭ (n=37)

Показатель	ИЭ с ЭС (13)	ИЭ без ЭС (24)	P
Прямое светорассеивание неакт %	106 (77-139)	99 (68-137)	>0,05
Прямое светорассеивание акт %	73 (58-116)	73 (49-102)	>0,05
Боковое светорассеивание неакт %	78 (63-106)	75 (64-103)	>0,05
Боковое светорассеивание акт %	72 (58-110)	10 (51-97)	>0,05
CD42b неакт %	98 (69-135)	91 (71-182)	>0,05
CD42b акт %	72 (46-129)	67 (37-133)	>0,05
CD61 неакт %	113 (79-162)	112 (88-202)	>0,05
CD61 акт %	259 (160-337)	235 (154-396)	>0,05
PAC1 неакт %	4 (1-12)	4 (1-15)	>0,05
PAC1 акт %	51 (30-100)	44 (26-135)	>0,05
Захват мепакрина неакт %	59 (51-104)	65 (41-89)	>0,05
Захват мепакрина акт %	32 (22-45)	29 (22-44)	>0,05
Выброс плотных гранул release %	28 (9-71)	35 (11-64)	>0,05
CD62p неакт %	4 (3-11)	3 (2-6)	>0,05
CD62p акт %	88 (67-134)	101 (44-151)	>0,05
Аннексин V неакт %	1,0 (0,3-11,7)	1,3 (0,4-6,9)	>0,05
Аннексин V акт %	9,4 (2,1-23,5)	6 (1,3-24,7)	>0,05

Примечание: данные представлены как медиана (IQR)

3.3.3 ИЗУЧЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Результаты исследования тромбоэластограммы представлены на рисунке 13. Отмечается повышение максимальной амплитуды сгустка.

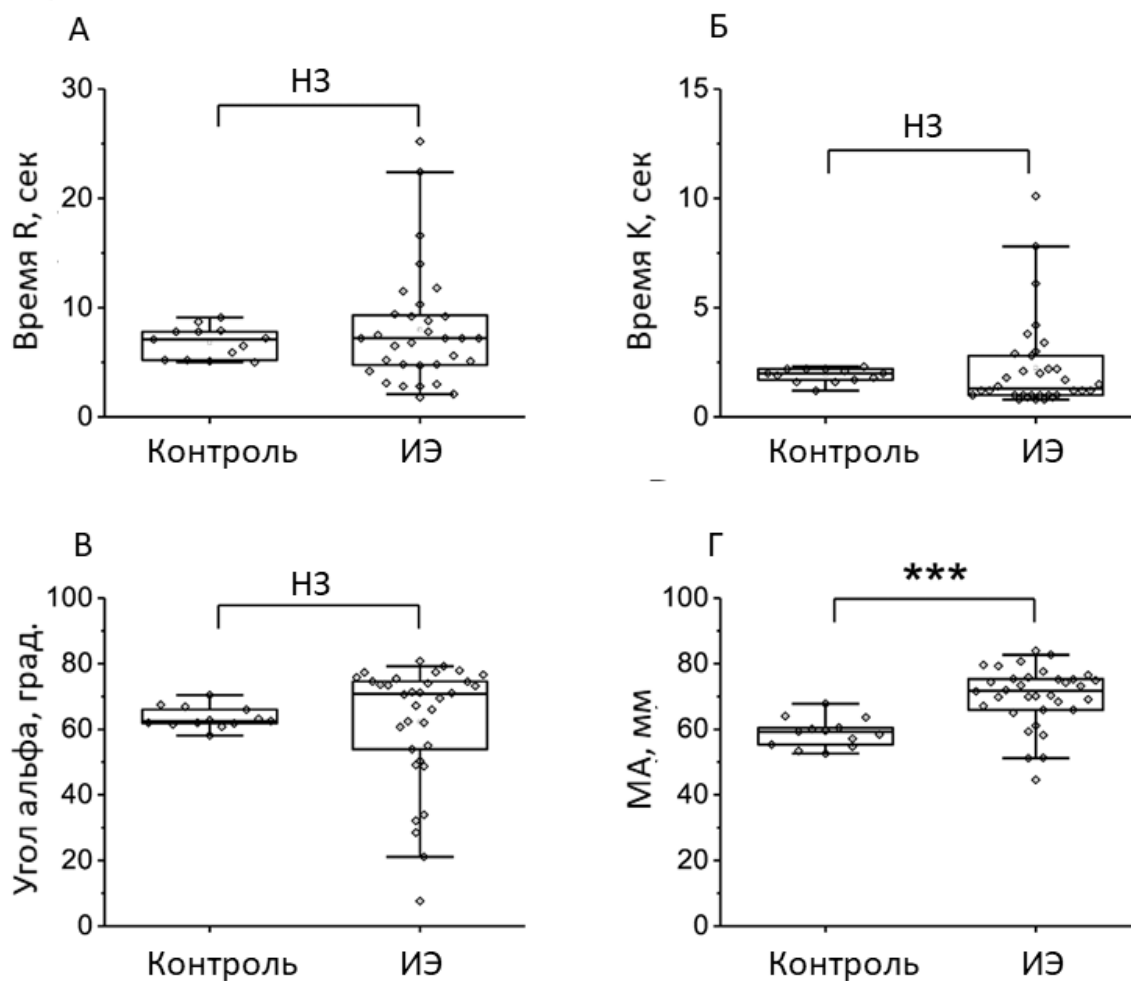


Рисунок 13 - Показатели тромбозластограммы у больных ИЭ, n=37

Примечания А – время R; Б – время K; В – угол альфа; Г – максимальная амплитуда. Различия рассчитаны по методу Манна-Уитни где * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, НЗ – незначимые отличия. Представление данных: центр ящика – медиана, края ящика – межквартильный размах, края усов – 5 и 95 процентиля, точки – отдельные значения

В динамике показателей тромбозластограммы отмечается увеличение времени R на 14 день (рисунок 14).

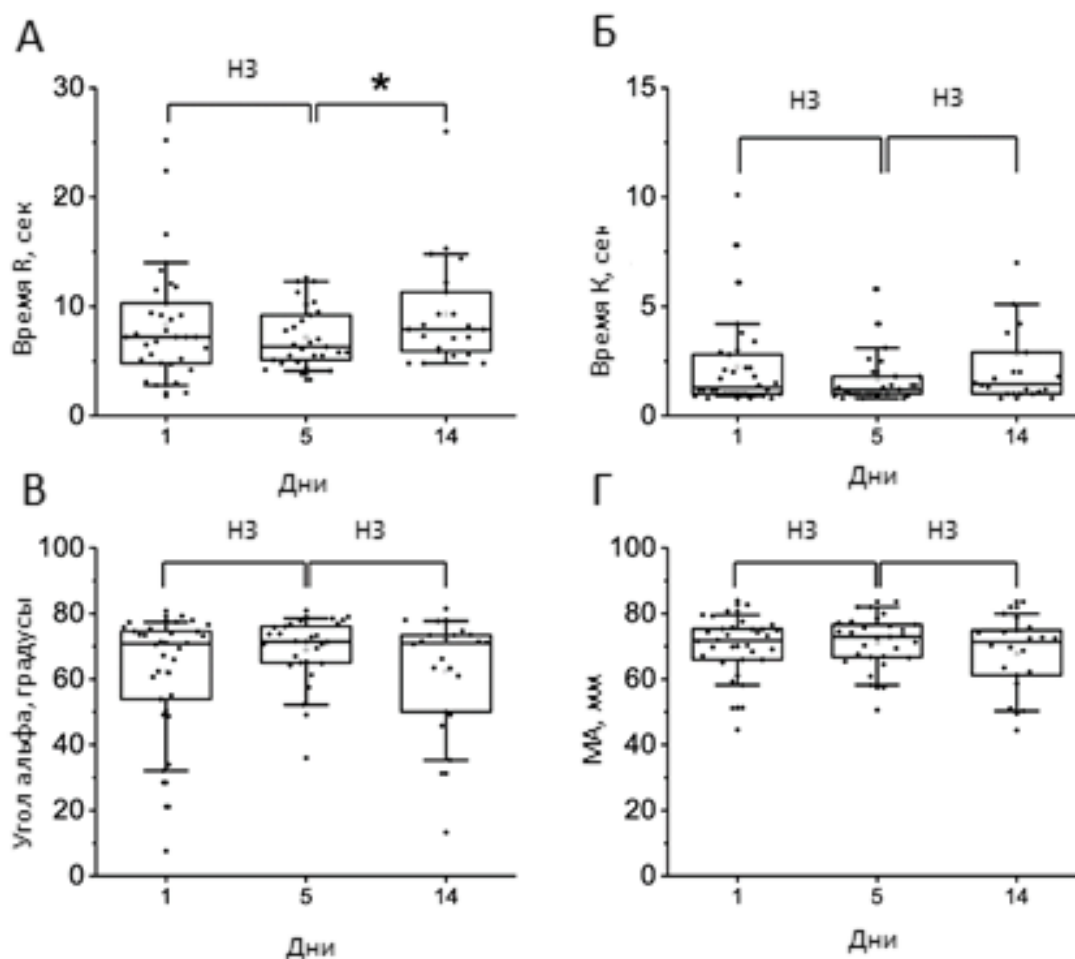


Рисунок 14 - Динамика показателей тромбоэластограммы у больных ИЭ, n=37

Примечания. А – время R; Б – время К; В – угол альфа; Г – максимальная амплитуда. Различия рассчитаны по методу Манна-Уитни где * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, НЗ – незначимые отличия. Представление данных: центр ящика – медиана, края ящика – межквартильный размах, края усов – 5 и 95 процентиля, точки – отдельные значения

В таблице 30 представлены параметры тромбоэластограммы и их ассоциация с развитием ЭС. Статистически значимых клиничко-лабораторных ассоциаций не получено.

Таблица 30 - Значение параметров тромбоэластограммы и их ассоциация с развитием эмболических событий при ИЭ (n=37)

Показатель	ИЭ с ЭС (13)	ИЭ без ЭС (24)	p
R, сек	7,2 (2,8-25,2)	7,2 (1,8-22,4)	>0,05
K, сек	1,4 (0,8-7,8)	1,2 (0,8-10,1)	>0,05
A, град	60,7 (7,6-80,8)	71,3 (21,1-77,9)	>0,05
МА, мм	74,9 (59,3-83,9)	69,9 (44,6-80,7)	>0,05

Примечания: данные представлены как медиана (IQR); R – время до начала образования сгустка; К – время роста сгустка; А – угол альфа; МА – максимальная амплитуда

3.3.4 ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ЭМБОЛИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ

В таблице 31 представлены данные генетического исследования семи генов гемостаза. Не было выявлено статистически значимого различия между группами пациентов для всех исследуемых генов.

Таблица 31 - Ассоциация SNP генов свертывающей системы крови с ЭС у пациентов с ИЭ (n=81)

Модель	Генотип	ИЭ без ЭС, n=49(60,5%)	ИЭ с ЭС n=32 (39,5 %)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
ITGB3 - C1565T - rs5918						
КД	T/T	33 (68,8%)	20 (71,4%)	1,00	0,63	105,1
	T/C	14 (29,2%)	8 (28,6%)	0,94 (0,34-2,64)		
	C/C	1 (2,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
Д	T/T	33 (68,8%)	20 (71,4%)	1,00	0,81	104
	T/C-C/C	15 (31,2%)	8 (28,6%)	0,88 (0,32-2,45)		
Р	T/T-T/C	47 (97,9%)	28 (100%)	1,00	0,34	103,1
	C/C	1 (2,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
СД	T/T-C/C	34 (70,8%)	20 (71,4%)	1,00	0,96	104
	T/C	14 (29,2%)	8 (28,6%)	0,97 (0,35-2,72)		
Л-А	---	---	---	0,82 (0,31-2,15)	0,68	103,9
ITGA2 - C807T - rs1126643						
КД	C/C	17 (34,7%)	9 (31%)	1,00	0,84	108,6
	C/T	22 (44,9%)	15 (51,7%)	1,29 (0,45-3,65)		
	T/T	10 (20,4%)	5 (17,2%)	0,94 (0,25-3,62)		
Д	C/C	17 (34,7%)	9 (31%)	1,00	0,74	106,8
	C/T-T/T	32 (65,3%)	20 (69%)	1,18 (0,44-3,15)		

P	C/C-C/T	39 (79,6%)	24 (82,8%)	1,00	0,73	106,8
	T/T	10 (20,4%)	5 (17,2%)	0,81 (0,25-2,67)		
CD	C/C-T/T	27 (55,1%)	14 (48,3%)	1,00	0,56	106,6
	C/T	22 (44,9%)	15 (51,7%)	1,31 (0,52-3,30)		
Л-А	---	---	---	1,01 (0,53-1,93)	0,98	106,9
GP1ba - C807T - rs6065						
КД	C/C	37 (75,5%)	26 (83,9%)	1,00	0,18	109,4
	C/T	12 (24,5%)	4 (12,9%)	0,47 (0,14-1,64)		
	T/T	0 (0%)	1 (3,2%)	NA (0,00-NA)		
Д	C/C	37 (75,5%)	26 (83,9%)	1,00	0,37	110
	C/T-T/T	12 (24,5%)	5 (16,1%)	0,59 (0,19-1,89)		
P	C/C-C/T	49 (100%)	30 (96,8%)	1,00	0,17	108,9
	T/T	0 (0%)	1 (3,2%)	NA (0,00-NA)		
CD	C/C-T/T	37 (75,5%)	27 (87,1%)	1,00	0,2	109,1
	C/T	12 (24,5%)	4 (12,9%)	0,46 (0,13-1,57)		
Л-А	---	---	---	0,77 (0,27-2,17)	0,61	110,6
GPVI - T13254C - rs1613662						
КД	T/T	37 (75,5%)	24 (75%)	1,00	0,95	114,6
	T/C	11 (22,4%)	7 (21,9%)	0,98 (0,33-2,88)		
	C/C	1 (2%)	1 (3,1%)	1,54 (0,09-25,84)		
Д	T/T	37 (75,5%)	24 (75%)	1,00	0,96	112,7
	T/C-C/C	12 (24,5%)	8 (25%)	1,03 (0,37-2,88)		
	T/T-T/C	48 (98%)	31 (96,9%)	1,00	0,76	112,6

Р	C/C	1 (2%)	1 (3,1%)	1,55 (0,09-25,68)		
СД	T/T-C/C	38 (77,5%)	25 (78,1%)	1,00	0,95	112,7
	T/C	11 (22,4%)	7 (21,9%)	0,97 (0,33-2,83)		
Л-А	---	---	---	1,07 (0,44-2,60)	0,89	112,7
FII - G20210A - <i>rs1799963</i>						
---	G/G	49 (100%)	29 (96,7%)	1,00	0,16	106,9
	G/A	0 (0%)	1 (3,3%)	NA (0,00-NA)		
FV - G1691A - <i>rs6025</i>						
---	G/G	43 (89,6%)	27 (90%)	1,00	0,95	107,9
	G/A	5 (10,4%)	3 (10%)	0,96 (0,21-4,33)		
FXIII - V34L - <i>rs5985</i>						
КД	G/G	28 (58,3%)	15 (46,9%)	1,00	0,26	111
	G/T	16 (33,3%)	16 (50%)	1,87 (0,73-4,75)		
	T/T	4 (8,3%)	1 (3,1%)	0,47 (0,05-4,56)		
Д	G/G	28 (58,3%)	15 (46,9%)	1,00	0,31	110,7
	G/T-T/T	20 (41,7%)	17 (53,1%)	1,59 (0,64-3,91)		
Р	G/G-G/T	44 (91,7%)	31 (96,9%)	1,00	0,32	110,7
	T/T	4 (8,3%)	1 (3,1%)	0,35 (0,04-3,33)		
СД	G/G-T/T	32 (66,7%)	16 (50%)	1,00	0,14	109,5
Л-А	---	---	---	1,18 (0,57-2,45)	0,66	111,5

Примечания: обозначение моделей наследования: ИКА – информационный критерий Акаике, КД — кодоминантная, Д — доминантная, Р — рецессивная, СД — сверхдоминантная, Л-А — лог-аддитивная. NA — расчет невозможен.

3.4 ОЦЕНКА ЭМБОЛИЧЕСКОГО РИСКА В ПОПУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМЕЮЩИХСЯ КАЛЬКУЛЯТОРОВ РИСКА

Апробация калькуляторов риска проводилась на общей группе больных. Для оценки диагностической точности французского калькулятора были включены все 259 больных, для итальянского были отобраны случаи левостороннего ИЭ (n=169). Также проводилось сравнение калькуляторов риска на популяции левостороннего ИЭ.

Для французского калькулятора риска при отрезном значении высокого риска более или равно 7% вероятности развития новых ЭС за 28 дней от поступления чувствительность составила 70,15%, специфичность 49,74%.

Для итальянского калькулятора при отрезном значении более или равному 1 баллу чувствительность составила 66,67%, специфичность 56,91%.

Результаты по сравнению двух калькуляторов риска представлены на рисунке 15. Площадь под кривой ROC для французского калькулятора составила 0,65 (95% ДИ 0,55-0,75). Площадь под кривой для итальянского калькулятора составила 0,6366 (95% ДИ 0,55-0,72). Такие данные говорят о средней диагностической ценности данных моделей и об отсутствии статистически значимых различий между ними.

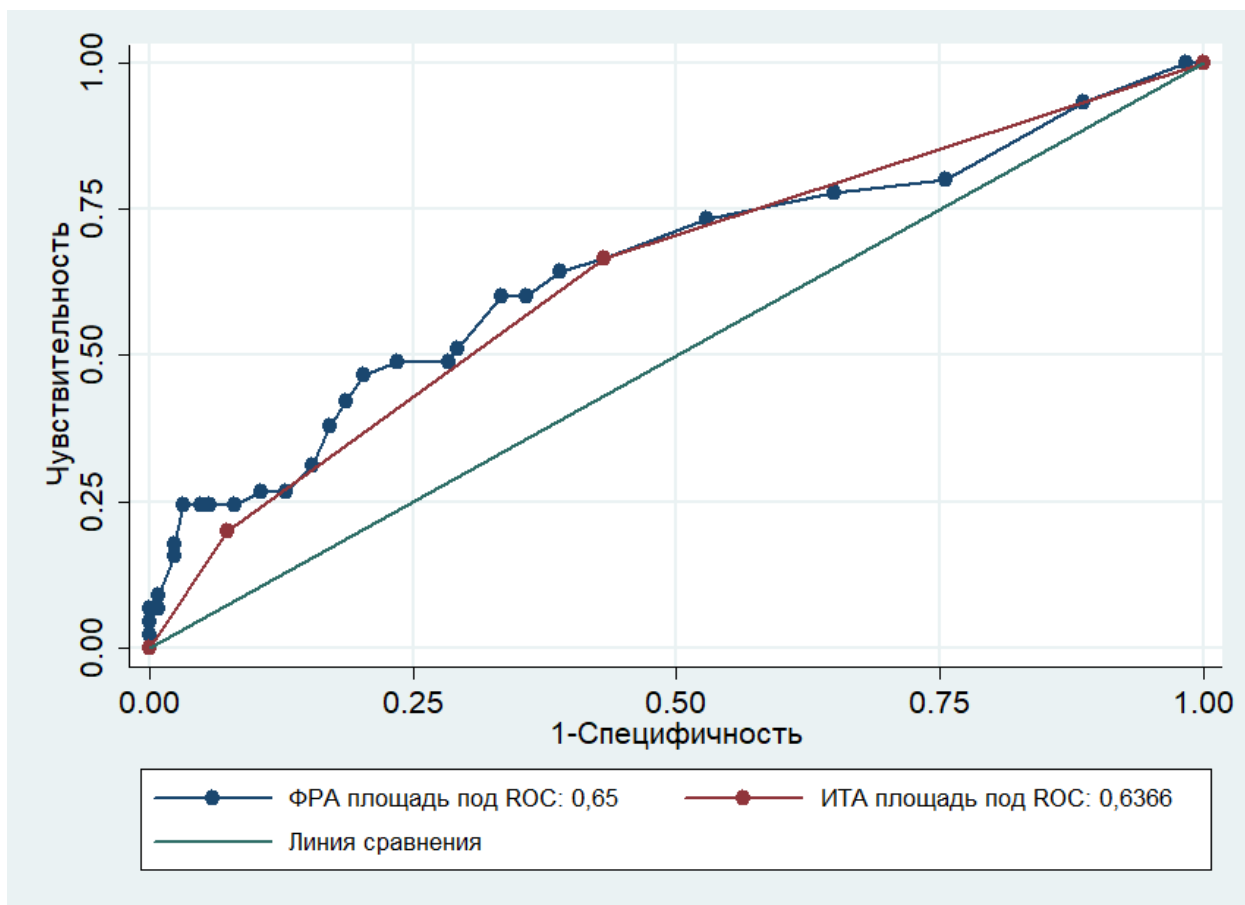


Рисунок 15 - Сравнение калькуляторов эмболического риска на популяции больных левосторонним ИЭ ГКБ им В.В. Виноградова (n=169)

3.5 ИЗУЧЕНИЕ ИСХОДОВ, АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И РОЛЬ ЭМБОЛИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ В МОДЕЛИРОВАНИИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Изучены осложнения и исходы ИЭ. У пациентов, перенесших эмболические события, достоверно чаще персистировала лихорадка (более 7 дней на фоне антибиотикотерапии) и инфекция (положительные посевы крови через 48 часов после начала антибиотикотерапии). У больных ИЭ с ЭС чаще диагностировались кровотечения. Смертность в стационаре была также выше у больных с ЭС. Остальные данные по осложнениям и исходам представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Осложнения и исходы пациентов с ИЭ с ЭС и без ЭС

Показатель	Все пациенты (n=259)	ИЭ с ЭС n=128,	ИЭ без ЭС, n=131	p
Сердечная недостаточность	66 (25,48)	33 (25,78)	33 (25,19)	0,967
Кардиогенный шок, n (%)	7 (2,7)	3 (2,34)	4 (3,05)	0,987
Персистирующая инфекция (положительные посевы крови через 48 часов после начала АБТ), n (%)	29 (11,2)	22 (17,19)	7 (5,35)	0,003
Персистирующая лихорадка (>7 дней на фоне АБТ), n (%)	66 (25,48)	46 (35,94)	20 (15,27)	0,001
Локально неконтролируемая инфекция (внутрисердечные осложнения), n (%)	39 (15,06)	22 (17,19)	17 (12,98)	0,387
Септический шок, n (%)	18 (6,95)	4 (3,13)	14 10,69	0,256
Кровотечения (в том числе и ЖКТ), n (%)	31 (11,97)	26 (20,31)	5 (3,82)	0
Антибиотик-ассоциированная диарея, n (%)	18 (6,95)	8 (6,25)	10 (7,63)	0,808
Смерть в стационаре, n (%)	83 (32,05)	51 (39,84)	32 (24,42)	0,011
Смерть в течение года после выписки, n (%)	23 (8,88)	13 (10,16)	10 (7,63)	0,664

Примечания: АБТ – антибиотикотерапия, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Всего за время госпитализации умерло 83 пациента (32%). Среди больных, умерших в стационаре, у 19 (20%) причина смерти была связана с эмболическими событиями (Ишемический инсульт, ТЭЛА, ИМ, периферические эмболии). Наибольший вклад в структуру летальности вносят смерти от септического шока (38%). Структура летальности представлена на рисунке 16.

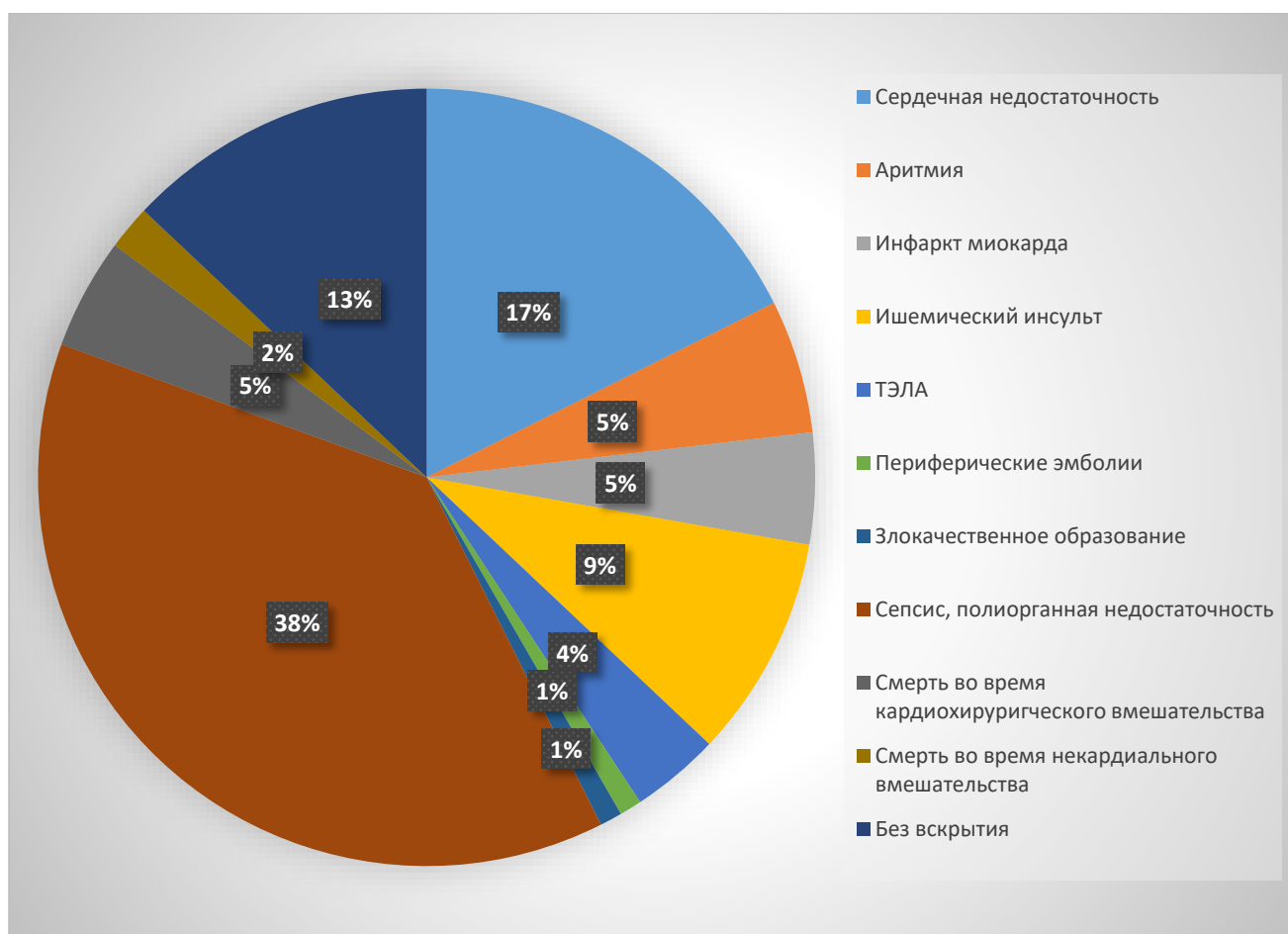


Рисунок 16 - Структура причин внутрибольничной летальности у пациентов с ИЭ n=83

Значимость факторов риска летальности оценивалась с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 33). Установлено, что предикторами худшей выживаемости стали: эмболические события, ИБС и ХБП в анамнезе, а также инфицирование *MRSA* и *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 33 - Независимые предикторы летальности при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Эмболические события	1,858	[1,14-3,04]	0,013
ИБС	1,899	[1,16-3,11]	0,011
ХБП	2,009	[1,23-3,28]	0,005
Инфекция <i>MRSA</i>	2,568	[1,17-5,62]	0,018
Инфекция <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,158	[1,19-3,93]	0,012

При анализе выживаемости по методу Каплана-Майера установлено, что кумулятивная выживаемость была выше в группе оперированных больных по сравнению с группой консервативной терапии, различий в группах получавших и не получавших антитромботическую терапию не было (рисунок 17).

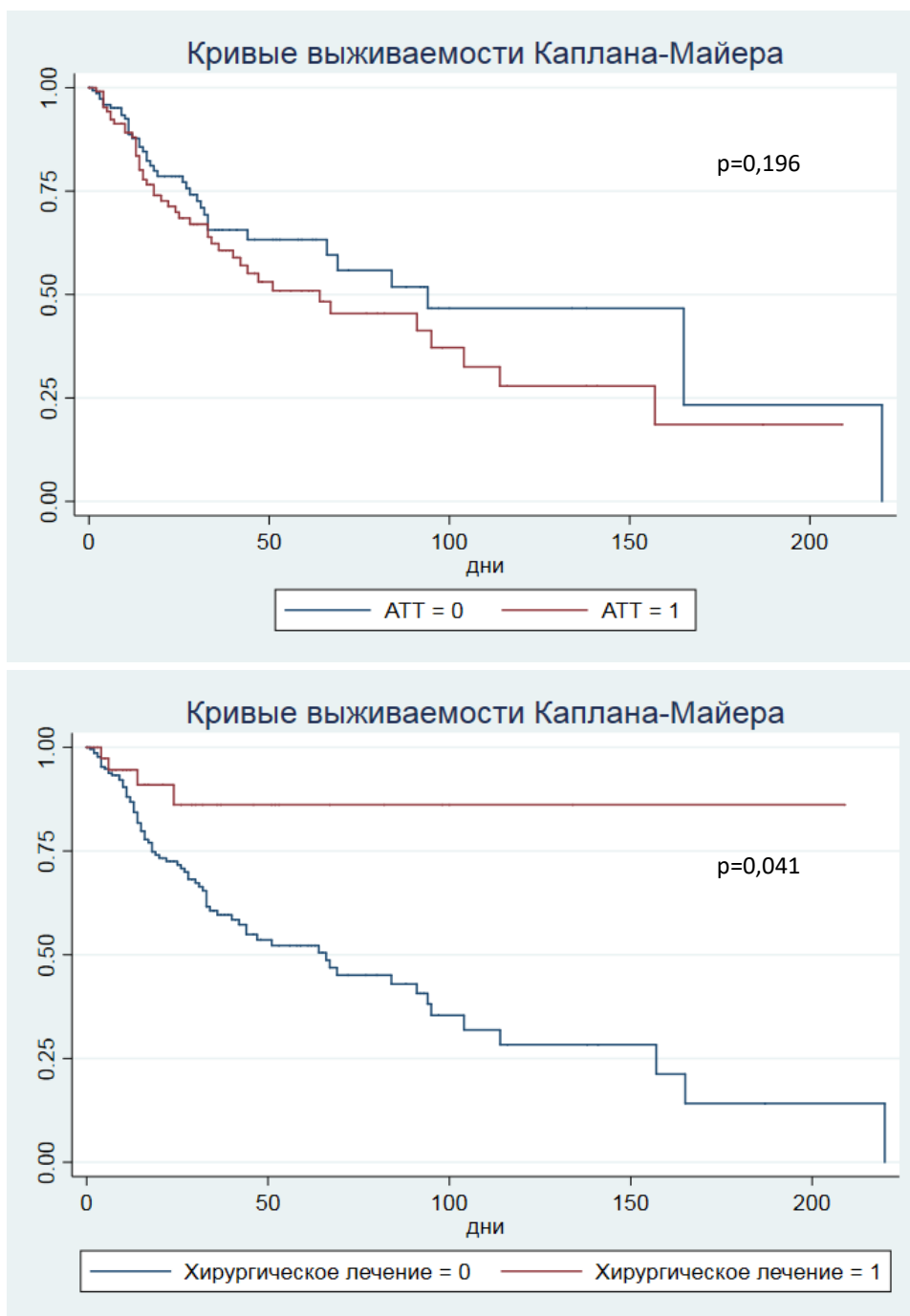


Рисунок 17 - Кривые выживаемости в группе получающих и не получающих АТТ (сверху) и в группе оперированных и неоперированных пациентов с ИЭ (снизу)

Примечания: АТТ- антитромботическая терапия

Значимость факторов риска эмболий в стационаре оценивалась с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 34). Установлено, что предикторами худшей выживаемости без эмболий в стационаре стали: эмболические события на момент поступления, инфицирование *MRSA*, ОПП и поражение правых отделов сердца.

Таблица 34 - Независимые предикторы эмболий в стационаре при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Эмболические события при поступлении	5,521	[3,027-10,07]	<0,001
Инфекция <i>MRSA</i>	2,507	[1,172-5,365]	0,018
ОПП	2,082	[1,101-3,937]	0,024
Правосторонний ИЭ	1,334	[1,064-1,672]	0,012

При анализе выживаемости без эмболий по методу Каплана-Майера не было установлено значимых различий в группах получавших антитромботическую терапию и не получавших, а также среди оперированных и неоперированных пациентов (рисунок 18).

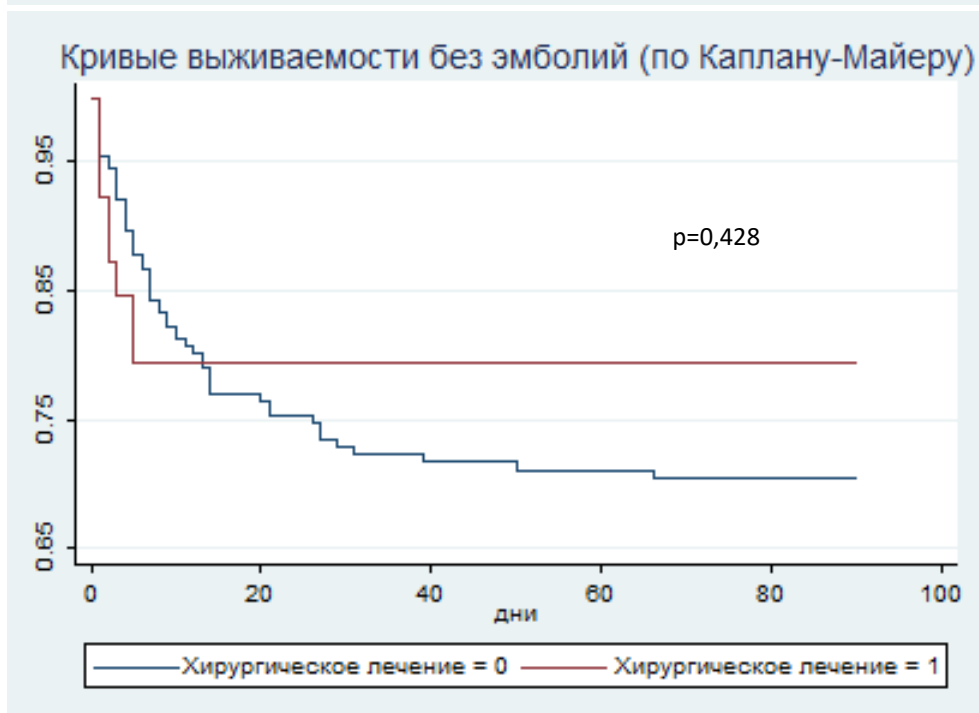
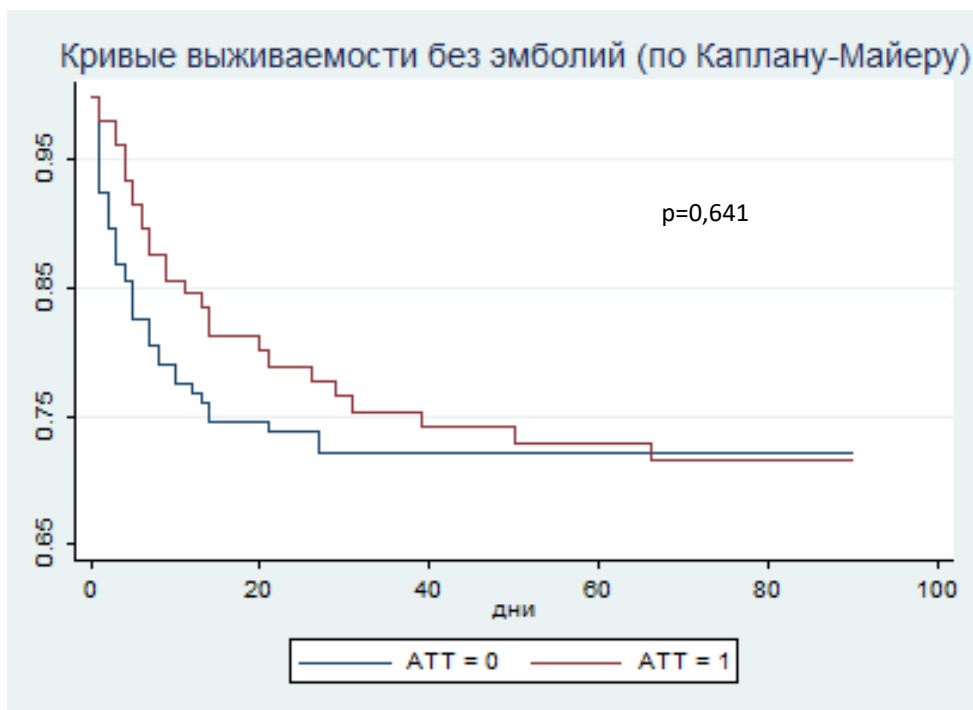


Рисунок 18 - Кривые выживаемости без эмболий в группе получающих и не получающих АТТ (сверху) и в группе оперированных и неоперированных пациентов с ИЭ (снизу)

Примечания: АТТ- антитромботическая терапия

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В диссертационной работе исследованы нарушения гемостаза у пациентов с ИЭ, госпитализированных в городской скорпомощной стационар г. Москвы, изучены предикторы и прогностическое значение эмболических событий. Оценена прогностическая ценность французского и итальянского калькуляторов эмболического риска на популяции больных с ИЭ, госпитализированных в скорпомощной стационар г. Москвы. Изучена роль методов тромбозластограммы, тромбодинамики, определения функциональной активности тромбоцитов у больных ИЭ. Оценена взаимосвязь полиморфизмов 7 генов белков свертывающей системы крови с риском эмболических событий. Проведен анализ выживаемости пациентов, определены факторы риска развития эмболических событий после начала антимикробной терапии.

У большинства пациентов, включенных в исследование, были отмечены нарушения гемостаза по данным рутинных тестов коагулограммы. У большинства пациентов отмечены изменения по типу гиперкоагуляции – что соответствует данным мировой литературы [42, 82]. Однако никаких значимых ассоциаций с клиническими исходами не было выявлено.

Эмболические события – частые осложнения инфекционного эндокардита, распространённость которых составляет 15-50% [70, 79, 137, 161]. Среди пациентов, включенных в исследование, распространённость эмболических событий составила 49%, распространённость эмболических событий, диагностированных после начала антибиотикотерапии, составила 27%. Таким образом, полученные результаты согласуются с литературными данными. По данным литературы, наиболее частой локализацией эмболических событий является головной мозг – до 65% случаев [57, 71, 109, 138, 151]. В нашем исследовании чаще встречались эмболии в лёгкие (37%), на втором месте по распространённости были эмболии в головной мозг (24%). Такие различия с литературными данными могут быть связаны с большей долей правостороннего ИЭ в нашей группе больных. Так, например, в исследованиях Rizzi, Hubert, El Kadi

доля ИЭ правых отделов сердца составляла 2-7%, тогда как в нашей группе больных – 31,27% [79, 85, 138].

Причинами смерти в нашем исследовании стали эмболии в 20%. Больные умирали от ТЭЛА, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, периферических эмболий. Также обращает на себя внимание большая доля больных, умерших от сепсиса (38%), что иногда является следствием септических эмболий. В регистре EURO-ENDO эмболии стали причиной смерти также в 20% случаев, в 76% случаев у умерших пациентов диагностировался сепсис [71]. У 20% процентов умерших пациентов были диагностированы эмболические события в исследовании Nunes и соавторов [117]. Таким образом, в нашем исследовании подтверждается роль эмболических событий в структуре летальности.

Учитывая большую долю эмболических событий в структуре летальности, важной задачей является прогнозирование риска развития эмболий. Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекционного эндокардита определяют длину вегетаций более 10 мм как фактор риска эмболических событий [66]. В исследовании испанского коллектива авторов показаны следующие клинические ассоциации с развитием ишемического инсульта: длина вегетаций более 30 мм, инфекция *S. aureus*, вовлечение митрального клапана и антикоагулянтная терапия [57]. В исследовании Hubert, ставшей основой французского калькулятора риска, следующие параметры показали свою значимость и были включены в финальную модель: возраст, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, эпизоды эмболий ранее, размер вегетации более 10 мм и инфекция *S. aureus* [79]. В итальянский калькулятор эмболического риска левостороннего ИЭ были включены инфекция *S. aureus* и размер вегетации более 13 мм [138]. В мета-анализе Yang была показана ассоциация развития эмболических событий с внутривенной наркоманией, инфекцией золотистым стафилококком, локализацией вегетации на митральном клапане и размером вегетаций более 10 мм [180]. Данные многофакторного анализа нашего исследования показали следующие независимые предикторы развития новых эмболических событий: эмболическое событие при поступлении,

ОНМК/ТИА в анамнезе, размер вегетации более 13 мм. Такие данные соответствуют литературным и не вызывают противоречий. В однофакторном анализе также были выявлены клинические ассоциации с ЭС инфекции *S. aureus*, *K. pneumoniae*, внутривенной наркомании. Инфицирование *K. pneumoniae* – показатель присоединения внутрибольничной инфекции, что ассоциировано с худшим прогнозом и исходами, такие больные тяжелее клинически. Обращает на себя внимание ассоциация больших уровней маркёров воспаления (лейкоцитоз и С-рб) с развитием эмболических событий, но вероятно, повышение воспалительных маркёров является следствием септических эмболий и прогрессированием системного воспалительного ответа, а не предиктором эмболий. Также в однофакторном анализе отмечена ассоциация приёма варфарина с меньшим риском эмболических событий, что можно объяснить антикоагулянтным эффектом, однако в многофакторном анализе значимой ассоциации не было выявлено.

В исследовании впервые исследованы методы тромбодинамики и оценки функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии у больных инфекционным эндокардитом. Ранее методы использовались на других популяциях больных: тромбодинамика – на онкогематологических и хирургических больных, проточная цитометрия – также на онкогематологических больных [88, 123, 165]. Параметры прямого светорассеивания (характеризующие размер тромбоцита) рассчитанные методом ФАТ не отличались у пациентов ИЭ и группы контроля до активации. Однако после активации у пациентов ИЭ этот параметр был выше. Гранулярность, посчитанная параметром бокового светорассеивания, была снижена и до, и после активации у пациентов ИЭ. Уровень экспрессии GPIb (параметр CD42b ФАТ) был выше в исследуемой группе после активации, тогда как уровень GPIIb/IIIa (CD61 в ФАТ) наоборот был выше в состоянии покоя у группы больных ИЭ. Экспрессия активного GPIIb/IIIa (рассчитанная оценкой PAC-1) была снижена у пациентов ИЭ в сравнении с группой контроля, также как и уровень экспрессии аннексина V. Доля обратного захвата мепакрина в неактивном состоянии была выше у пациентов ИЭ чем у группы

контроля, что в дальнейшем приводит к снижению степени выброса плотных гранул, которая рассчитывается как разница между активным и неактивным обратным захватом мепакрина. Таким образом, расчёт ФАТ методом проточной цитометрии показал признаки преактивации тромбоцитов, что впоследствии делает их рефрактерными к активации.

Параметры тромбоэластограммы не отличались в двух группах, кроме фибриноген-зависимого показателя максимальной амплитуды, которая была выше у пациентов ИЭ.

Параметры тромбодинамики были сдвинуты в сторону гиперкоагуляции. Время задержки роста сгустка не отличалось в двух группах, тогда как скоростные показатели (начальная и стационарная скорость роста) и плотность сгустка были выше в группе больных ИЭ.

При поступлении у пациентов ИЭ отмечены изменения характерные для гиперкоагуляции (повышение максимальной амплитуды ТЭГ, повышение скоростных показателей тромбодинамики и плотности сгустка). Оценка тромбоцитарного статуса показала снижение гранулярности и степени выброса плотных гранул в неактивном состоянии, преактивацию тромбоцитов через рецептор GP IIb/IIIa отмеченную как повышение показателя PAC-1 в покое, некоторые параметры были ниже после активации. Такая преактивация тромбоцитов – одно из объяснений гиперкоагуляции больных ИЭ и не прямое её подтверждение.

В динамике не было значимых лабораторных изменений кроме незначительной тенденции к нормализации гемостаза по показателям времени R в ТЭГ и начальной скорости в тромбодинамике. Значимых клинико-лабораторных ассоциаций не было выявлено кроме увеличения параметра времени R в ТЭГ и развитием эмболических событий.

Тем не менее в проспективной части исследования имеются серьёзные ограничения. Во-первых, небольшой размер выборки, что объясняется редкостью

заболевания. Во-вторых, большинство пациентов с эмболическими событиями имели их уже при поступлении, так что не всегда удавалось уловить момент, когда гиперкоагуляция приводила к росту вегетации или эмболизации. Так что оценка предсказательной мощности тестов была затруднена. В-третьих, гетерогенность выборки и принимаемой антитромботической терапии. В-четвёртых - в дизайне исследования забор образцов на анализы был в жёсткие временные точки, что не всегда осуществимо в рутинной клинической практике.

Генетическое исследование не показало статистически значимых ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами 7 генов белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII) с развитием эмболических событий. Данные по FII и FV согласуются с исследованием итальянского коллектива авторов, которое показало отсутствие связи наличия мутаций в FII и FV с размером вегетаций, предрасположенностью к ИЭ и частотой эмболических осложнений [44]. Отечественный коллектив авторов во главе с Дёминым А.А. показали связь сочетаний мутаций в 13 генах гемостаза (фибриноген, протромбин, фактора V, ингибитор активатора плазминогена I типа, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионинсинтетаза, метионинсинтаза-редуктазы, гликопротеина IIb/IIIa гликопротеин Ia, метилентетрагидрофолатдегидрогеназа, коагуляционного фактор VII, цистатион- β -синтаза и фактор FXII) с развитием тромбоэмболических событий у пациентов с эндокардитом [11]. Отличием от нашего исследования было наличие в исследуемой группе пациентов с небактериальным тромботическим эндокардитом, и меньший размер группы (25 против 81). В случае истинного инфекционного эндокардита данных подтверждающих связь мутаций в генах белков системы гемостаза нет. Таким образом гипотеза о врожденной предрасположенности к эмболическим событиям в нашем исследовании не подтвердилась, и факторы риска эмболий имели приобретенный характер.

Калькуляторы эмболического риска показали среднюю диагностическую точность на популяции больных ИЭ, госпитализированных в скорпомощной

стационар г. Москвы. Для французского калькулятора риска при отрезном значении высокого риска более или равно 7% чувствительность составила 70,15%, специфичность 49,74%. Для итальянского калькулятора при отрезном значении более или равному 1 баллу чувствительность составила 66,67%, специфичность 56,91%. Площадь под кривой ROC для французского калькулятора составила 0,65 (95% ДИ 0,55-0,75). Площадь под кривой для итальянского калькулятора составила 0,6366 (95% ДИ 0,55-0,72). Для сравнения, в исследовании Takahashi авторы исследовали точность французского калькулятора и взяли отрезное значение риска 8%, чувствительность составила 53%, специфичность 87%, площадь под кривой ROC 0,75 – таким образом, показав лучше диагностические свойства [155]. Однако в этом исследовании калькулятор апробировался на популяции многопрофильной больницы не из первичного звена. Остальные исследования калькуляторов риска также проводились на популяции больных третичных центров [18, 29, 50]. Таким образом, различия в диагностической точности калькуляторов могут быть объяснены разностью популяций. Уникальность наших данных заключается в том, что впервые калькуляторы эмболического риска были апробированы в скорпомощном центре на популяции больных г. Москвы.

В исследовании впервые были изучены факторы, ассоциированные с худшей выживаемостью без эмболий. Независимыми предикторами худшей выживаемости без эмболий были (в порядке уменьшения значимости): наличие эмболических событий при поступлении, инфекция *MRSA*, развитие ОПП и ИЭ правых отделов сердца. Анализ кривых Каплана-Майера не показал положительных эффектов антитромботической терапии и хирургического лечения на риск развития новых ЭС, что немного расходится с действующими рекомендациями по ведению больных с ИЭ, по которым хирургическое лечение является фактором снижающим вероятность эмболий [66].

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с ИЭ имеются в 69,11%, чаще представленные эмболическими событиями (49,42%), реже – геморрагическими проявлениями (26,64%). Лабораторные изменения системы гемостаза встречаются более чем у половины пациентов с ИЭ, преимущественно по типу гиперкоагуляции, без достоверной ассоциации с клиническими проявлениями.

2. ИЭ, осложненный эмболическими событиями отличается достоверно большей летальностью с независимыми предикторами повторных эмболических событий: ОНМК/ТИА в анамнезе, эмболические события при поступлении, размер вегетации более 13 мм.

3. У пациентов с ИЭ показана сопоставимая чувствительность и специфичность двух калькуляторов эмболического риска (французский и итальянский) с одинаковой средней диагностической эффективностью ($AUC < 0,7$).

4. Пациенты с ИЭ характеризовались склонностью к гиперкоагуляции и преактивации тромбоцитов по данным тестов тромбодинамики, функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии, тромбоэластограммы без достоверной связи с риском развития эмболических событий.

5. У пациентов с ИЭ, не выявлено достоверной связи эмболических событий с наличием полиморфизмов (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs5985) 7 генов белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с инфекционным эндокардитом рекомендуется оценивать риск развития новых эмболических событий с учетом анамнеза внутривенной наркомании, наличия воспалительного синдрома, локализации и размеров вегетаций, этиологии ИЭ.

2. Пациентам с ИЭ при поступлении в стационар рекомендовано выделять предикторы риска эмболических событий (ОНМК/ТИА в анамнезе, эмболические события при поступлении, размер вегетации более 13 мм), для выявления пациентов с высоким риском летального исхода и своевременного перевода на хирургическое лечение.

3. У пациентов с инфекционным эндокардитом могут использоваться французский и итальянский калькуляторы эмболического риска для оценки вероятности развития новых эмболических событий в сочетании с дополнительными клинико-лабораторно-инструментальными параметрами, в связи с недостаточной точностью калькуляторов.

4. Для оценки состояния гемостаза могут быть использованы методы тромбодинамики, тромбоэластограммы, определения функциональной активности тромбоцитов, однако интерпретация результатов должна проводиться с осторожностью и в комплексе с клинико-лабораторно-инструментальными показателями системы гемостаза.

5. Оценка риска эмболических событий не должна включать данные генетического исследования полиморфизмов 7 генов (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs5985) белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	площадь под кривой (area under curve)
CoNS	коагулазонегативные <i>Staphylococcus aureus</i>
CD42b	кластер дифференциации 42b
CD61	кластер дифференциации 61
CD62p	кластер дифференциации 62p
FII	фактор II гемостаза (протромбин)
FV	фактор V гемостаза (проакцелерин)
FXIII	фактор XIII гемостаза (трансглутаминаза)
GP1b α	гликопротеин 1b-альфа
GP IIb/IIIa	гликопротеин IIb/IIIa
GPVI	гликопротеин VI
IQR	интерквартильных размах
ITG α 2	интегрин альфа-2
ITG β 3	интегрин бета-3
M	среднее значение
Me	медиана
MRSA	метициллин резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	метициллин чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>
NT-proBNP	NT-концевого фрагмента предшественника BNP
РААР	белок, ассоциированный с агрегацией тромбоцитов
PAC-1	активированный гликопротеин IIb/IIIa
PF1+2	фрагменты протромбина 1+2
PF4	тромбоцитарный фактор 4
PMPs	тромбоцитарные микробицидные белки
SD	стандартное отклонение
SNP	однонуклеотидные полиморфизмы
VCAM-1	молекула адгезии сосудистого эндотелия-1
vWF	фактор фон Виллебранда

β-TG	бета-тромбоглобулин
АД	артериальное давление
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВСУ	внутрисердечное устройство
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ИКА	информационный критерий Акаике
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМТ	индекс массы тела
ИМ	инфаркт миокарда
ИЭ	инфекционный эндокардит
кДа	килодальтон
КТ	компьютерная томография
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НФГ	нефракционированный гепарин
ПОАК	прямые оральные антикоагулянты
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	острое почечное повреждение
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	ревматоидный фактор
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации, рассчитана по формуле
СОЭ	скорость оседания эритроцитов

С-РБ	С-реактивный белок
ТАТ	комплекс тромбин-антитромбин III
ТИА	транзисторная ишемической атака
ТТ ЭХО-КГ	трансторакальная эхокардиография
ТЭГ	тромбоэластография
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФАТ	функциональная активность тромбоцитов
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ХБП	хроническая болезнь почек
ЧКВ	чрезкожное коронарное вмешательство
ЧП ЭХО-КГ	чрезпищеводная эхокардиография
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭС	эмболические события
ЭХО-КГ	эхокардиография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асатрян, Т.В. Наш опыт реконструктивных операций при активном инфекционном эндокардите митрального клапана / Т.В. Асатрян, П.Х. Паронян, И.И. Скопин, И.М. Цискаридзе // Бюллетень НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. – 2015. – Т. 16. – № 3. – С. 22.
2. Данилов, А.И. Инфекционный эндокардит: современное состояние, проблемы /А.И. Данилов, С.Н. Козлов, Е.А. Николина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 211–215.
3. Демьяненко, А.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоза (обзор литературы)/ А.В. Демьяненко, П.В. Чечулов, С.И. Капустин, В.В. Сорока // Российский биомедицинский журнал Medline. – 2013. – Т. 14. – № 4. – С. 819–844.
4. Котова, Е.О. Современный инфекционный эндокардит: клинические аспекты, кардиоренальные отношения, значение ПЦР в диагностике/ Е.О. Котова, А.С. Писарюк, Т.С. Гетия, В.Л. Филатов, К.Р. Сеферян, В.С. Моисеев// Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24. – № 2. – С. 47–53.
5. Мазуров, А.В. Физиология и патология тромбоцитов / А.В. Мазуров – Москва: Литтерра, 2001. – 231с
6. Мальцева, Н. В. 455а аллель гена FGB в дифференциальной диагностике острого инфекционного эндокардита и сепсиса / Н.В.Мальцева , Т.А.Лапутенко , А.Ш. Смирнова, Я.А. Горбатовский, В.В. Никифоров, И.В. Дадыка // Клиническая медицина. 2018. – Т. – 96. – № 4. – С. 321–327.
7. Мильто, А.С. Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Мильто Анна Сергеевна // - М., 1997. – 112 с.
8. Сироткина, О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.В. Сироткина // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – Т. 1. – № 4. – С. 69–76.
9. Струкова, С.М. Основы физиологии гемостаза /С.М. Струкова - Москва: Издательство МГУ, 2013. вып. 2. – 186 с.
10. Тазина, С. Я. Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите / С.Я. Тазина, Т.А. Федорова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, В.И. Бурцев, М.К. Рыбакова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 7. – С. 618–622.

11. Чапаева, Н.Н. Роль полиморфизмов генов системы гемостаза в диагностике тромбоемболических осложнений при небактериальном тромботическом эндокардите / Н. Н. Чапаева, Ю.С. Бахарева, Ю.В. Серяпина, А.Б. Терехова, А.А. Демин // Журнал химической информации и моделирования. – 2013. – Т. 53. – № 9. – С. 1689–1699.
12. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики / Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, М.В. Белова, Н.П. Савилов, // Клиницист. – 2020. – Т. 14. – № 1–2. – С. 82–90.
13. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями / Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, Н.А. Кашенцева, В. Мориц // Клиницист. – 2021. – Т. 15. – № 1–4. – С. 20–30.
14. Шевченко, Ю.Л. Даптомицин при инфекционном эндокардите: результаты многоцентрового исследования / Ю.Л. Шевченко, В.П.Тюрин, Л.В. Попов, В.Г. Гудымович, Е.П. Павликова, Н.Л. Баяндин, Т.А. Федорова, Н.И. Русанов, С.Я. Тазина // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 4. – С. 328–332.
15. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/>.
16. Abegaz, T. M. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis/ Tadesse Melaku Abegaz, Akshaya Srikanth Bhagavathula, Eyob Alemayehu Gebreyohannes, Alemayehu B Mekonnen, Tamrat Befekadu Abebe // BMC Cardiovasc. Disord. – 2017. – V. 17. – № 1. – P. 291.
17. Afshar-Kharghan, L. Platelet polymorphisms / L. Afshar-Kharghan, K.V. Vijayan, P.F. Bray // Platelets. – 2007. – V. 1. – № 1. – P. 281–307.
18. Aherrera, J.A.M. Prediction of symptomatic embolism in Filipinos with infective endocarditis using the embolic risk French calculator / Jaime Alfonso Aherrera M., Maria Teresa B. Abola, Maria Margarita O. Balabagno, Lauro L. Abrahan, Jose Magno Donato, Reganit Paul Ferdinand, Punzalan Felix Eduardo // Cardiol. Res. – 2016. – V. 7. – № 4. – P. 130–139.
19. Ameri, A. Expression of Tissue Factor Pathway Inhibitor by Cultured Endothelial Cells in Response to Inflammatory Mediators / A. Ameri, Kuppuswamy M.N., Basu S., Bajaj S.P.// Blood. – 1992. – V. 79. – № 12. – P. 3219–3226
20. Anavekar, N.S. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis / Nagesh S.Anavekar, Imad M. Tleyjeh, Zaur Mirzoyev, James M.Steckelberg, C. Haddad, Masud H. Khandaker, Walter R. Wilson, K. Chandrasekaran , Larry Baddour // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007. – V. 44. – № 9. – P. 1180–1186.

21. Anavekar, N.S. Modifiers of symptomatic embolic risk in infective endocarditis / Nandan S. Anavekar, Jason C. Schultz, De Sa Daniel D. Correa, Thomas Justin, Brian D. Lahr, Imad M. Tleyjeh, James M. Steckelberg, Walter R. Wilson, Larry M. Baddour // *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*. 2011. – V.86. – № 11. – P. 1068–74.

22. Andersen, L.V. Upper limb arterial thromboembolism: A systematic review on incidence, risk factors, and prognosis, including a meta-analysis of risk-modifying drugs / L.V. Andersen, G.Y.H. Lip, J.S. Lindholt, L. Frost // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – V.11. – № 5. – P. 836–844.

23. Bancsi, M.J. Stimulation of monocyte tissue factor expression in an in vitro model of bacterial endocarditis / M.J. Bancsi, J. Thompson, R.M. Bertina // *Infection and Immunity*. – 1994. – V. 62. – № 12. – P. 5669

24. Barış, V.Ö. D-Dimer is a Strong Predictor of in-hospital mortality in patients with Infective Endocarditis / V.Ö. Barış // *The Anatolian Journal of Cardiology*. – 2018. – № 20. – P. 124–133.

25. Bevilacqua, M.P. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells / Michael P. Bevilacqua, Jordan S. Pober, Gerard R. Majeau, Ramzi S. Cotran, Michael A. Gimbrone // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1984. – V. 160. – № 2. – P. 618.

26. Bojesen, S.E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa PLA2/PLA2homozygosity associated with risk of ischemic cardiovascular disease and myocardial infarction in young men / Stig E. Bojesen, Klaus Juul, Peter Schnohr, Anne Tybjærg-Hansen, Børge G Nordestgaard // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – V. 42. – № 4.

27. Buyukasýk, N.S. Increased Blood Coagulation and Platelet Activation in Patients with Infective Endocarditis and Embolic Events / N. Semnur Buyukasýk, Mehmet Ileri, Aysin Alper, Senen Kubilay, Ramazan Atak, Ismet Hisar, Ertan Yetkin, Hasan Turhan, Deniz Demirkan // *Clinical Cardiology*. – 2004. – V.27. – № 3. – P. 154–158.

28. Castelnovo, A.Di. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA1/PLA2 and coronary risk: a meta-analysis / A. Di Castelnovo, G. De Gaetano, M.B. Donati, L. Iacoviello // *Thromb Haemost*. 2001. – V. 4. – № 85. – P. 626–633.

29. Castineira-Busto, M. Predicting the Risk of Systemic Septic Embolism in Patients With Infective Endocarditis / Maria Castineira-Busto, Emad Abu-Assi, Martinez-Monzonis Amparo, Carlos Pena-Gil, Sergio Raposeiras-Roubin, Jose Ramon Gonzalez-Juanatey // *Rev Esp Cardiol*. – 2015. – V.68. – № 1. – P. 78–79.

30. Chan, E.L. Human coronary endothelial cell activation by endotoxin is characterized by NF-kappa B activation and TNF-alpha synthesis / E.L. Chan, S.B. Haudek, B.P. Giroir, J.T. Murphy // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2001. – V. 16. – № 5. – P.

349–354.

31. Chan, K.L. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis / Kwan Leung Chan, Jean G. Dumesnil, Bibiana Cujec, Anthony J. Sanfilippo, John Jue, Michele A. Turek, Trevor I. Robinson, David Moher // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2008. – V. 46. – № 1. – P. 37–41.

32. Chan, K. L. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis / Kwan Leung Chan Jean G. Dumesnil, Bibiana Cujec, Anthony J. Sanfilippo, John Jue, Michele A. Turek, Trevor I. Robinson, David Moher // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – V. 42. – № 5. – P. 775–780

33. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – V. 40. – № 5. – P. 373–383

34. Chu, V.H. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis / Chu V.H. // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – №14. – P. 1745–1749

35. Coleman, D. Staphylococcus aureus bacteriophages mediating the simultaneous lysogenic conversion of beta-lysin, staphylokinase and enterotoxin A: molecular mechanism of triple conversion / D.C. Coleman, D.J. Sullivan, R.J. Russell, J.P. Arbuthnott, B.F. Carey, H.M. Pomeroy // *Journal of general microbiology*. – 1989. – V. 136. – № 6. – P. 1679–1697

37. Constantinos, M. Gemella morbillorum tricuspid valve endocarditis resulting in septic pulmonary emboli in a patient with intracranial hemorrhage / M. Constantinos, S. Marios // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – V.184. – № 1. – P. 769–771.

38. Conway, E. Tumor necrosis factor enhances expression of tissue factor mRNA in endothelial cells / D.C. Coleman, D.J. Sullivan, R.J. Russell, J.P. Arbuthnott, B.F. Carey, H.M. Pomeroy // *Thrombosis research*. – 1989. – V. 53. – № 3. – P. 231–241

39. Croft, S.A. Novel Platelet Membrane Glycoprotein VI Dimorphism Is a Risk Factor for Myocardial Infarction / S.A. Croft, N.J. Samani, M.D. Teare, Hampton K.K., R.P. Steeds, K.S. Channer, M.E. Daly // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – № 13. – P. 201–211

40. Cutrona, A.F. Clostridium innocuum endocarditis / Anthony F. Cutrona, Watanakunakorn C., Carl R. Schaub, Anil Jagetia // *Clinical Infectious Diseases*. – 1995. – V. 21. – № 5. – P. 1306–1307.

41. Daga, S. Platelet receptor polymorphisms do not influence Staphylococcus aureus-platelet interactions or infective endocarditis / Shruti Daga, James G. Shepherd, J. Callaghan, S. Garreth, K.Y. Hung Rachel, Dana K. Dawson, Gareth J. Padfield, Y. Hey

Shi, Robyn A. Cartwright, David E. Newby, J. Ross Fitzgerald // *Microbes and Infection*. – 2011. – V. 13. – № 3. – P. 216–225.

42. Demirbag, R. Using the D-dimer test in infective endocarditis / Rustu-ekbar Demirbag // *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. – 2013. – V. – 41. – № 7. – P. 595–597.

43. Durack, D.T. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings / David T. Durack, Andrea S. Lukes, David K. Bright, Duke Endocarditis Service // *The American Journal of Medicine*. – 1994. – V. 96. – № 3. – P. 200–209.

44. Durante-Mangoni, E. Prevalence and significance of two major inherited thrombophilias in infective endocarditis / Emanuele Durante-Mangoni, Domenico Iossa, Rosa Molaro, Roberto Andini, Irene Mattucci, Umberto Malgeri, Rosina Albisinni, Riccardo Utili // *Internal and Emergency Medicine*. – 2015. – V. 10. – № 5. – P. 587–594.

45. Durante-Mangoni, E. Prevalence and protestants of two major embolisms / Emanuele Durante-Mangoni, Rosa Molaro, Irene Mattucci, Domenico Iossa, Umberto Tozzi, Adriano Malgeri // *Internal and Emergency Medicine*. – 2015. – V. 10. – № 5. – P. 587–594.

46. Durante-Mangoni, E. The Role of Hemostasis in Infective Endocarditis/ E. Durante-Mangoni, R. Molaro, D. Iossa // *Current Infectious Disease Reports*. – 2014. – V. 16. – № 11. – P. 16-24.

47. Eisen, D. P. An Association between Aspirin Use in Human Cases of Infective Endocarditis and Reduced Systemic Embolism Is Shown in Meta-analysis of Observational Studies / D.P. Eisen, E.S. McBryde // *Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – V. 212. – № 4. – P. 673–674.

48. Ekdah, K. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation / K.N. Ekdah, Y. Teramura, O.A. Hamad, S. Asif, C. Duehrkop, K. Fromell, E. Gustafson, J. Hong, H. Kozarcanin, P.U. Magnusson, M. Huber-Lang, P. Garred, B. Nilsson // *Immunological reviews*. – 2016. – V. 274. – № 1. – P. 245–269.

49. Elbaz, A. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction / A. Elbaz, O. Poirier, S. Canaple, F. Chédru, F. Cambien, P. Amarenco // *Blood*. – 2000. – V. 95. – № 2. – P. 586–591.

50. Fauchier, L. Prediction of Systemic Septic Embolism in Patients With Left-Sided Infective Endocarditis / Laurent Fauchier, Lauriane Pericart, Thierry Bourguignon, Louis Bernard, Nicolas Clementy, Denis Angoulvant, Dominique Babuty, Anne Bernard // *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. V. 69. № 15. P. 1992–1993.

51. Faucon, A.L. *Coxiella burnetii* endocarditis on bioprosthetic aortic valve, with

peripheral arterial embolism / Anne Laure Faucon, Jean Luc Mainardi, Oana Gorka Hervé Zamfir, Patrick Bruneval, André Pruna // *Cardiovascular Pathology*. – 2018. – V. 34. – P. 38–39.

52. Fernández-Hidalgo, N. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital / N. Fernández-Hidalgo, B. Almirante, P. Tornos, M.T. González-Alujas // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2012. – V. 18. – №12. – P. 1-11

53. Forsblom E. Changes in hemostasis parameters in nonfatal methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia complicated by endocarditis or thromboembolic events: a prospective gender-age adjusted cohort study / Erik Forsblom, Aino Lepäntalo, Ulla Wartiovaara-Kautto, Eeva Ruotsalainen, Asko Järvinen // *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. – 2019. – V. 127. – № 7. – P. 515–528.

54. Foy, P. Thrombophilia: 2009 update / P. Foy, S. Moll // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2009. – V. 11. – № 2. – P. 1-15

55. Freischlag, J.A. Septic Peripheral Embolization from Bacterial and Fungal Endocarditis / J.A. Freischlag, H.A. Asbun, M.M. Sedwitz, R.J. Hye, M. Sise, B.E. Stabile // *Annals of Vascular Surgery*. – 1989. – V. 3. – № 4. – P. 318–323.

56. Frick, I.M. The dual role of the contact system in bacterial infectious disease / I.M. Frick, L. Björck, H. Herwald // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – V. 98. – № 3. – P. 497–502.

57. García-Cabrera, E. Neurological complications of infective endocarditis risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: A multicenter observational study / Emilio García-Cabrera, Nuria Fernández-Hidalgo, Benito Almirante, Radka Ivanova-Georgieva, Mariam Nouredine, Antonio Plata, Jose M. Lomas, Juan Gálvez-Acebal, Carmen Hidalgo-Tenorio, Josefa Ruíz-Morales, Francisco J. Martínez-Marcos, Jose M. Reguera, Javier De La Torre-Lima, Aristides De Alarcón González // *Circulation*. – 2013. – V. 127. – № 23. – P. 2272–2284.

58. Giusti, B. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment / Betti Giusti, Anna Maria Gori, Rossella Marcucci, Ilaria Sestini, Claudia Saracini, Rita Paniccia, Serena Poli, Cristina Giglioli, Serafina Valente, Domenico Prisco, Gian Franco Gensini, Rosanna Abbate // *Atherosclerosis*. – 2008. – V. 196. – № 1. – P. 341–348.

59. Green, D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice / D. Green // *Blood*. – 2001. – № 98. – P. 20-28

60. Grob A. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay / A. Grob // *Insights into Imaging*. – 2014. – V. 5. – № 5. – P. 559–570.

61. Group, P. Is recurrent venous thromboembolism more frequent in homozygous patients for the factor V Leiden mutation than in heterozygous patients? / P. Group // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2003. – V. 14. – № 6. – P. 102-109

62. Habib, A. Impact of antiplatelet therapy on clinical manifestations and outcomes of cardiovascular infections / A. Habib, L.M. Baddour, M.R. Sohail // *Current Infectious Disease Reports*. – 2013. – V. 15. – № 4. – P. 347–352.

63. Habib, G. Management of infective endocarditis. / Gilbert Habib // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2006. – V. 92. – № 1. – P. 124–30.

64. Habib, G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) // *European Heart Journal*. – 2009. – V. 30. – N. 19. – P. 2369–2413.

65. Habib, G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) // *European Heart Journal*. – 2009. – V. 30. – N. 19. – P. 2369–2413.

66. Habib, G. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis / // *European Heart Journal*. – 2015. – V. 36. – № 44. – P. 3075–3123

67. Habib, G. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : European Association for Cardio-Thoracic Surgery / G. Habib, M. J. Antunes, P. Lancellotti, J. P. Casalta, F. Del Zotti // *European Heart Journal*. – 2015. – V. 36. – № 44. – P. 3075–3123

68. Habib, G. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis / G. Habib, P. Lancellotti, M. J. Antunes, M. G. Bongiorno, J. P. Casalta // *European Heart Journal*. – 2015. – V. 36. – № 44. – P. 3075–3123

69. Habib, G. How do we reduce embolic risk and mortality in infective endocarditis? Measure the size of the vegetation and operate early in patients with large vegetations / Gilbert Habib // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 40. – №27 – P. 2252–2254.

70. Habib, G. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry/ Gilbert Habib and EURO-ENDO investigators // *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2019. – V. 3. – №5. – P.202-207

71. Habib, G. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study / Gilbert Habib and EURO-ENDO investigators // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 40. – №39. – P. 3222–3232.

72. Hannachi, N. Aspirin Effect on Staphylococcus aureus—Platelet Interactions During Infectious Endocarditis / N. Hannachi, G. Habib, L. Camoin-Jau // *Frontiers in*

Medicine. – 2019. – V. 6. – №217. – P. 1-12

73. Hemker, H.C. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system / H.C. Hemker, J. Bienen, A. Grey, P. Dunne // *Thrombosis and haemostasis*. – 2006. – V.96. – №5. – P. 553–561.

74. Herzberg, M.C. Platelet-streptococcal interactions in endocarditis / M.C. Herzberg // *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. – 1996. – V. 7. – №3. – P. 222–236.

75. Ho, W.K. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Common Thrombophilia / Wai Khoon Ho, Graeme J. Hankey, Daniel J. Quinlan, John W. Eikelboom // *Archives of Internal Medicine*. 2006. – № 7 V. 166). – P. 726-739.

76. Hollman, A. Clinicopathological conference: A case of fungal endocarditis / A. Hollman // *British medical journal*. – 1969. – №9 September. – P. 765–770.

77. Hook, E.W. Role of the vegetation in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis / E. W. Hook, M. A. Sande // *Infection and Immunity*. – 1974. – V. 10. – № 6. – P. 1433–1438.

78. Hsu, C.C. Neutrophil Extracellular Traps Enhance *Staphylococcus Aureus* Vegetation Formation through Interaction with Platelets in Infective Endocarditis / Chih Chieh Hsu, Ron Bin Hsu, Ryosuke L. Ohniwa, Jeng Wei Chen, Chang Tsu Yuan, Jean San Chia, Chiau Jing Jung // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – V. 119. – № 5. – P. 786–796.

79. Hubert, S. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis: Construction and Validation of a Risk Calculator in a Multicenter Cohort / Sandrine Hubert, Franck Thuny, Noemie Resseguier, Giorgi Roch, Christophe Tribouilloy, Yvan Le Dolley, Jean-Paul Casalta, Alberto Riberi, Florent Chevalier, Dan Rusinaru, Dorothee Remadi Malaquin, Paul Jean, Ammar Ben Ammar, Jean Francois Avierinos, Frederic Collart, Didier Raoult, Gilbert Habib // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – V. 62. – № 15. – P. 1384–1392.

80. Huck, V. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology / V. Huck, M.F. Schneider, C. Gorzelanny, S.W. Schneider // *Thrombosis and haemostasis*. – 2014. – V. 111. – № 4. – P. 598–609.

81. Hui, F.K. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis / Ferdinand K. Hui, Mark Bain, Nancy Obuchowski, Steven Gordon, Alejandro M. Spiotta, Shaye Moskowitz, Gabor Toth, Shazam Hussain // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2015. – V. 7. – № 6. – P. 449–452.

82. Icli, A. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment / Atilla Icli, Tayyar Senol, Ercan Varol, Aksoy Fatih, Arslan Akif, Ibrahim Ersoy, Selahaddin Akcay // *Medical Principles and Practice*. – 2013. – V.

22. – №. – P. 270–273.

83. Johnson, C.E. Effect of sulphinpyrazone on the development of experimental endocardial vegetations / C.E. Johnson, H.A. Dewar // *Cardiovascular research*. – 1982. – V. 16. – №11. – P. 657–662.

84. Jung, C.J. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets / C. J. Jung, C. . Yeh, R. Bin Hsu, C.M. Lee, C.T. Shun// *Circulation*. – 2015. – V. 131. – №6 – P. 571–581.

85. Kadi, S. El. Infective endocarditis in the Netherlands: current epidemiological profile and mortality: An analysis based on partial ESC EORP collected data / S. El Kadi, D.M.F. van den Buijs, T. Meijers, M.D. Gilbers, S.C.A.M. Bekkers, J.P. van Melle, R.K. Riezebos, W.L. Blok, W. Tanis, A.R. Wahadat, J.W. Roos-Hesselink, T. van der Spoel, I. Guzel, S.A. Chamuleau, O. Kamp // *Netherlands Heart Journal*. – 2020.

86. Katz, L.N. Combined heparin and chemotherapy in subacute bacterial endocarditis / L.N. Katz, S.R. Elek // *Journal of the American Medical Association*. – 1944. – V. 124. – № 3. – P. 149–152.

87. Kłoczko, J. Alterations of haemostasis parameters with special reference to fibrin stabilization, factor XIII and fibronectin in patients with obliterative atherosclerosis / Janusz Kłoczko, Marek Wojtukiewicz, Michał Bielawiec, Aleksander Zuch // *Thrombosis Research*. – 1988. – V. 51. – № 6.

88. Koltsova, E.M. Aspects of the Methodology of Laboratory Studies of Hemostasis in Pediatric Hematology-Oncology and General Approaches in the Pathology of Hemostasis in Leukemia / E.M. Koltsova, A.N. Balandina, E.A. Seregina, A.V. Poletaev, T.A. Vuymo, M.A. Panteleev, F.I. Ataulakhanov // *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. – 2018. – V. 5. – № 3. – P. 74–88.

89. Kritzik, M. Nucleotide polymorphisms in the alpha2 gene define multiple alleles that are associated with differences in platelet alpha2 beta1 density / M. Kritzik, B. Savage, D.J. Nugent, S. Santoso, Z.M. Ruggeri, T.J. Kunicki, // *Blood*. – 1998. – V. 92. – P. 2382–2388.

90. Kupferwasser, L.I. In Vitro Susceptibility to Thrombin-Induced Platelet Microbicidal Protein Is Associated With Reduced Disease Progression and Complication Rates in Experimental *Staphylococcus aureus* Endocarditis / L.I. Kupferwasser // *Circulation*. 2002. – V. 105. – № 6. – P.105–113.

91. Lee, S.J. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications in patients with acute infective endocarditis / Su Jin Lee, Doosoo Jeon, Woo Hyun Cho, Yun Seong Kim // *BioMed research international*. – 2014. – V.2014. – P. 254187.

92. Levison, M. E. Effect of Aspirin on Thrombogenesis and on Production of Experimental Aortic Valvular Streptococcus viridans Endocarditis in Rabbits / Matthew E. Levison, Jaime Carrizosa, Deja Tanphaichitra, Paul K Schick, Walter Rubin // *Blood*. – 1977. – V. 49. – № 4. – P. 107.

93. Lichtman, S. Treatment of subacute bacterial endocarditis / S. Lichtman, N. York // *Journal of the American Medical Association*. – 1951. – V. 145. – № 10. – P. 734–735.

94. Liesenborghs, L. Staphylococcus aureus, master manipulator of the human hemostatic system / L. Liesenborghs, P. Verhamme, T. Vanassche // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2018. – V.16. – № 3. – P. 441–454.

95. Lin, A.N. Trends in Epidemiology: Analysis of Risk Factors and Outcomes of Infective Endocarditis. A Retrospective Study (2009–2015) / Anjei Lin, Pendharkar Sima, Atif Z Shaikh, Cesar Ayala-Rodriguez, Joseph Abboud, Sarath Reddy // *Cureus*. – 2019. – V. 11. – № 1. – P. 1–7.

96. Lindqvist, P. Carriership of Factor V Leiden and Evolutionary Selection Advantage / P. Lindqvist, B. Dahlback // *Current Medicinal Chemistry*. – 2008. – V.15 – № 15 – P. 15.

97. Loewe, L. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. / L. Loewe, P. Rosenblatt, H.J. Greene // *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. – 1946. – V .22. – P. 270–2.

98. Lowe, G.D.O. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis / G.D.O. Lowe // *British Journal of Haematology*. – 2008. – V. 140. – № 5. – P. 488–495.

99. Lozano, P. Candida parapsilosis septicemia / P. Lozano, D.L. Bruns, E.R. Littler, J.E. Yanez // *Annals of v*. – 1994. – V.69. – № 13. – P. 591–594.

100. Lu, J.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / Jian Xia Lu, Zhong Qian Lu, Zhang Shao lan, Juan Zhi, Zheng Ping Chen, Wan Xiang Wang // *Balkan Medical Journal*. – 2014. – V.33. – № 1.

101. Mannucci, P.M. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members / P.M. Mannucci, T. Mister // *Blood*. – 2010. – № 98. – P. 21–22.

102. Mannucci, P.M. Venous thrombosis and anticoagulant therapy / P.M. Mannucci, L. Poller // *British Journal of Haematology*. – 2001. – V.114. – № 2. – P. 1-10

103. Mansell, J. Infective endocarditis due to Atopobium vaginae: A rare association between genital infection and endocarditis of the tricuspid valve / Josephine Mansell, Yannis Gourtsoyannis, Nehal Draz, Ruaridh Buchanan // *BMJ Case Reports*. – 2018. – V.1 – №.1. – P. 1-2

104. Martinelli, I. Risk factors in venous thromboembolism / I. Martinelli // *Thromb Haemost.* – 2001. – № 86. – P. 395–403.

105. Micco, P.Di. To understand the two way clinical association between cancer and thrombophilia. / P. Di Micco, M. D’Uva // *Exp Oncol.* – 2003. – № 25. – P. 243–244.

106. Miranda, J.O. Aspergillus endocarditis in a paediatric patient after a cardiac surgery, associated with septic pulmonary embolism and pulmonary hypertension / J.O. Miranda, A.R. De Sousa, J. Monterroso // *Cardiology in the Young.* – 2015. – V. 25. № 3. – P. 563–565.

107. Mohananey, D. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis a systematic review and meta-analysis / Mohananey Divyanshu Mohadjer Ashley Pettersson Gosta Navia Jose Gordon Steven Shrestha Nabin Grimm Richard A. Rodriguez L. Leonardo Griffin Brian P Desai Milind Y. // *JAMA Internal Medicine.* – 2018. – V. 178. – № 4. – P. 502–510.

108. Moiseev, V.S. Infective endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical characteristics and outcomes (single-center 7 years’ experience) / V.S. Moiseev, Z.D. Kobalava, A.S Pisaryuk, A.S. Milto, E.O. Kotova, Y.L.Karaulova, P.V. Kahktsyan, A.S. Chukalin, A.V. Balatskiy, A.F. Safarova, S.A. Ratchina, I.A. Merai, N.M. Povalyaev // *Kardiologiya.* – 2018. – V. 58. – № 12. – P. 66-75

109. Monteiro, T.S. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact / Thaíssa S. Monteiro, Marcelo G. Correia, Wilma F. Golebiovski, Giovanna Ianini F. Barbosa, Clara Weksler, Cristiane C. Lamas // *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* – 2017. – V. 21. – № 3. – P. 240–247.

110. Moshfegh, K. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/Ia receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study / Khatereh Moshfegh, Walter A. Wuillemin, Maurice Redondo, Bernhard Lämmle, Jürg H.Beer, Sabina Liechti-Gallati, Beat J. Meyer // *The Lancet.* – 1999. – V. 353. – № 9150.

111. Murdoch, D.R. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century The international collaboration on Endocarditis-prospective cohort study / David R. Murdoch, G Ralph Corey, Bruno Hoen, José Miró M., Paul A. Pappas, Philippe Moreillon, Stephen T. Chambers, Vivian H.Chu, Falcó Vicenç, Holland David, Klein John, Niger J. Raymond, Read Kerry, Francoise Tripodi, Utili Riccardo, Andrew Wang, Christopher W. Woods, Christopher H. Cabell, The ICE Investigators// *Archives of Internal Medicine.* – 2009. – V. 169. – № 5. – P. 463–473.

112. Nicolau, D.P. Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis / D.P. Nicolau, M.N. Marangos, C.H. Nightingale, R. Quintiliani, C.D. Freeman, B.W.Cooper // *Infection and immunity.* – 1993. – V. 61. – № 4. – P. 1593–1595.

113. Nicolau, D.P. Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis / D.P. Nicolau, M.N. Marangos, C.H. Nightingale, R. Quintiliani // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1995. – V. 39. – № 8. – P. 1748–1751.

114. Nicolau, D.P. Influence of adjunctive ticlopidine on the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis / D.P. Nicolau, P.R. Tessier, C.H. Nightingale, R. Quintiliani // *International journal of antimicrobial agents*. – 1998. – V. 9. – № 4. – P. 227–229.

115. Nicolau, D.P. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis / D.P. Nicolau, P.R. Tessier, C.H. Nightingale // *International journal of antimicrobial agents*. – 1999. – V. 11. – № 2. – P. 159–161.

116. Nsanavekar, A.B. Modifiers of symptomatic embolic risk in infective endocarditis / A.B. Nsanavekar // *Mayo Clinic proceedings*. – 2011. – V. 86. – № 11. – P. 1068–1074.

117. Nunes, P. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis 2018 / Pereira Nunes, Maria Carmo, Guimarães-Júnior Milton Henriques, Pedro Henrique Oliveira, Murta Pinto, Rodrigo Matos, Pinto Coelho, Thais Lins, Souza Barros, Aarão Paula De Nicole, Faleiro Maia, Madureira Amaral Dayane, Rodrigo Citton, Padilha Reis, Costa Paulo Henrique Nogueira, Renato Bráulio, Gelape Cláudio Léo, Teresa Cristina, Abreu Ferrari // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – V. 68. – P. 102-107

118. O'Connor, C.T. Infective endocarditis: a retrospective cohort study / C.T. O'Connor, S. O'Rourke, A. Buckley, R. Murphy, P. Crean, B. Foley, A. Maree, R. Ryan, M. Tolan, V. Young, B. O'Connell, C. Daly // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2019. – V. 0. – № 0. – P. 1-5

119. Ollikainen, E. Platelet membrane collagen receptor glycoprotein VI polymorphism is associated with coronary thrombosis and fatal myocardial infarction in middle-aged men / Elina Ollikainen, Jussi Mikkelsen, Markus Perola, Antti Penttilä, Pekka J. Karhunen // *Atherosclerosis*. – 2004. – V. 176. – № 1. – P. 95–99.

120. Ong, E. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature / Elodie Ong, Laura Mechtouff, Emilien Bernard, Tae Hee Cho, Lansana Laho Diallo, Norbert Nighoghossian, Laurent Derex // *Journal of neurology*. 2013. V.260. – № 5. – P. 1339–1342.

121. Panginikkod, S. Janeway Lesions: a Painless Manifestation of Infective Endocarditis / Sreelakshmi Panginikkod, Venu Gopalakrishnan, Malav Parikh, Niyati Gupta // *Journal of General Internal Medicine*. – 2019. – V. 34. – № 7. – P. 1360–1361.

122. Panizzi, P. The staphylocoagulase family of zymogen activator and adhesion proteins / P. Panizzi, R. Friedrich, P. Fuentes-Prior, W. Bode, P.E. Bock // Cellular and molecular life sciences : CMLS. – 2004. – V. 61. – № 22. – P. 2793.

123. Panteleev, M.A. Mechanisms of platelet hemostasis disorders in oncohematological diseases / M.A. Panteleev, G.A. Novichkova // *Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo*. – 2018. – V. 67. – № 4. – P. 181–186.

124. Park, L.P. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. / Lawrence P. Park, Vivian H. Chu, Gail Peterson, Athanasios Skoutelis, Tatjana Lejko-Zupa, Emilio Bouza, Pierre Tattevin, Gilbert Habib, Tan Ren, Javier Gonzalez, Javier Altclas, Jameela Edathodu, Claudio Querido Fortes, Rinaldo Focaccia Siciliano, Orathai Pachirat, Souha Kanj, Andrew Wang, International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – V. 5. – № 4. – P. e003016.

125. Paschalis, C. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis / C. Paschalis, W. Pugsley, R. John, M.J.G. Harrison // *European neurology*. – 1990. – V. 30. – № 2. – P. 87–89.

126. Pathickal, S.M. Clinical Outcomes Associated With the Use of Anticoagulant and Antiplatelet Agents in Patients Undergoing Treatment for Infective Endocarditis: A Pilot Study / S.M. Pathickal, T.E. Park, R. Sharma // *Clinical therapeutics*. – 2020. – V. 42. – № 9. – P. 1828–1838.

127. Pavlina, A.A. Aspergillus mural endocarditis presenting with multiple cerebral abscesses/ Andrew A. Pavlina, Jared W. Peacock, Saad A. Ranginwala, Peter M. Pavlina, Joshua Ahier, Courtney R Hanak. // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2018. – V.13. – № 1. – P. 4–7.

128. Peetermans, M. Bacterial pathogens activate plasminogen to breach tissue barriers and escape from innate immunity / M.Peetermans, T. Vanassche, L. Liesenborghs, R.H. Lijnen, P. Verhamme, // *Critical reviews in microbiology*. – 2016. – V. 42. – № 6. – P. 866–882.

129. Pepin, J. Chronic antiplatelet therapy and mortality among patients with infective endocarditis / J. Pepin, V. Tremblay, D. Bechard, F. Rodier, C. Walker, D. Dufresne, A. Lafontaine, N. Li, C. Lacroix, L. Lanthier // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2009. – V. 15. – № 2. – P. 193–199.

130. Pilmis, B. Infective endocarditis: Clinical presentation, etiology, and early predictors of in-hospital case fatality / B. Pilmis, A. Mizrahi, A. Lincer, C. Couzigou, N. El Helali, Van J.C. Nguyen, P. Abassade, R. Cador, A. Le Monnier // *Medecine et Maladies Infectieuses*. – 2016. – V. XX. – №. XX. – P. 1-5.

131. Preston, A.H. A review of the role of anticoagulation for patients with infective endocarditis and embolic stroke / A.H. Preston, S. Williams, J. Archer // *Clinical Case Reports*. – 2016. – V. 4. – № 5. – P. 513–516.

132. Priest, W. The Effect Of Anticoagulants On The Penicillin Therapy And The Pathologic Lesion of Subacute Bacterial Endocarditis / W. Priest // *New England Journal of Medicine*. – 1946. – V.235. – № 20. – P. 699–706.

133. Proud, D. Kinin formation: Mechanisms and role in inflammatory disorders / D. Proud, A.P. Kaplan // *Annual Review of Immunology*. – 1988. – V. 6. – № C. – P. 49–83.

134. Pujadas, R. Effect of various doses of aspirin on the development of aseptic thrombotic aortic endocarditis experimentally induced in the rabbit / R. Pujadas, E. Escriva, F. Fernandez, J. Jane, J. Argimon, P. Fava, M.C. Galera // *Rev Esp Cardiol*. – 1988. – V.41. – № 1. – P. 31–4.

135. Rac-Demirbag, R. Using the D-dimer test in infective endocarditis / R. Rac-Demirbag // *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. – 2013. – V. 41. – № 7. – P. 595-597

136. Raizada, A. Q fever endocarditis Presenting with Superior Mesenteric Artery Embolism and Renal Infarction / A. Raizada, N. Apte, S. Pham // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – V. 10. – № 8. – P. 507–509.

137. Rizzi, M. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI) / Marco Rizzi, Veronica Ravasio, Alessandra Carobbio, Irene Mattucci, Massimo Crapis, Roberto Stellini, Maria Bruna Pasticci, Pierangelo Chinello, Marco Falcone, Paolo Grossi, Francesco Barbaro, Angelo Pan, Pierluigi Viale, Emanuele Durante-Mangoni // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – V. 14. – № 1. – P. 230.

138. Rizzi, M. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI) / Marco Rizzi, Veronica Ravasio, Alessandra Carobbio, Irene Mattucci, Massimo Crapis, Roberto Stellini, Maria Bruna Pasticci, Pierangelo Chinello, Marco Falcone, Paolo Grossi, Francesco Barbaro, Angelo Pan, Pierluigi Viale, Emanuele Durante-Mangoni // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – V. 14. – № 1. P. 230

139. Rjepski, K. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies / K. Rjepskij // *American heart journal*. – 2003. – V. 146. – № 6. – P. 948–957.

140. Roux, V. Coronary events complicating infective endocarditis / Virginie Roux, Salaun Erwan, Christophe Tribouilloy, Sandrine Hubert, Yohann Bohbot, Jean

Paul Casalta, Pierre Antoine Barral, Dan Rusinaru, Frederique Gouriet, Cecile Lavoute, Julie Haentjens, Mathieu Di Biscegli, Aurelie Dehaene, Sebastien Renard, Anne Casalta Claire, Pradier Julie, Avierinos Jean Francois, Riberi Alberto, Lambert Marc, Collart Frederic, Alexi Jacquier s, Franck Thuny, Laurence Camoin-Jau, Hubert Lepidi, Didier Raoult, Gilbert Habib // *Heart*. – 2017. – V. 103. – № 23. – P. 1906–1910.

141. Saito, F. Prediction of Acute-phase Complications in Patients with Infectious Endocarditis / Fumiya Saito, Shigeru Toyoda, Takuo Arikawa, Shu Inami, Watanabe Ryo, Syotaro Obi, Sakuma Masashi, Tomoaki Kanaya, Abe Shichiro, Toshiaki Nakajima, Inoue Teruo // *Internal Medicine*. – 2019. – P. 1813-18.

142. Salaun, E. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis / Erwan Salaun, Touil Anissa, Sandrine Hubert, Jean Paul Casalta, Gouriet Frédérique, Robinet-Borgomano Emmanuelle, Doche Emilie, Laksiri Nadia., Rey Caroline, Lavoute Cécile, Renard Sébastien, Brunel Hervé, Casalta Anne Claire, Pradier Julie, Avierinos Jean François, Lepidi Hubert, Camoin-Jau Laurence, Riberi Alberto, Didier Raoult, Gilbert Habib // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2018. – V. 111. – № 12. – P. 712–721.

143. Samol, A. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. / A. Samol, S. Kaese, J. Bloch, D. Görlich, G. Peters, J. Waltenberger, H. Baumgartner, H. Reinecke, P. Lebidz, // *Infection*. – 2015. – V. 43. – № 3. – P. 287–95.

144. Santoso, S. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients / S. Santoso, T. J. Kunicki, H. Kroll // *Blood*. – 1999. – V. 93. – № 1. – P. 2449–2453.

145. Sarrais Polo, C. Tromboelastometría como guía de administración de hemoderivados en cirugía cardiaca / Polo C. Sarrais, Morenza A. Alonso, Picazo J. Rey, Mercadal L. Álvarez, Sial R. Beltrao, Lloret C. Aguilar // *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*. – 2018. – V. 65. – № 3. – P. 129–134.

146. Schouten, M. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis / Marcel Schouten, Willem Joost Wiersinga, Marcel Levi, Tom van der Poll // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2008. – V.83. – № 3. – P. 1-7.

147. Selton-Suty, C. Preeminence of staphylococcus aureus in infective endocarditis: A 1-year population-based survey / Christine Selton-Suty, Marie Célard, Le Moing Vincent, Doco-Lecompte Thanh, Chirouze Catherine, Iung Bernard, Strady Christophe, Revest Matthieu, Vandenesch François, Anne Bouvet, Delahaye François, Alla Franois, Duval Xavier, Hoen Bruno // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – V. 54. – № 9. – P. 1230–1239.

148. Shafey, M. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / M. Shafey, J.L. Anderson, D. Scarvelis, S.P. Doucette, F. Gagnon, P.S. Wells // *Thromb Haemost*. – 2007. – V. 97. – № 4. – P. 635–641.

149. Snipsøyr, M.G. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis / Magnus G. Snipsøyr, Maja Ludvigsen, Eskild Petersen, Wiggers Henrik, Honoré Bent // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – V. 202. – P. 564–570.

150. Snygg-Martin, U. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. / U. Snygg-Martin, R.V. Rasmussen, C. Hassager, N.E. Bruun, R. Andersson, L. Olaison // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2011. – V.30. – № 2. – P. 151–7.

151. Sotero, F.D. Neurological Complications of Infective Endocarditis. / Filipa Dourado Sotero, Madalena Rosário, Ana Catarina Fonseca, José M Ferro. // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – V.19. – № 5. – P. 23.

152. Stefano, V. De. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients / V. De Stefano, P. Chiusolo, K. Paciaroni, I. Casorelli, E. Rossi, M. Molinari, S. Servidei, P.A. Tonali, G. Leone // *Blood*. – 1998. – V.10. – № 91. – P. 3562–3565.

153. Su, G. Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance / Guanhua Su, Zhaohui Wang, Ding Yanping, Liu Xiaoqian, Jue Wang // *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. – 2007. – V. 10. – № 6. – P. 1-8.

154. Taha, T.H. Aspirin to prevent growth of vegetations and cerebral emboli in infective endocarditis / T.H. Taha, S.S. Durrant, P.K. Mazeika, P. Nihoyaonopoulos, Oakley C.M., // *Journal of Internal Medicine*. – 1992. – V. 231. – № 5. – P. 543–546.

155. Takahashi, Y. Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population / Yusuke Takahashi, Chisato Izumi, Makoto Miyake, Miyako Imanaka, Maiko Kuroda, Nishimura Shunsuke, Yusuke Yoshikawa, Masashi Amano, Sari Imamura, Naoaki Onishi, Yodo Tamaki, Soichiro Enomoto, Toshihiro Tamura, Hirokazu Kondo, Kazuaki Kaitani, Kazuo Yamanaka, Katana Kombat, Yoshihisa Nakagawa // *Journal of Cardiology*. – 2017. – V. 70. – № 6. – P. 607–614.

156. Thill, C. Experiences with penicillin and dicumarol in the treatment of subacute bacterial endocarditis / C. Thill, O. Meyer // *Am J Med Sci*. – 1947. – V. 213. – № 3. – P. 300–7.

157. Thorig, L. Effect of warfarin on the induction and course of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis / L. Thorig, J. Thompson, F. Eulerink // *Infection and Immunity*. – 1977. – V. 17. – № 3. – P. 504.

158. Thuny, F. Circulating matrix metalloproteinases in infective endocarditis: A

possible marker of the embolic risk / Franck Thuny, Gilbert Habib, Yvan Le Dolley, Matthias Canault, Jean Paul Casalta, Monique Verdier, Jean François Avierinos, Didier Raoult, Jean Louis Mege, Pierre Emmanuel Morange, Marie Christine Alessi // PLoS ONE. – 2011. – № 4. – V.6.

159. Thuny, F. Management of infective endocarditis: challenges / Franck Thuny, Dominique Grisoli, Frederic Collart, Gilbert Habib, Didier Raoult // The Lancet. – 2012. – V. 379. – № 9819. – P. 965–975.

160. Thuny, F. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis / Franck Thuny, Giorgi Roch, Habachi Raja, Sebastien Ansaldi, Yvan Le Dolley, Jean Paul Casalta, Jean François Avierinos, Alberto Riberi, Renard Sebastien, Collart Frederic, Didier Raoult, Gilbert Habib // American heart journal. – 2012. – V. 164. – № 1. – P. 94–101.

161. Tornos, P. Infective endocarditis in Europe: Lessons from the Euro heart survey / Pilar Tornos, B. Iung, G. Permanyer-Miralda, G. Baron, F. Delahaye, Ch. Gohlke-Bärwolf, E.G. Butchart, P. Ravaud, A. Vahanian // Heart. – 2005. – V. 91. – № 5. – P. 571–575.

162. Turak, O. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a prospective single-centre study / Osman Turak, Uğur Canpolat, Ozcan Fırat, Çağrı Yayla, Mehmet A. İli Mendi, Fatih Oksüz, Duran Tok, Derya Tok, Iskander Kabob, Kumral Çağlı, Zehra Gölbaşı // Thrombosis research. – 2014. – V. 134. – № 3. – P. 587–592.

163. Undas, A. PLA2 Polymorphism of $\beta 3$ Integrins Is Associated With Enhanced Thrombin Generation and Impaired Antithrombotic Action of Aspirin at the Site of Microvascular Injury / Anetta Undas, Kathleen Brummel, Jacek Musial, Kenneth Mann, Andrew Szczeklik // Circulation. – 2001. – V.102. – № 22. – P. 20-33.

164. Utsunomiya, H. Evaluation of vegetation size and its relationship with septic pulmonary embolism in tricuspid valve infective endocarditis: A real time 3DTEE study / Hiroto Utsunomiya, Javier Berdejo, Sayuki Kobayashi, Hirotsugu Mihara, Yuji Itabashi, Takahiro Shiota // Echocardiography. – 2017. – V. 34. – № 4. – P. 549–556.

165. Vagin, I.V. Using the thrombodynamics test in the integrated perioperative monitoring of the blood coagulation in surgical patients / I.V. Vagin, G.K. Karipidi, A.G. Barishev, U.P. Savchenko, S.B. Bazlov, A.U. Popov, I.V. Kanksidi // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – 2018. – V. 6. – № 25. – P. 44–49.

166. Vanassche, T. Anti-thrombotic therapy in infective endocarditis / T. Vanassche // Expert review of cardiovascular therapy. – 2011. – V. 9. – № 9. – P. 1203–1219.

167. Veloso, T.R. Prophylaxis of Experimental Endocarditis With Antiplatelet and

Antithrombin Agents: A Role for Long-term Prevention of Infective Endocarditis in Humans / Tiago Rafael Veloso, Frank Oechslin, Yok-Ai Que, Philippe Moreillon, José Manuel Entenza, Stefano Mancini // *Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – V. 211. – № 1. – P. 72-9.

168. Veloso, T.R. Aspirin plus ticlopidine prevented experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus gallolyticus*. / Tiago Rafael Veloso, Frank Oechslin, Yok-Ai Que, Philippe Moreillon, José Manuel Entenza, Stefano Mancini // *Pathogens and disease*. – 2015. – V. 73. – № 8. – P. ftv060.

169. Veltrop, M.H. Bacterial Species- and Strain-Dependent Induction of Tissue Factor in Human Vascular Endothelial Cells / M.H. Veltrop, H. Beekhuizen, J. Thompson // *Infection and Immunity*. – 1999. – V. 67. – № 11. – P. 6130.

170. Veltrop, M.H. Monocytes Augment Bacterial Species- and Strain-Dependent Induction of Tissue Factor Activity in Bacterium-Infected Human Vascular Endothelial Cells / M.H. Veltrop, J. Thompson, H. Beekhuizen // *Infection and Immunity*. – 2001. – V. 69. – № 5. – P. 2797.

171. Verdoia, M. Platelet glycoprotein IIIa Leu33Pro gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis of cohort studies / Verdoia Monica, Ettore Casetti, Alon Schaffer, Gabriella Di Giovine, Giuseppe De Luca // *Platelets*. – 2015. – V. 26. – № 6. – P. 530–535.

172. Verghese, S. Aspergillus endocarditis presenting as femoral artery embolism. Fallberichte. Aspergillus-Endokarditis mit Femoralarterien-Embolie / S. Verghese, C.F. Maria, A.S. Mullaseri, M. Asha, P. Padmaja, A.A. Padhye // *Mycoses*. – 2004. – V. 47. – № 5–6. – P. 252–256.

173. Verhamme, P. Hemostasis and inflammation: Two of a kind? / P. Verhamme, M.F. Hoylaerts // *Thrombosis Journal*. – 2009. – V. 7. – P. 1–3.

174. Vokó, Z. Factor XIII Val34Leu variant protects against coronary artery disease / Z. Vokó, Z. Bereczky, E. Katona, R. Adány, L. Muszbek // *Thromb Haemost.* – 2007. – V. 97. – № 3. – P. 458–463.

175. Wang, A. Management Considerations in Infective Endocarditis / A. Wang, J.G. Gaca, V.H. Chu // *JAMA*. – 2018. – V. 320. – № 1. – P. 72.

176. Weiss, E.J. A monoclonal antibody (SZ21) specific for platelet GPIIIa distinguishes P1 A1 from P1 A2 / E.J. Weiss, P.J. Goldschmidt-Clermont, D. Grigoryev, Y. Jin, T.S. Kickler, P.F. Bray, // *Tissue Antigens*. – 1995. – V. 46. – N. 5. – P. 1-7.

177. Wells, P.S. Factor XIII Val34Leu Variant Is Protective against Venous Thromboembolism: A HuGE Review and Meta-Analysis / Philip S. Wells, Josdalyne L. Anderson, Dimitrios K. Scarvelis, Steve P. Doucette, France Gagnon // *American Journal of Epidemiology*. – 2006. – V. 164. – № 2. – P. 69

178. Wilson, W.R. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis / W.R. Wilson, J. Geraci, G.K. Danielson, R.L. Thompson, J.A. Spittell, J.R. Washington, E.R. Giuliani // *Circulation*. – 1978. – V. 57. – № 5. – P. 1004–7.

179. Xu, G. Association of coagulation factor V, VII gene polymorphisms with coronary heart disease / G. Xu, G.D. Jin, G.S. Fu // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2003. – V. 20. – № 1. – P. 39–42.

180. Yang, A. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis / Alvin Yang, Charlie Tan, Nick Daneman, Mark S. Hansen, Habib Gilbert, Erwan Salaun, Cécile Lavoute, Sandrine Hubert, Neill K.J. Adhikari // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2019. – V. 25. – № 2. – P. 178–187.

181. Yang, A. Time-sensitive predictors of embolism in patients with left-sided endocarditis: Cohort study / Alvin Yang, Charlie Tan, Neill K.J. Adhikari, Nick Daneman, Ruxandra Pinto, Bennett K.M. Haynen, Gideon Cohen, Mark S. Hansen // *PLoS ONE*. – 2019. – V. 14. – № 4. – P. 1–12.

182. Yoganathan, A. Fluid mechanics of heart valves / A. Yoganathan, Z. He, Jones S. Casey // *Annual review of biomedical engineering*. – 2004. – V.6. – P. 331–362.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Антитромботическая терапия при ИЭ

Исследование	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Экспериментальные исследования			
Hook [77]	Варфарин	Модельные животные: кролики	Размер вегетаций был намного меньше в группе животных, получающих варфарин, однако в этой же группе продолжительность жизни была ниже: 7 дней по сравнению с 12,7 днями у кроликов без антикоагулянтов.
Thörig [157]	Варфарин	Модельные животные: кролики	У кроликов, получавших варфарин, для индукции инфекции <i>Staphylococcus epidermidis</i> требовались более крупные бактериальные инокуляты и степень заражения вегетаций была значительно ниже, что в конечном итоге привело к полной санации бактерий из вегетаций.
Thörig [157]	Варфарин	Модельные животные: кролики	Варфарин не влиял на индукцию инфекции <i>Streptococcus sanguis</i> и ее течение. Однако лечение варфарином приводило к быстро прогрессирующей бактериемии.
Johnson [83]	Сульфинпиразон	Модельные животные: кролики	Сульфинпиразон уменьшал общий размер вегетаций по сравнению с животными, получавшими плацебо.
Levison [92] [79]	Аспирин	Модельные животные: кролики	Аспирин в концентрациях, превышающих 50 мг / дл, не ослаблял развитие инфекционного эндокардита. Не обнаружено различий в формировании вегетаций и восприимчивости к инфекции между кроликами, получающими аспирин и контрольной группой.
Pujadas [134]	Аспирин	Модельные животные: кролики	Низкие дозы аспирина (1-10 мг/кг/день) угнетают формирование вегетаций у кроликов, высокие дозы (50-500 мг/кг/день) – не дают эффекта
Veloso [168]	Аспирин Тиклопидин	Модельные животные: крысы	Комбинация аспирина и тиклопидина эффективно предотвращала развитие ИЭ, вызванного <i>Str. gordonii</i> , в отношении ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> комбинация продемонстрировала пограничный защитный эффект.
	Абциксимаб	Модельные животные: крысы	Абциксимаб успешно предотвращал как ИЭ, вызванный <i>Str. gordonii</i> , так и ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i> .
	Дабигатрана этексилат	Модельные животные: крысы	Дабигатрана этексилат в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг эффективно предотвращал ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i> , однако препарат оказался неэффективен в отношении ИЭ, вызванном <i>Str. gordonii</i> .

	Эптифибатид Аценокумарол	Модельные животные: крысы	Эптифибатид и аценокумарол были неэффективны для профилактики развития экспериментального ИЭ, вызванного <i>Str. gordonii</i> или <i>S. aureus</i> .
Hannachi [72]	Тикагрелол	Исследование in vitro	Тикагрелол проявлял наиболее высокий ингибирующий эффект на активацию тромбоцитов ($P < 0,001$) и агрегацию ($P < 0,01$), индуцированную <i>Staphylococcus aureus</i>
	Аспирин Тикагрелол	Исследование in vitro	Комбинация аспирина и тикагрелора оказывала наиболее сильное ингибирующее действие на активацию и агрегацию тромбоцитов ($P < 0,05$ и $P < 0,001$ соответственно) в случае <i>Streptococcus sanguis</i>
	Тирофибан	Исследование in vitro	Тирофибан ингибировал как активацию тромбоцитов, так и агрегацию, индуцированную <i>S. aureus</i> , но не ингибировал активацию, индуцированную <i>S. sanguinis</i> .
Kupferwasser [90]	Аспирин	Модельные животные: кролики	Аспирин уменьшал размеры вегетации и скорость роста, а так же количество и тяжесть эмболических осложнений.
Nicolau [112]	Аспирин	Модельные животные: кролики	Аспирин значительно уменьшал размер вегетации, скорость очищения вегетации от микробов была прямо пропорциональна наблюдаемому снижению размера. Влияние аспирина на уменьшение плотности бактерий и размеры вегетаций является дозозависимым явлением.
Nicolau [113]	Аспирин	Модельные животные: кролики	Кролики получали аспирин в дозах 2,5, 10, 20 и 50 мг / кг ежедневно. Группы лечения 2,5 и 10 мг / кг имели статистически значимое снижение массы вегетации по сравнению с группой контроля, не получавшей аспирин ($P = 0.0001$). Доза 10 мг / кг также привела к значительному снижению плотности бактерий по сравнению с группой контроля ($P = 0.0084$). Комбинированная терапия аспирином и ванкомицином приводила к значительному уменьшению массы вегетации ($P = 0.002$).
Nicolau [114]	Тиклопидин	Модельные животные: кролики	Тиклопидин (10 мг/кг) в комбинации с ванкомицином (50 мг/кг) снижает прогрессирование роста вегетации аортального клапана. Эффект не был связан с фармакокинетическим взаимодействием этих двух препаратов
Nicolau [115]	Аспирин Тиклопидин	Модельные животные: кролики	Назначение комбинированной терапии (аспирин 10 мг/кг + тиклопидин 10 мг/кг) значительно уменьшило массу вегетации по сравнению с группой контроля (без применения антитромбоцитарных препаратов).

			Применение препаратов в монотерапии также уменьшало размеры вегетации, но статистически значимые результаты получены не были
Клинические исследования			
Lichtman [93] [80]	Гепарин	Обзор серий наблюдений и клинических случаев; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=109)	Вылечены 6,5% пациентов
Loewe [97]	Гепарин	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=7)	Вылечены 100% пациентов
Katz [86]	Гепарин	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=4)	Вылечены 0% пациентов Внутричерепные кровоизлияния у 50% пациентов
Thill [156]	Дикумарол	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=22) (13 пациентов получали пенициллин + дикумарол; 9 пациентов пенициллин)	Вылечены 54% пациентов
Priest [132]	Гепарин Дикумарол	Серия наблюдений; Пациенты с подострым ИЭ нативных клапанов (n=34) (8 пациентов получали гепарин, 3 – дикумарол, 4 – гепарин + дикумарол, 19 – не получали антикоагулянты). Все пациенты получали пенициллин	Вылечено 65% пациентов. 2 фатальных кровотечения возникло, предположительно, вследствие использования антикоагулянтов. Использование антикоагулянтов не предотвратило 5 крупных ЭС.
Wilson [178] [159]	Варфарин или	Ретроспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ протезированных клапанов (n=52)	Летальность 57% против 47% у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии эмболические события 71% у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии

	Гепарин	(38 пациентов с ИЭ получали адекватную антикоагулянтную терапию)	эмболии в головной мозг стали причиной 62,5% летальных случаев
Paschalis [125]	Варфарин	Ретроспективное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=61) (у 20 пациентов с ИЭ были протезированные клапаны, они получали варфарин)	У 30% пациентов, получающих варфарин с протезированными клапанами случились ЭС против 29% пациентов с нативными клапанами, не получающих антикоагулянты
Мильто [7]	Тиклопидин Пентоксифиллин Аспирин Дипиридамол Ницерголин Гепарин Свежезамороженная плазма	Проспективное когортное интервенционное исследование; Пациенты с ИЭ (n=84)	В группе пациентов, получающих дезагреганты, показатели свертываемости крови быстрее приходили к нормокоагуляции, геморрагических осложнений в изучаемой группе не было.
Chan [32]	Аспирин	Рандомизированное клиническое исследование; Пациенты с ИЭ (n=115)	Эмболии случались чаще в группе с аспирином (28,3% против 20,0% ОШ 1.62, 95% ДИ 0.68-3.86, p = 0.29). Наблюдалась тенденция к более высокой частоте кровотечений у пациентов, принимавших аспирин, по сравнению с плацебо (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,76-4,86, P = 0,075).
Chan [31]	Аспирин	Рандомизированное клиническое исследование;	Длительное назначение аспирина может быть связано увеличивает количество кровотечений (ОШ 2,35, p=0.065; СОШ 2,08, p=0.059), при этом нет достоверного снижения количества эмболических событий.

		<p>Пациенты с ИЭ (n=134)</p> <p>(84 пациента длительно получали аспирин, 55 пациентов плацебо)</p>	
Perin [129]	<p>Аспирин и/или Клопидогрел</p>	<p>Ретроспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=241)</p> <p>(75 получали с ИЭ получали антитромбоцитарную терапию: 65 пациентов получали аспирин, 5 аспирин + клопидогрель, 3 пациента клопидогрель)</p>	<p>Длительное назначение антитромбоцитарных препаратов до развития ИЭ связано с более низкой летальностью (СОШ 0,27, 95% ДИ 0,11-0,64).</p> <p>Отмечена тенденция к снижению летальности среди пациентов, начавших прием антитромбоцитарных препаратов после поступления (СОШ 0,29, 95% ДИ 0,08-1,13). Влияние аспирина на летальность было практически одинаковым у пациентов, получавших 325 мг в день (СОШ 0,25; 95% ДИ 0,08–0,76), и у тех, кто получал 80 мг в день (СОШ 0,23; 95% ДИ 0,07–0,70).</p> <p>Длительная антитромбоцитарная терапия не снижает риск развития крупных эмболий.</p>
Anavekar [20]	<p>Аспирин</p> <p>Дипиридамол</p> <p>Клопидогрел</p> <p>Тиклопидин (монотерапия или различные комбинации препаратов)</p>	<p>Ретроспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=600)</p> <p>(125 пациентов с ИЭ получали антитромбоцитарную терапию)</p>	<p>Эмболии случались реже в группе АТТ (12,0% против 27,8%, p<0.001).</p> <p>Прием АТТ стал защитным фактором от наступления ЭС с СОШ 0,36 (95% ДИ 0,19–0,68; P=0.002).</p>
Pathickal [126] [116]	<p>Аспирин</p> <p>Клопидогрел</p> <p>Варфарин</p> <p>Апиксабан</p> <p>Дабигатран</p>	<p>Ретроспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=34)</p> <p>(20 пациентов с ИЭ получали АТТ)</p>	<p>Статистически значимых результатов в исследовании получено не было</p> <p>Эмболии случались чаще в группе АТТ (30% против 7,1%, p=0,20).</p> <p>Кровотечения случались реже в группе АТТ (0% против 7,1%, p=0,41)</p> <p>Летальность была меньше в группе АТТ (20% против 21,4%, p > 0,99)</p>

	Ривароксабан (монотерапия или различные комбинации препаратов)		
Ong [120]	Тканевые активаторы плазминогена (тромболитические препараты)	Обзор серий наблюдений и клинических случаев; Пациенты с ИЭ (n=9)	У 55% пациентов случилось внутримозговое кровоизлияние
Snygg-Martin [150]	Варфарин	Проспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=587) (48 пациентов с ИЭ нативных клапанов получали варфарин)	Эмболии в головной мозг были значительно реже у пациентов в группе с варфарином (6% против 26%, ОШ 0,20, 95% ДИ 0,06–0,6, p = 0,006). Риск геморрагических осложнений при этом не увеличивался.
Habib [62]	Аспирин	Ретроспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с подозрением на ИЭ ВСУ (n=392)	ИЭ подтвердился у 21% пациентов. Вегетации на клапанах или электродах встречались реже в группе аспирина (15% против 26%, P 0,01). Разницы в выживаемости между двумя группами не было.
Eisen [47]	Аспирин	Международное проспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=670) (132 пациента с ИЭ получали аспирин)	При многофакторном анализе была выявлена связь аспирина с уменьшением количества экстренных операций по замене клапана (ОШ 0,58 [95% ДИ 0,35-0,97], p<0.04). Количество эмболий в группе аспирина не уменьшалось, а количество геморрагических событий в этой же группе не увеличивалось.
Taha [154]	Аспирин	Проспективное наблюдательное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=9)	Два симптоматических инфаркта мозга и один инфаркт миокарда произошли в контрольной группе (не принимали аспирин). Средняя площадь вегетации уменьшилась в группе аспирина по сравнению с ее увеличением в контрольной группе. Побочных эффектов или осложнений, связанных с приемом аспирина, не наблюдалось.

		(4 пациента получали аспирин в низких дозах (75 мг / сут).	
--	--	--	--

Приложение 2. Калькулятор оценки риска развития эмболических осложнений в течение 6 месяцев у пациентов с инфекционным эндокардитом (Французский калькулятор)

Клинические данные	Возраст	Годы
	СД	(0 — нет; 1— есть)
	Эмболии при поступлении	(0 — нет; 1— есть)
	ФП	(0 — нет; 1— есть)
Эхокардиографические данные	Веgetация >0 до ≤10 мм	(0 — нет; 1— есть)
	Веgetация >10 мм	(0 — нет; 1— есть)
Микробиологические данные	<i>S. aureus</i>	(0 — нет; 1— есть)
КАЛЬКУЛЯТОР РИСКА		
Время (Дни)	Эмболический риск	
1	0%	
2	0%	
3	0%	
4	0%	
5	0%	
6	0%	
7	0%	
10	0%	
11	1%	
12	1%	
13	1%	
14	1%	
18	1%	
19	1%	
23	1%	
28	1%	
35	1%	
47	1%	
48	1%	
180	1%	

Примечание: при поступлении необходимо собрать следующие клинические, эхокардиографические и микробиологические данные у пациентов с ИЭ.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ИЭ — инфекционный эндокардит, ФП — фибрилляция предсердий

