

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

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Демин Александр Аристархович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тазина Серафима Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Чипигина Наталия Семёновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. А.И. Нестерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «10» ноября 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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% (Данилов, Козлов и Николина, 2020; Чипигина *et al.*, 2020), и неблагоприятный отдалённый прогноз- одногодичная летальность 25-47% (Pilmis *et al.*, 2015; Moiseev *et al.*, 2018). По данным Федеральной службы государственной статистики в России в 2010–2021 гг. госпитальная смертность от ИЭ составила 23,11%, в г. Москве - 34,71% (Федеральная служба государственной статистики).

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 (Habib *et al.*, 2019). 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 (Habib *et al.*, 2015). 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 (Freischlag *et al.*, 1989; Rizzi, Ravasio, Carobbio, Mattucci, Crapis, Stellini, Pasticci, Chinello, Falcone, Grossi, Barbaro, Pan, Viale, Durante-Mangoni, *et al.*, 2014; Castineira-Busto *et al.*, 2015; Fauchier *et al.*, 2017; Takahashi *et al.*, 2017; Habib, 2019). 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 тромбозов определяется в первую очередь фрагментацией вегетаций, а также развитием тромбогенных состояний в системе гемостаза, сопровождающих инфекционный процесс (Thuny *et al.*, 2011; Котова, 2015).

В различных исследованиях биомаркеров гемостаза значение лабораторных показателей имеет значение либо для диагностики инфекционного эндокардита (Icli *et al.*, 2013; Snipsøyr *et al.*, 2016), либо предположительно имеет ассоциацию с развитием эмболических событий (Buyukasýk *et al.*, 2004; R., 2013; Forsblom *et al.*, 2019).

Апробации вышеуказанных калькуляторов эмболического риска на популяции больных в России не проводили, имеются ограниченные данные диагностической точности калькуляторов на выборках филиппинских (Aherrera *et al.*, 2016), японских (Saito *et al.*, 2019), французских (Fauchier *et al.*, 2017), и испанских (Castineira-Busto *et al.*, 2015) 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 (Durante-Mangoni *et al.*, 2015). В Российской Федерации проводили исследование 13 генов белков гемостаза на популяции инфекционного и тромботического эндокардита (Чапаева *et al.*, 2013), а также исследование ассоциации наследственных тромбофилий с развитием и тяжестью эндокардита (Мальцева *et al.*, 2018). 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 тромбоэластограммы, 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, тромбоэластограммы. 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, GP1ba, 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, индексированных 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).

Степень достоверности результатов. Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследования достаточен для обоснования выводов. Лабораторные методы и инструментальные методы логично дополнены клиническим исследованием, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Грамотно использованы различные статистические методы для анализа полученных данных. Результаты доложены четко и корректно, всесторонне обсуждены. Выводы логически вытекают из материалов исследований, отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе. Все данные, представленные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют первичным материалам.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа состоит из двух частей. Первая часть представляет собой ретроспективное исследование, включившее в себя 259 взрослых пациентов с активным ИЭ, госпитализированных в наш стационар. Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 - 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

Критерием исключения был неактивный ИЭ на момент наблюдения.

Вторая часть работы – проспективное исследование гемостаза методами тромбодинамики, тромбоэластографии, проточной цитометрии (оценка ФАТ). В исследование было включено 37 пациентов.

Первичная конечная точка исследования: крупное симптоматическое эмболическое событие, диагностированное после начала лечения ИЭ. Вторичные конечные точки: 1) любое эмболическое событие, 2) госпитальная летальность.

У всех пациентов проводили оценку жалоб, данных физического и лабораторного обследования. Всем пациентам в локальной лаборатории проводились следующие исследования: общий анализ крови и биохимический анализ крови с определением уровня ревматоидного фактора, С-реактивного белка, мочевины, креатинина, электролитов.

Пациентам проспективной части исследования проводилось также обследование с использованием методов тромбодинамики, тромбоэластографии и оценка ФАТ методом проточной цитометрии. Измерения проводились в трёх временных точках: 0 день (момент диагностики ИЭ), 5 день, 14 день. Для тромбоэластографии отбирали 340 мкл цельной цитратной крови, рекальцифицированной 20 мкл 0,2 мМ раствором хлорида кальция. Были исследованы следующие параметры: R – время, k – кинетика, угол α - отражает, МА – максимальная амплитуда, Lu30 – параметр оценки лизиса сгустка на 30 минуте.

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. Для одной пробы брали 120 мкл свежеприготовленной плазмы. Активатор с тканевым фактором опускали 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 скорости роста, плотности сгустка и наличия спонтанных сгустков

Оценка функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии проводилась на образцах цельной крови. Оценивали активность различных кластеров дифференциации и гликопротеинов на поверхности тромбоцитов.

Для генетического обследования 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).

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 (Hubert *et al.*, 2013), 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.

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) (Rizzi, Ravasio, Carobbio, Mattucci, Crapis, Stellini, Pasticci, Chinello, Falcone, Grossi, Barbaro, Pan, Viale and Durante-Mangoni, 2014). 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.

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 Мана-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 под ROC-кривой (AUC). Для подисследования генетических особенностей обработка данных проводилась при помощи веб-программы SNP Stats. Информационный критерий Акаике (ИКА) использовали для определения модели наследования, наиболее соответствующей полученным результатам. Анализ выживаемости и выживаемости без эмболий проводили методом построения кривых Каплана-Майера, а факторы риска смерти и эмболий рассчитывали методом регрессии Кокса.

Основные результаты исследования

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 1). У 112 (43,24%) пациентов эмболические события диагностировались при поступлении, у 70 (27%) пациентов после начала антибиотикотерапии.



Рисунок 1 - Нарушения гемостаза у больных ИЭ (n=259)

*Изучение лабораторных вариантов нарушения гемостаза у пациентов с
инфекционным эндокардитом*

Проанализирована частота отклонения от нормальных значений различных показателей коагулограммы представлены в таблице 2.

Таблица 2 - 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 коагулограммы отмечались изменения по типу гиперкоагуляции, однако выраженные изменения были единичные.

*Изучение клинических вариантов нарушения гемостаза у пациентов с
инфекционным эндокардитом*

В таблице 3 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 3 - 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

*Изучение распространенности эмболических событий у пациентов с
инфекционным эндокардитом*

В таблице 4 и на рисунке 2 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). При поступлении немного чаще диагностировали эмболии в селезёнку, а после начала антибиотикотерапии чаще встречались почечные эмболии.

Таблица 4 - 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

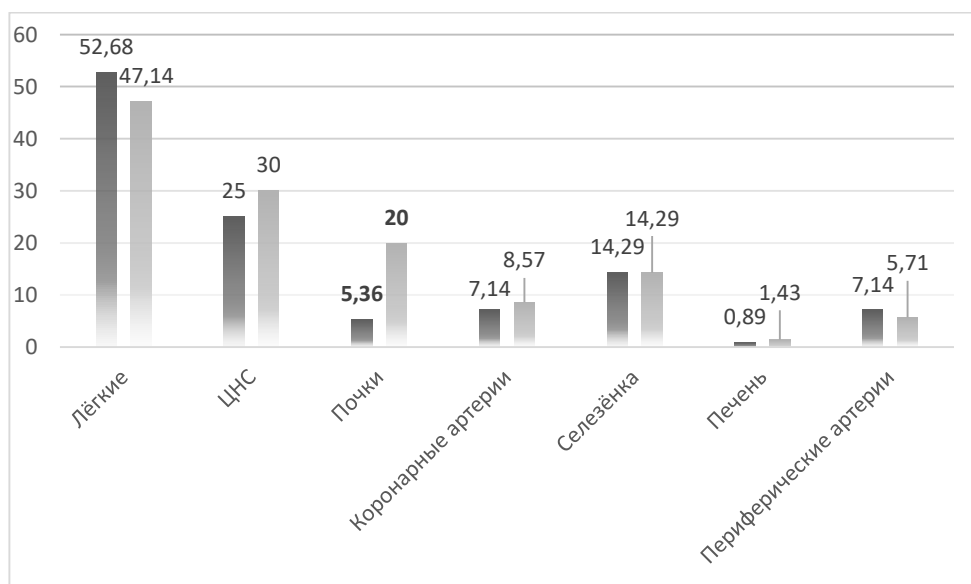


Рисунок 2 - Локализация эмболий при поступлении и после начала лечения ИЭ

Примечания: значения приведены в процентах, тёмным цветом обозначены эмболии при поступлении, светлым – эмболии после начала лечения ИЭ, жирным выделены статистически значимые отличия

*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 5 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 5 - 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	0,006
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

*Изучение значения оценки гемостаза методом тромбодинамики у больных
инфекционным эндокардитом*

На рисунке 3 указаны показатели тромбодинамики у больных ИЭ. Отмечается тенденция к гиперкоагуляции. Медианы показателей начальной скорости роста, стационарной скорости роста были выше чем в контрольной группе.

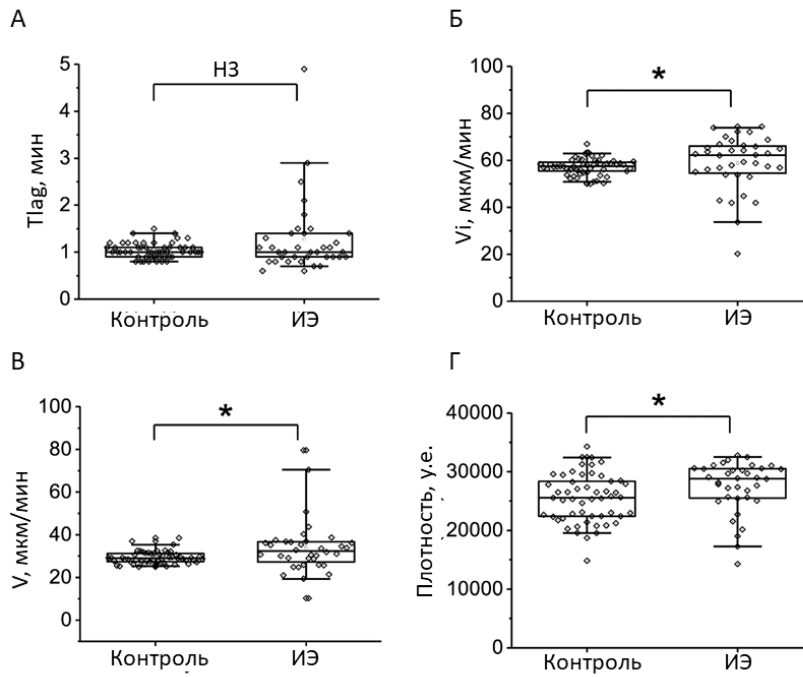


Рисунок 3 - Показатели тромбодинамики у больных ИЭ, n=37.

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

Изучение значения оценки функциональной активности тромбоцитов у больных инфекционным эндокардитом

На рисунке 4 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, так же, как и экспрессия аннексина V (связь с фосфатидилсеринем) в активном состоянии. Доля обратного захвата мепакрина неактивных тромбоцитов была ниже в группе пациентов ИЭ, что приводит к снижению доли выброса плотных гранул.

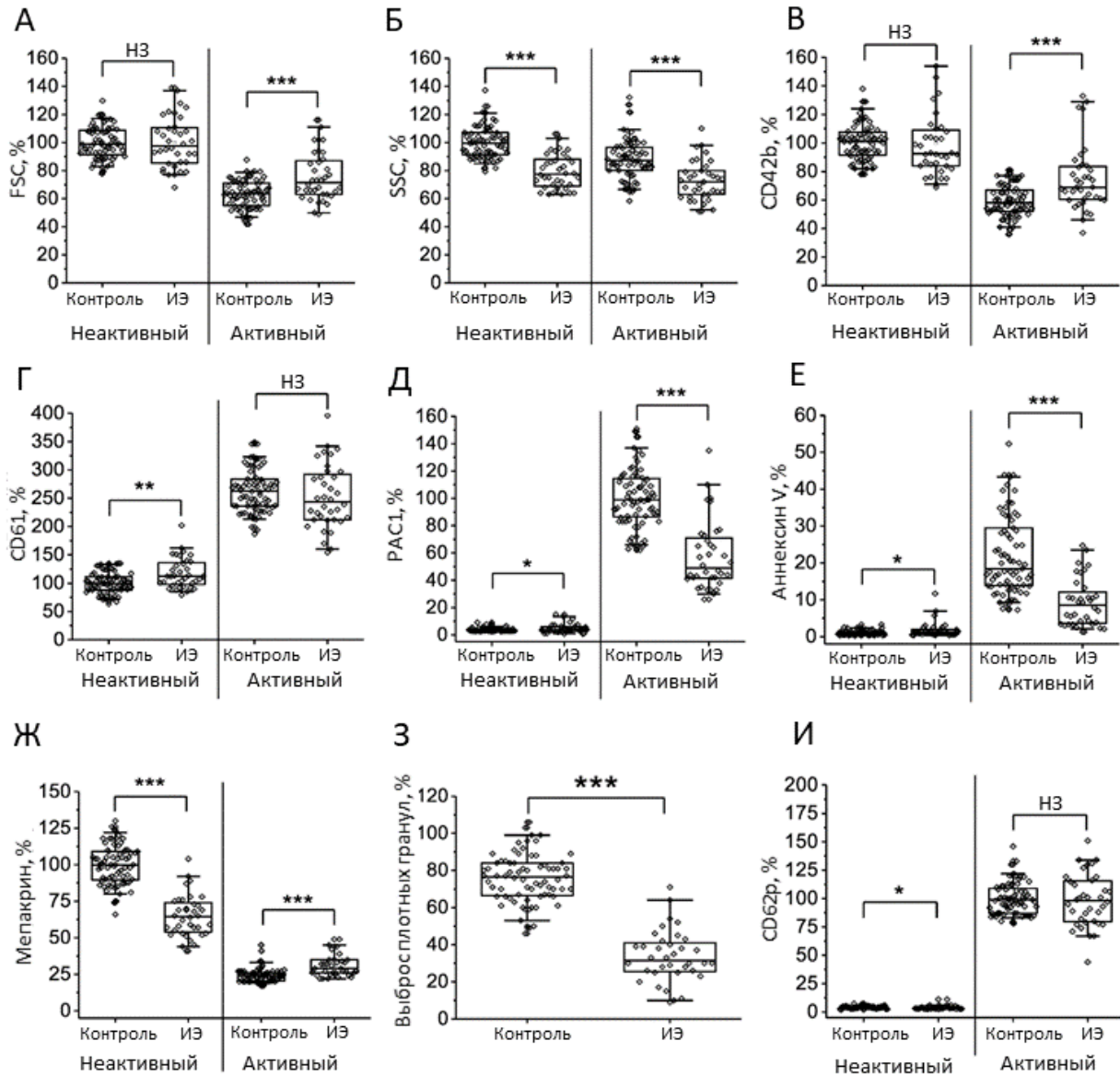


Рисунок 4 - Функциональная активность тромбоцитов у пациентов ИЭ, n=37

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

Изучение значения тромбоэластографии у больных инфекционным эндокардитом

Результаты исследования тромбоэластограммы представлены на рисунке 5. Отмечается повышение максимальной амплитуды сгустка.

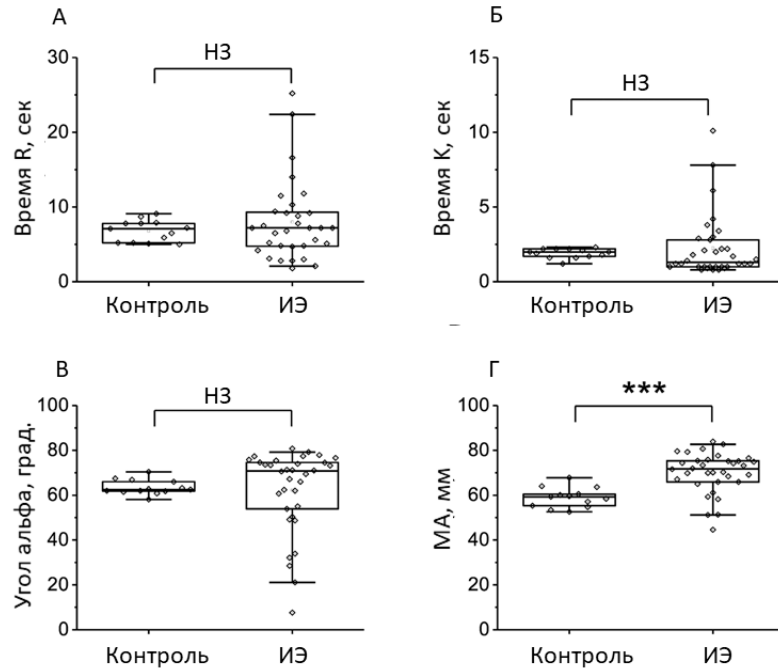


Рисунок 5 - Показатели тромбозластограммы у больных ИЭ, n=37

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

Изучение ассоциаций молекулярно-генетических факторов с эмболическими событиями

По данным генетического исследования семи генов гемостаза не было выявлено статистически значимого различия между группами пациентов для всех исследуемых генов.

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 6. 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.

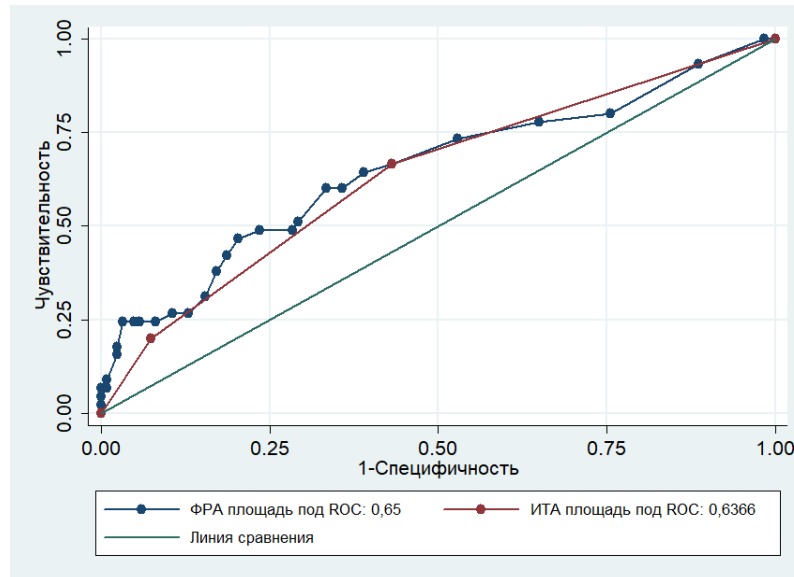


Рисунок 6 - Сравнение калькуляторов эмболического риска на популяции больных левосторонним ИЭ ГКБ им В.В. Виноградова (n=169)

Изучение исходов, анализ выживаемости и роль эмболических событий в моделировании риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекционным эндокардитом

Значимость факторов риска летальности оценивалась с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 6). Установлено, что предикторами худшей выживаемости стали: эмболические события, ИБС и ХБП в анамнезе, а также инфицирование *MRSA* и *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 6 - 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 7).

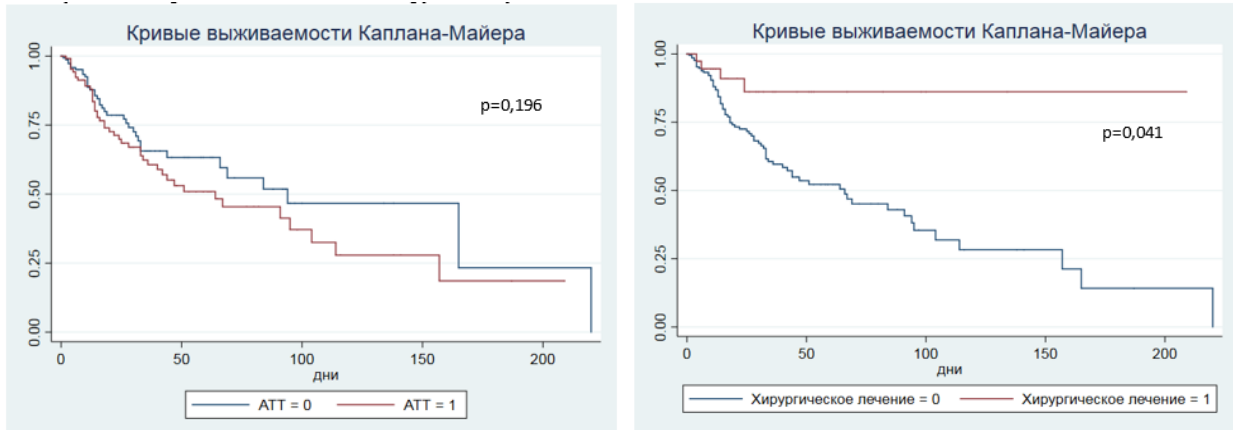


Рисунок 7 - Кривые выживаемости в группе получающих и не получающих АТТ (слева) и в группе оперированных и неоперированных пациентов с ИЭ (справа)

Примечания: АТТ- антитромботическая терапия

Значимость факторов риска эмболий в стационаре оценивалась с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 7). Установлено, что предикторами худшей выживаемости без эмболий в стационаре стали: эмболические события на момент поступления, инфицирование *MRSA*, ОПП и поражение правых отделов сердца.

Таблица 7 - 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 8).



Рисунок 8 - Кривые выживаемости без эмболий в группе получающих и не получающих АТТ (слева) и в группе оперированных и неоперированных пациентов с ИЭ (справа)

Примечания: АТТ- анти тромботическая терапия

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, GPI 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 (ITGα2, ITGβ3, GPIbα, GPIIb/IIIa, FII, FV, FXIII).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

1. Писарюк, А.С. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор) / А.С. Писарюк, В.А. Замарашкина, **Н.М. Поваляев**, Н.Б. Сафарова, Е.О. Котова, Ю.И. Бабухина Е.М. Кольцова, Ж.Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022 – Т. 18. – № 3. – С.320-331.
2. Koltsova, E.M. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis / E.M. Koltsova, M.A. Sorokina, A.S. Pisaryuk, **N.M. Povalyaev**, A.A. Ignatova, D.M. Polokhov, E.O. Kotova, A.V. Balatskiy, F.I. Ataullakhanov, M.A. Panteleev, Z.D. Kobalava, A.N. Balandina // PLoS ONE. – 2021 – V. 16 – N. 12. – e0261429
3. **Povalyaev, N.M.** Effect of antimicrobial therapy on the embolic events in patients with infective endocarditis / N.M. Povalyaev, E.O. Kotova, A.S. Pisaryuk, Y.L. Karaulova, Z.D. Kobalava // European Heart Journal. – 2021 – V.42 – N S1. – P.6123.

4. Kotova, E.O. Value of polymerase chain reaction in etiological diagnostic of infective endocarditis / E.O. Kotova, E.D. Domonova, A.S. Pisaryuk, **N.M. Povalyaev**, O.Y. Silveystrova, Y.L. Karaulova, A.Y. Moiseeva, Y. Timofeeva, Z.D. Kobalava // *European Heart Journal* - 2021 – V.42 – N S1. – P.6125.
5. **Povalyaev, N.M.** Effect of antimicrobial therapy on the embolic complications in patients with infective endocarditis / N.M. Povalyaev, E.O. Kotova, A.S. Pisaryuk, Y.L. Karaulova, Z.D. Kobalava // *European Heart Journal* - 2020 – V.22 – N S1. –
6. 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 / G. Habib, F.R. Lancellotti, B.E. Cosyns, R.O. Prendergast, G.B. Tornos, S. Matskeplishvili, Z.D. Kobalava, Y Karaulova, E. Kotova, A. Milto, A. Pisaryuk, M. Sorokina, **N. Povalyaev** // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 40. – N. 39. – P.3222-3232.
7. Habib, G. Cohort profile The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry / G. Habib, F.R. Lancellotti, B.E. Cosyns, R.O. Prendergast, G.B. Tornos, S. Matskeplishvili, Z.D. Kobalava, Y Karaulova, E. Kotova, A. Milto, A. Pisaryuk, M. Sorokina, **N. Povalyaev** // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 5. – N. 2. – P.202-207.
8. Писарюк, А.С. Клинический случай острого миокардита у пациента после протезирования митрального клапана по поводу активного инфекционного эндокардита / А.С. Писарюк, М.А. Тетерина, **Н.М. Поваляев**, Н.Б. Сафарова, И.П. Тесаков, А.С. Чукалин, Е.О. Котова, Ю.Л. Караулова, В.В. Майсков, П.В. Кахкцян, И.А. Мерай, А.С. Мильто // *Трудный пациент*. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С.6-10.
9. Моисеев, В.С. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, А.С. Писарюк, А.С. Мильто, Е.О. Котова, Ю.Л. Караулова, П.В. Кахкцян, А.С. Чукалин, А.В. Балацкий, А.Ф. Сафарова, С.А. Рачина, И.А. Мерай, **Н.М. Поваляев** // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58. – № 12. – С.66-75.
10. Sorokina, M.A. Influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes encoding platelet glycoprotein receptors and blood-coagulation factors on embolic risk in patients with infective endocarditis / M.A. Sorokina, A.A. Andreev, **N.M. Povalyaev**, A.V. Balatskiy, A.S. Pisaryuk, J.L. Karaulova, E.O. Kotova, A.S. Milto // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – V. 20. – S. 1. – P.3143.
11. Sorokina, M.A. The coagulation state of patients with infective endocarditis / MA Sorokina, **NM Povalyaev**, AA Andreev, AS Pisaryuk, JuL Karaulova, EO Kotova, AN Balandina, DM Polokhov, MA Panteleev, IA Merai, AS Milto // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – V. 20. – S. 1. – P.3144.

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)
GP1ba	гликопротеин 1b-альфа
GP IIb/IIIa	гликопротеин IIb/IIIa
GPVI	гликопротеин VI
IQR	интерквартильных размах
M	среднее значение
Me	медиана
MRSA	метициллин резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	метициллин чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>
NT-proBNP	NT-концевого фрагмента предшественник BNP
SD	стандартное отклонение
SNP	однонуклеотидные полиморфизмы
АД	артериальное давление
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВСУ	внутрисердечное устройство
ДИ	доверительный интервал
ИМТ	индекс массы тела
ИМ	инфаркт миокарда
ИЭ	инфекционный эндокардит
кДа	килодальтон
КТ	компьютерная томография
МНО	международное нормализованное отношение
ПОАК	прямые оральные антикоагулянты
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	острое почечное повреждение
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СКФ	скорость клубочковой фильтрации, рассчитана по формуле
С-РБ	С-реактивный белок
ТИА	транзисторная ишемической атака
ТЭГ	тромбоэластография
ФАТ	функциональная активность тромбоцитов
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ХБП	хроническая болезнь почек
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭС	эмболические события
ЭХО-КГ	эхокардиография

Поваляев Никита Михайлович (Российская Федерация)

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

В исследование включено 259 пациентов, проходивших лечение в стационаре в связи с инфекционным эндокардитом. Клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с ИЭ имеются в 69,11%. Лабораторные изменения системы гемостаза встречаются более чем у половины пациентов с ИЭ, преимущественно по типу гиперкоагуляции. 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. Показана сопоставимая чувствительность и специфичность двух калькуляторов эмболического риска (французский и итальянский) с одинаковой средней диагностической эффективностью ($AUC < 0,7$). 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. Не было выявлено достоверной связи эмболических событий с наличием полиморфизмов 7 генов белков свертывающей системы крови.

Povalyaev Nikita (Russian Federation)

Disorders of the hemostasis system in infective endocarditis and predicting the risk of embolic complications. The role of integrated tests for assessing hemostasis, functional activity of platelets and genetic studies of proteins of the blood coagulation system

The study included 259 patients that underwent a hospital treatment due to infective endocarditis (IE). Clinical manifestations of hemostasis disorders in patients with IE are present in 69.11% of cases. Laboratory changes in the hemostasis system occur in more than half of patients with IE, mainly by the type of hypercoagulability. IE complicated by embolic events has a significantly higher mortality rate with independent predictors of recurrent embolic events: a history of stroke/TIA, embolic events on admission, vegetation size over 13 mm. Comparable sensitivity and specificity of the two embolic risk calculators (French and Italian) was shown with the same mean diagnostic efficiency ($AUC < 0.7$). Patients with IE were characterized by a tendency to hypercoagulability and preactivation of platelets according to thrombodynamic tests, functional activity of platelets by flow cytometry, thromboelastogram without a significant association with the risk of embolic events. There were no significant associations of embolic events with the SNPs of 7 genes of proteins of the blood coagulation system.