

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Дёмин Дмитрий Алексеевич**  
**КЛИНИЧЕСКАЯ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА СЕПТИЧЕСКОГО ЭМБОЛИЧЕСКОГО**  
**ИНСУЛЬТА**

3.1.24. Неврология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
А. А. Кулеш

Пермь 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1. Эпидемиология неврологических осложнений инфекционного эндокардита .....	13
1.2. Факторы риска неврологических осложнений инфекционного эндокардита .....	16
1.3. Стратификация риска эмболии.....	19
1.4. Диагностика инфекционного эндокардита: роль нейроангиовизуализации .....	20
1.5. Особенности лечения инфекционного эндокардита и его неврологических осложнений .....	24
1.6. Сроки оперативного лечения: влияние неврологических осложнений.....	27
1.7. Влияние неврологических осложнений на непосредственные / отдаленные результаты кардиохирургического лечения и прогноз..	33
<b>ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	37
2.1. Общая характеристика участников исследования, условия его проведения .....	37
2.2. Описание методов исследования.....	40
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА</b> .....	49
3.1. Распространенность неврологических осложнений «левостороннего» инфекционного эндокардита .....	49
3.2. Время развития неврологических осложнений .....	50
3.3. Описание групп в зависимости от наличия неврологических осложнений.....	54
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ</b> .....	60
4.1. Клинические особенности неврологических осложнений .....	60

4.2. Нейровизуализационные особенности инсультов.....	62
4.3. Оценка паттерна сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями.....	64
<b>ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....</b>	<b>71</b>
5.1. Предикторы симптомных неврологических осложнений .....	71
5.2. Предикторы ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки .....	75
5.3. Влияние неврологических осложнений на течение заболевания и результаты комплексного (в т.ч. хирургического) лечения .....	80
<b>ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>94</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>101</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>103</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>104</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>106</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>127</b>
Приложение 1 .....	127
Приложение 2 .....	129

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Самой частой причиной септической церебральной эмболии является инфекционный эндокардит (ИЭ) — внутрисердечное инфекционное заболевание с полиорганными осложнениями. При этом поражение головного мозга — наиболее частое осложнение ИЭ, так, до четверти пациентов могут переносить клинически симптомный ишемический инсульт (ИИ), имеющий важные особенности диагностики и лечения в условиях эндокардита [83, 87]. К другим, более редким, типам неврологических осложнений относятся внутрочерепные (внутричерепные, субарахноидальные) кровоизлияния (ВЧК), инфекционные аневризмы, менингиты, энцефалиты и абсцессы [79, 83]. Таким образом, ИЭ и септическая эмболия ассоциирована с широким спектром неврологических проявлений, что объясняется патогенезом заболевания — отсев инфицированного материала (вегетаций) с развитием окклюзии церебральных артерий, ангиита и кровоизлияний, инфекционного поражения вещества головного мозга и/или его оболочек.

Верификация ИЭ может быть сложной задачей, при этом задержка в установлении диагноза и развитие эмболических событий приводят к повышению риска неблагоприятного исхода [73, 80]. Неврологические осложнения могут влиять на первичную диагностику ИЭ, особенности ведения пациентов в остром периоде заболевания и сроки оперативного лечения [33, 83]. С целью оценки эмболических рисков ИЭ и планирования лечебной (в т. ч. хирургической) тактики необходимо иметь информацию о предикторах неврологических осложнений — клинических, эхокардиографических и лабораторных [38, 39, 83]. Однако результаты исследований, посвященных настоящему вопросу, являются неполными и зачастую противоречивыми. Все вышеизложенное демонстрирует актуальность проблемы неврологических осложнений ИЭ, изучение которой

необходимо для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у данной сложной категории пациентов.

**Цель исследования** – изучить неврологические осложнения у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное лечение, в аспекте частоты встречаемости, клинических и нейровизуализационных особенностей, предикторов развития и влияния на прогноз.

Для реализации цели исследования поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить частоту встречаемости и клинический полиморфизм септической церебральной эмболии в популяции пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное (в т.ч. кардиохирургическое) лечение.

2. Исследовать клинико-демографические параметры и особенности неврологического статуса пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита.

3. Проанализировать нейровизуализационные особенности поражения головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита.

4. Оценить предикторы развития септической церебральной эмболии и их влияние на краткосрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное лечение.

**Гипотеза исследования.** Оценка церебральных осложнений инфекционного эндокардита позволит выделить их клинико-радиологические особенности, знание которых может способствовать более быстрой идентификации данной причины неврологического события. Выявление предикторов неврологических осложнений позволит выделить группу пациентов с инфекционным эндокардитом, подверженную максимальному риску эмболии, для минимизации сроков комплексного (в т.ч. хирургического) лечения. Оценка краткосрочных и долгосрочных

результатов терапии позволит определить прогноз пациентов с эндокардитом, у которых развилась септическая церебральная эмболия.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Впервые в российской популяции пациентов проанализирована семиотика, предикторы и клиническая значимость неврологических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное (в т.ч. кардиохирургическое) лечение. Поражение центральной нервной системы имеет место у четверти пациентов, развивается преимущественно в первый месяц заболевания, характеризуется в большинстве случаев церебральной эмболией и у 6% пациентов выступает первой манифестацией инфекционного поражения клапанов сердца.

Одним из направлений работы явилось установление клинικο-демографических особенностей пациентов с неврологическими осложнениями, в частности редкости ожирения в данной группе при высокой частоте системной эмболии и эмбологенных вегетаций.

Инновационным аспектом исследования выступает получение данных, свидетельствующих о том, что помимо очагового неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита в каждом четвертом случае развивается синдром энцефалопатии, не соответствующий тяжести инсульта, а гипертермия в дебюте заболевания наблюдается у 9 из 10 пациентов.

Впервые описан высокоспецифичный для ишемического инсульта на фоне инфекционного эндокардита МРТ-паттерн поражения головного мозга в виде сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями или субарахноидальным кровоизлиянием.

Дополнительной научной новизной исследования стало установление предикторов неврологических осложнений при эндокардите и разработка соответствующей логистической регрессионной модели.

Впервые показано, что наличие неврологических осложнений не ухудшает госпитальный прогноз у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное (в т.ч. кардиохирургическое) лечение, а также не влияет на долгосрочную выживаемость и риск отдаленного инсульта.

### **Практическая значимость работы**

Выделены клинико-радиологические особенности неврологических осложнений инфекционного эндокардита, применимые для анализа уже в рамках первого этапа оказания медицинской помощи пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой.

Выделен характерный для инсульта на фоне инфекционного эндокардита МРТ-паттерн поражения – сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями или субарахноидальным кровоизлиянием.

Определены простые инструментально-лабораторные и клинические предикторы неврологических осложнений, позволяющие выделить наиболее уязвимую группу пациентов с инфекционным эндокардитом, подверженную высокому риску септической церебральной эмболии.

Оценен прогноз у пациентов с неврологическими осложнениями инфекционного эндокардита после проведения комплексного (в т.ч. хирургического) лечения, определены предикторы неблагоприятного исхода в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения.

Внедрен в работу первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров алгоритм ранней диагностики ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки на фоне инфекционного эндокардита.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Неврологические осложнения имеют место у четверти пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших в дальнейшем

кардиохирургическое лечение, как правило, развиваются в первый месяц и у 4 из 5 пациентов представлены церебральной эмболией.

2. Пациенты с неврологическими осложнениями инфекционного эндокардита и без таковых не отличаются по исходным клинико-демографическим характеристикам, тяжести кардиальной дисфункции, видам возбудителей и приему антитромботической терапии, но имеют вегетации большего размера и чаще переносят системные эмболии.

3. Сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями или субарахноидальным кровоизлиянием является типичным нейровизуализационным паттерном ишемического инсульта на фоне инфекционного эндокардита.

4. Модель, учитывающая эмбологенные характеристики вегетаций, системные эмболии и уровень лейкоцитов, обеспечивает высокое качество персонифицированной оценки вероятности наличия симптомных неврологических осложнений. При этом их развитие не влияет на госпитальный прогноз при оказании комплексной (в т.ч. хирургической) помощи, годовые и отдаленные показатели выживаемости и риск отдаленного инсульта у пациентов с инфекционным эндокардитом.

### **Связь диссертационной работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №7 от 12.04.2023 г.). Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

### **Личный вклад диссертанта в исследование**



Автором самостоятельно проведен обзор литературных научных данных по вопросам диссертации, сформулирована гипотеза и осуществлен дизайн научного исследования, определены его цель и задачи, сформирована клиническая и лабораторно-инструментальная база данных пациентов, включенных в исследование. Диссертантом самостоятельно проведена оценка анамнеза неврологических событий, клинический осмотр пациентов, выполнена статистическая обработка материала, осуществлена подготовка публикаций по теме диссертационной работы.

За помощь в реализации исследования выражаем благодарность канд. мед. наук, доценту кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, врачу сердечно-сосудистому хирургу ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань) Энгиноеву Сослану Тайсумовичу, заведующему кардиохирургическим отделением №3 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань) Козьмину Дмитрию Юрьевичу, врачу-кардиологу кардиохирургического отделения №3 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань) Демецкой Виктории Васильевне, ассистенту кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующей кабинетом функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань) Стомпель Динаре Рафаиловне, канд. мед. наук, ассистенту кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующему отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань) Пасюге Вадиму Владимировичу, заведующей отделением лучевой диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань) Шапошниковой Елене

Игоревне, ассистенту кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России Астанину Павлу Андреевичу.

### **Апробация работы**

Материалы работы доложены и обсуждены на следующих конференциях и конгрессах: научно-практическая онлайн-конференция «Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии, методы хирургической и медикаментозной профилактики» (Москва, 2021), III Всероссийская конференция с международным участием «Каспийские Встречи. Передовые технологии в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Астрахань, 2022), Форум молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичным методам лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Москва, 2022), Международная научно-образовательная онлайн-конференция «Доказательная неврология» (Москва, 2023). Исследовательская работа заняла 3 место на конкурсе молодых ученых в рамках X Международного образовательного форума «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2023).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликованы 8 научных работ, из них 4 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России (К1, К2) и 3 – в изданиях международной базы данных Scopus (К1), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань), регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», неврологического отделения для больных с ОНМК КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы с результатами собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 19 работ отечественных авторов и 90 – зарубежных ученых. Исследование иллюстрировано 15 таблицами и 16 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – инфекционное поражение сердца с вовлечением эндокарда одного или нескольких клапанов, протезов или внутрисердечных устройств. Ежегодная заболеваемость достигает 15 на 100 000 человек и продолжает расти [9, 89, 107]. По данным Global Burden of Disease Study (2019) за период с 1990 по 2019 г. число случаев ИЭ увеличилось в 2,3 раза [104]. Параллельно этому меняется этиологическая структура заболевания – уменьшается количество ИЭ клапанов с ревматическими пороками и возрастает число случаев ИЭ на фоне дегенеративных вальвулопатий, протезов клапанов и внутрисердечных устройств [89, 102]. Так, на долю протезного ИЭ приходится до 1/4 случаев эндокардита [83, 98]. Средний возраст возникновения ИЭ составляет 43–62 года, 2/3 пациентов – мужчины [6, 8, 98].

Патогенез заболевания заключается в адгезии тромбоцитов и бактерий (при транзиторной бактериемии или наличии очагов инфекции) на скомпрометированные клапаны сердца с последующей бактериальной пролиферацией, нейтрофильной и макрофагальной инфильтрацией, что приводит к формированию вегетаций [24, 70]. Клиническая картина ИЭ состоит из общеинфекционных (гипертермия, озноб, повышение воспалительных маркеров крови) и кардиальных (сердечная недостаточность, аускультативный шум, данные эхокардиографии – вегетации, абсцессы, дисфункция нативного или протезированного клапана) симптомов, а также септических эмболических событий (ИИ и транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия при «левостороннем» ИЭ – поражение аортального и/или митрального клапанов; тромбоэмболия легочной артерии при «правостороннем» ИЭ – поражение трикуспидального клапана или наличие электродов кардиостимулятора) [4, 6, 11, 20]. Таким образом, ИЭ является внутрисердечным инфекционным заболеванием с полиорганными (в т.ч. неврологическими) осложнениями. Наличие «нейроосложнений» влияет

на первичную диагностику ИЭ, особенности лечебной тактики, в т.ч. решение вопроса о кардиохирургическом вмешательстве (показания, сроки операции). Исходя из этого в состав рекомендованной ESC (2015) «команды эндокардита» должны входить неврологи, нейрохирурги и нейрорадиологи, участвующие в лечении пациентов с ИЭ [20].

Несмотря на успехи в диагностике и терапии ИЭ, заболевание сохраняет высокие показатели летальности, достигающие 20–30% [6, 10, 83]. При этом одним из основных предикторов смертности по данным ряда авторов выступают неврологические (цереброваскулярные) осложнения [10, 40, 100].

### **1.1. Эпидемиология неврологических осложнений инфекционного эндокардита**

Септическая церебральная эмболия, имеющая широкий клинический полиморфизм, является самым частым экстракардиальным проявлением ИЭ [7, 12]. Симптомные ишемические, геморрагические и инфекционные церебральные поражения наблюдаются в среднем у каждого четвертого пациента [83]. При этом разные типы неврологических осложнений могут по-разному влиять на клиническое течение ИЭ.

Самой частой формой неврологических осложнений является ИИ, возникающий в результате миграции фрагмента вегетации в церебральные артерии, реже в результате ИЭ-ассоциированного васкулита [3, 17, 78]. Частота ИИ составляет 14–25% [83, 87]. На долю ИИ приходится 55% от всех случаев неврологических осложнений ИЭ [73, 83] и 68–78% от всех ИЭ-ассоциированных инсультов [39, 73]. ИИ может быть первым проявлением ИЭ [1, 11]. Так, по данным García-Cabrera E. и соавт. (2013) дебют ИЭ с ИИ наблюдался у 7% пациентов [83]. К другим распространенным тромбоэмболическим осложнениям ИЭ относятся инфаркты селезенки и почек. Согласно российскому ретроспективному многоцентровому

исследованию МАЭСТРО, включающем 406 случаев определенного или вероятного ИЭ, в РФ общая частота эмболий при ИЭ составляет 38,2% [4]. В 2,9–5% случаев ИЭ наблюдаются внутричерепные (внутри мозговые и субарахноидальные) кровоизлияния [39, 83]. Среди механизмов ВЧК выделяют разрыв инфекционной интракраниальной аневризмы (ИИА), геморрагическую трансформацию ИИ и неустановленную причину (вероятно, связана с ангиитом и эрозией сосудистой стенки). По данным ретроспективного одноцентрового исследования Salaun E. и соавт. (2018), включающем 963 пациента с левосторонним ИЭ, частота ВЧК из-за разрыва аневризм составляет 2,3%, геморрагической трансформации ИИ – 2,8%, неизвестной причины – 2% [68]. В 4,6–32% случаев ИЭ выявляются ИИА (чаще веретенообразные, у каждого пятого пациента – множественные), причиной которых является попадание инфекционного материала в *vasa vasorum* с последующим воспалением стенки артерии и ее расширением [41, 49, 64, 92]. В результате того, что аневризмы образуются в результате эмболии, они наблюдаются только при левостороннем ИЭ, а типичной их локализацией являются корковые сегменты церебрального русла – в 2/3 случаев М4 сегмент средней мозговой артерии (СМА). Из-за тонкой стенки инфекционные аневризмы (в т.ч. малых размеров) могут иметь высокий риск разрыва [51, 69, 101, 108]. Так, в систематическом обзоре Ragulojan R. и соавт. (2019), включающем 131 публикацию и 499 пациентов, каждая третья инфекционная аневризма имела историю разрыва [92]. В обзоре Ducruet A.F. и соавт. (2010), включающем 27 публикаций и 287 случаев ИИА, пациенты с инфекционными аневризмами переносили субарахноидальное кровоизлияние (САК) в 22% случаев, внутримозговое кровоизлияние (ВМК) – в 28%, внутрижелудочковое кровоизлияние – в 5% [69]. У 54–59% пациентов с ИЭ по данным МРТ выявляются церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), отражающие подострый воспалительный микрососудистый процесс [35, 49]. ЦМК часто множественные (в 74% случаев, среднее количество –  $8,7 \pm 19,26$  ЦМК на пациента) и имеют корковую локализацию (в 85,5% случаев) [34].

Среди инфекционных поражений головного мозга встречается менингит (1–6%) и абсцесс (0,1–4,6%), возникающие в результате гематогенного распространения инфекции. Абсцессы часто множественные, типичная локализация - граница серого и белого вещества [39, 82, 83, 100]. Они могут быть причиной значительного отека, кровоизлияния и/или масс-эффекта [77]. У 5–20% пациентов отмечается синдром энцефалопатии, который может быть вторичным к системной инфекции (сепсис-ассоциированная энцефалопатия), церебральной эмболизации или нейроинфекции, дыхательной недостаточности, гиперазотемии, электролитным нарушениям, побочным эффектам высокоинтенсивной антибактериальной терапии [37, 77, 79, 80, 83]. Указанные различные механизмы церебральных поражений подтверждают гипотезу о синергетическом сочетании тромбоэмболий фрагментами вегетаций, менингита и васкулита мелких сосудов головного мозга, создающего отличительную картину неврологических осложнений ИЭ [78].

В 8,5% случаев наблюдается пиогенный спондилит (спондилодисцит), возникающий при попадании инфекции в метафизарные сосудистые аркады [82, 96]. Описаны единичные случаи ИЭ-ассоциированной острой воспалительной полирадикулонейропатии, множественной и изолированной мононевропатии [22, 27, 52].

Данные нейроэпидемиологии ИЭ существенно варьируют между исследованиями, что зависит от ряда факторов: особенности популяции пациентов с ИЭ (левосторонний ИЭ / ИЭ любой локализации, тяжесть течения, проведение кардиохирургических вмешательств), рутинное или таргетное выполнение нейровизуализации, а также модальность проведенных исследований (МРТ или КТ). Более высокую частоту симптомных неврологических осложнений имеют пациенты с тяжелым течением ИЭ. Так, в проспективном многоцентровом исследовании ENDOREA (2011) у пациентов, госпитализированных с левосторонним ИЭ в отделение реанимации (n=198), частота  $\geq 1$  неврологического осложнения

составила 55% (ИИ у 40% пациентов, ВЧК у 26,8%, ИИА у 5%, менингит у 20,7%, абсцесс у 7%) [76]. Высокая распространенность асимптомных неврологических осложнений продемонстрирована в проспективном одноцентровом исследовании IMAGE (2010), включающем 130 пациентов с ИЭ. В случае отсутствия неврологических симптомов МРТ позволила выявить церебральные осложнения у 8 из 10 пациентов (47% случаев – асимптомные инфаркты, 59% – ЦМК, 6% – ВЧК, 8% – САК, 8% – неразрывавшиеся ИИА, 6% – абсцессы). У 2/3 пациентов было зафиксировано более одного вида поражений мозга [49]. В мета-анализе Ahn Y. и соавт. (2022), включающем 2133 пациента из 21 исследования, продемонстрирована суммарная частота симптомных и асимптомных церебральных поражений при выполнении МРТ у пациентов с ИЭ. Острые инфаркты наблюдались в 61,9%, ЦМК – в 52,9%, ВЧК – в 24,7%, абсцесс или менингит – в 9,5%, ИИА – в 6,2% [60].

Оценка нейроэпидемиологии ИЭ является трудной задачей ввиду полиморфизма неврологических осложнений и разных диагностических подходов исследователей. Данные по распространенности церебральных осложнений не до конца раскрыты, что диктует необходимость дальнейшего накопления знаний.

## **1.2. Факторы риска неврологических осложнений инфекционного эндокардита**

К факторам риска ИИ при ИЭ относится размер вегетации. В систематическом обзоре и мета-анализе Yang A. и соавт. (2019), включающем 11215 случаев ИЭ из 47 исследований, размер вегетации >10 мм был предиктором эмболических событий (ОР 1,87) [38]. В ретроспективном одноцентровом исследовании Valenzuela I. и соавт. (2018), включающем 1157 пациентов, размер вегетации >10 мм повышал риск инсульта в 2,2 раза [39]. В исследовании Italian Study on Endocarditis (2014)



предиктором эмболии был размер вегетации  $\geq 13$  мм (ОШ 2,1) [87], а в исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) –  $\geq 3$  см (ОР 2,02) [83]. Согласно данным Jung B. и соавт. (2013) на каждый миллиметр длины вегетации приходится 10% увеличение числа ишемических событий [42]. Напрямую с размером вегетации связана его мобильность, также являющаяся фактором риска эмболии – ОШ 10,39 по данным Deprèle C. и соавт. (2004) [94]. В ряде других исследований, напротив, не было продемонстрировано достоверной связи между длиной вегетаций и эмболическим риском, что могло быть связано с низкой частотой её документации и/или выполнения чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) [31, 79].

Другим сильным предиктором неврологических осложнений ИЭ является возбудитель *Staphylococcus aureus*, имеющий высокую вирулентность и способность индуцировать агрегацию тромбоцитов [4, 77]. Его преобладающая частота наблюдается при всех основных типах неврологических осложнений: эмболический ИИ (27%), ВЧК (30%), менингит (47%) [83]. В исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) в случае *S.aureus*-ассоциированного ИЭ неврологические осложнения наблюдались у 43,3% пациентов, что в два раза выше, чем при других возбудителях (*Streptococcus viridans* – 19%, *Staphylococcus* (коагулазонегативные формы) – 21%, *Enterococcus* – 20%) [83]. В систематическом обзоре и мета-анализе Yang A. и соавт. (2019) инфекция *Staphylococcus aureus* была предиктором эмболических событий с ОР 1,64, в то время как *Streptococci* были ассоциированы с низким риском – ОР 0,85 [38]. Однако в ретроспективном одноцентровом исследовании Monteleone P.P. и соавт. (2014), посвященном ИЭ-ассоциированным ИИА, основным возбудителем в когорте из 151 пациента выступил *Streptococcus viridans*. Вероятно, это связано с тем, что в отличие от *Staphylococcus aureus* он имеет низкую вирулентность с медленным прогрессированием эндокардита, что позволяет («дает время») отсеву инфекционного материала привести к

образованию аневризмы [41]. Таким образом, инфекционный профиль может различаться в зависимости от типа неврологических осложнений ИЭ.

Поражение митрального клапана (особенно передней створки, являющейся более мобильной) при ИЭ также является фактором риска церебральных осложнений – ОР 1,29 по данным García-Cabrera E. и соавт. (2013), инсульта – ОШ 2,2 по данным Valenzuela I. и соавт. (2018) [39,83]. В систематическом обзоре и мета-анализе Yang A. И соавт. (2019) ИЭ митрального клапана также был предиктором эмболических событий (ОР 1,24) [38]. Вероятно, это связано с более низким систолическим напряжением сдвига вокруг митрального клапана и стазом крови в левом предсердии в условиях клапанной дисфункции, что приводит к образованию более крупных вегетаций [39]. В других исследованиях не продемонстрировано, что ИЭ митрального клапана по сравнению с аортальным повышает риск эмболии – по данным Misfeld M. и соавт. (2014) не было разницы по частоте инсульта, а по данным Rizzi M. и соавт. (2014) по частоте всех эмболических событий [87, 98]. К другим факторам риска ИИ относятся: многоклапанный ИЭ (аортальный и митральный клапаны), протезный ИЭ, наличие абсцесса (паравальвулярно или на створке клапана), предшествующая эмболия и отсутствие или задержка антибактериальной терапии [38, 39, 44, 83, 87, 98].

К факторам риска ВЧК по данным крупного исследования Salaun E. (2018) относятся: ИИА (ОШ 100,2), ИИ (ОШ 4,2), другие симптомные системные эмболии (ОШ 14,1), тяжелая клапанная недостаточность (ОШ 3,2) и тромбоцитопения  $<150 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 2,3) [68]. В исследовании Valenzuela I. и соавт. (2018) предикторами ВЧК были грибковая инфекция (ОШ 6,4), хроническая ревматическая болезнь сердца (ОШ 3,3) и мужской пол (ОШ 3,5) [39]. Взаимосвязь ВЧК с эмболическими событиями и их факторами риска объясняется патогенезом заболевания – развитие кровоизлияний опосредовано отсевом инфекционного материала с развитием артериита, ИИА и/или ИИ с геморрагической трансформации зоны инфаркта. По данным García-Cabrera E. и соавт. (2013) при использовании антикоагулянтов

риск ВЧК повышается в 2,7 раза [83]. По данным проспективного одноцентрового исследования ECHO-IMAGE Study (2013), включающем 120 пациентов, к факторам риска ЦМК относится протезный ИЭ (ОШ 8,01), что также, вероятно, связано с использованием антитромботической терапии [42]. В свою очередь по данным ретроспективного одноцентрового исследования Cho S.M. (2018), включающего 191 пациента, наличие ЦМК (>5 и/или с накоплением контраста внутри кровоизлияния), а также сулькальный тип T2\* поражений повышало вероятность наличия ИИА [36]. По данным небольшого (n=26) ретроспективного одноцентрового исследования Okazaki S. и соавт. (2011) наличие ЦМК повышает риск развития ВЧК (ОШ 34,0) [35].

К факторам риска менингита и церебрального абсцесса относится возбудитель *Staphylococcus aureus* [83]. Так, эндокардит выявляется у 2% пациентов с бактериальным менингитом [50]. Однако при менингите, вызванном *Staphylococcus aureus*, ИЭ встречается у 1 из 3–5 пациентов [59, 95]. К обратной ситуации относится развитие ИЭ (чаще аортального клапана) у больных с пневмококковым менингитом и пневмонией (триада Ослера) [77, 50].

В целом, данные по предикторам неврологических осложнений при ИЭ противоречивы. При этом определение и детализация факторов риска необходимы, с одной стороны, для понимания их патогенеза, с другой – для решения прикладных практических вопросов (разработка прогностических моделей, обоснования таких клинических решений, как возможность и сроки кардиохирургических операций), что свидетельствует о высокой потребности в их дальнейшем изучении.

### **1.3. Стратификация риска эмболии**

Оценка предикторов эмболии имеет важное значение в определении лечебной тактики, в первую очередь в отборе пациентов на раннее

хирургическое лечение. Соответственно, было предложено несколько шкал эмболического риска. Согласно Italian Study on Endocarditis (2014) возможно использовать два фактора для стратификации риска эмболии при левостороннем ИЭ – размер вегетации  $\geq 13$  мм и этиология *Staphylococcus aureus* (по 1 баллу за каждый показатель). При 0 баллах риск эмболии низкий (11,8% в течение 30 дней), при 1 балле – промежуточный (24,5% в течение 30 дней), при 2 баллах – высокий (37,7% в течение 30 дней) [87]. Во французском калькуляторе риска эмболии также учитывается размер вегетации ( $> 10$  мм), *Staphylococcus aureus*, а также предшествующая эмболия, возраст, сахарный диабет и фибрилляция предсердий. Последние 3 параметра отражают вклад протромботического фактора в реализацию эмбологенного потенциала ИЭ. Полученный в результате калькуляции результат представлен графиком эмболического риска в течение 6 месяцев [88].

#### **1.4. Диагностика инфекционного эндокардита: роль нейроангиовизуализации**

Диагноз ИЭ выставляется на основании клинических, эхокардиографических и микробиологических данных с использованием модифицированных критериев Duke [20]. В качестве диагностического метода первой линии обычно выступает трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ), которая имеет чувствительность 60–70% и 50% при ИЭ нативного и протезированного клапанов, соответственно, и специфичность 90–95%. ЧП-ЭхоКГ имеет более высокую чувствительность (96% и 92%, соответственно) при аналогичной специфичности (90%) [43, 93]. Согласно российскому ретроспективному многоцентровому исследованию МАЭСТРО в РФ отмечается низкая частота использования ЧП-ЭхоКГ (15,8% случаев), что затрудняет раннюю диагностику ИЭ [19]. К «большим» визуализационным критериям ИЭ относятся: вегетации, абсцессы,

псевдоаневризмы, перфорации, фистулы и дисфункция протеза [20]. Дополнительно может применяться метод 3D-эхокардиографии, позволяющий получить пространственную информацию о вегетациях, абсцессах и клапанной дисфункции [2, 56]. В качестве расширенной кардиовизуализации могут использоваться КТ сердца, а также ОФЭКТ и ПЭТ, малодоступные в повседневной практике.

Вторым «большим» критерием ИЭ являются положительные посевы крови, которые при подозрении на ИЭ должны быть взяты, не ожидая пика лихорадки до старта антибактериальной терапии [83, 71]. Частота идентификации возбудителя по данным регистра ESC-EORP EURO-ENDO (2022) составляет 83,2%, при этом отрицательные микробиологические тесты выступают предиктором летальности, что демонстрирует важность своевременной и полной лабораторной диагностики ИЭ, включающей молекулярнобиологические, иммунохимические и иммуногистохимические исследования [14, 86]. В РФ частота выявления возбудителя составляет 35,5–62,4%% [6,8]. В исследовании Euro Heart Survey (2005), характеризующем профиль ИЭ в Европе, самый частый возбудитель - *Staphylococcus aureus*, он встречается у каждого третьего пациента, реже наблюдаются *Enterococci* (14%), *Streptococcus viridans* (13%) и другие *Streptococci* (15%) [67]. В РФ *Staphylococcus aureus* идентифицируется у 2,5–46,2% пациентов [13, 18].

К «малым» критериям ИЭ относятся: гипертермия, сосудистые (в т.ч. ИИ, ВЧК, ИИА) и иммунологические феномены, предрасположенность (клапанная патология, использование наркотических средств), а также микробиологические данные, не входящие в «большие» критерии [20]. При наличии вегетаций в отсутствии гипертермии и лабораторных признаков инфекционного процесса необходимо подозревать небактериальный тромбэндокардит – неинфекционный эндокардит, характеризующийся наличием стерильных вегетаций (состоят из фибрина и агрегатов тромбоцитов) с высоким эмболическим потенциалом. У 4 из 5 пациентов небактериальный тромбэндокардит ассоциирован со злокачественными

новообразованиями, реже наблюдается при диффузных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка) и/или антифосфолипидном синдроме, гиперкоагуляционных состояниях, СПИД и др. [23]. Диагностика данного типа эндокардита имеет важное клиническое значение, так как способствует выявлению основного заболевания, а также изменению лечебной тактики. Если при ИЭ следует избегать рутинной антикоагуляции, то при небактериальном тромбэндокардите показано назначение парентеральных антикоагулянтных препаратов (при отсутствии противопоказаний, например, рака с активным кровотечением) с последующим переходом на пероральный антикоагулянт [20].

Для детекции ИЭ-ассоциированных неврологических осложнений МРТ головного мозга превосходит КТ. Так, частота асимптомных церебральных поражений составила 4% при выполнении КТ в исследовании Thuny F. и соавт. (2007) и 79% при выполнении МРТ в исследовании IMAGE (2010) [49, 61]. МРТ превосходит КТ, в первую очередь, за счет выявления церебральных инфарктов малых размеров и ЦМК. В исследовании Valenzuela I. и соавт. (2018), в котором в 4 из 5 случаев ИИ на фоне ИЭ была выполнена МРТ головного мозга, отмечены следующие нейровизуализационные характеристики: вовлечение СМА – 91,7%, поражение передней и задней циркуляция – 51%, кортикальные очаги – 39%, геморрагическая трансформация – 35,4% [39]. В исследовании Okazaki S. и соавт. (2013), включающем 85 пациентов с «левосторонним» ИЭ, которым была выполнена МРТ, среди пациентов с ишемическими поражениями у 60% были мелкие очаги (<10 мм), у 77% — множественные инфаркты (в среднем 3 очага, диапазон: 1-32), у 64% — поражение разных сосудистых бассейнов [25]. В исследовании Hess A. И соавт. (2013) в 52,5% случаях были выявлены инфаркты разного срока давности, что отражает рецидивирующий характер кардиоэмболии [34]. Таким образом, ИИ на фоне ИЭ характеризуется всеми типичными МР-признаками кардиоэмболического подтипа инсульта (разные артериальные бассейны, кортикальные инфаркты, высокая частота

геморрагической трансформации), данных по частоте вовлечения коры островка, также являющегося признаком кардиоэмболии, в литературе не предоставлено. ЦМК, выявляемые у 3 из 5 пациентов с ИЭ, чаще имеют корковую локализацию (67%), что может свидетельствовать об их эмболическом механизме [34]. В ряде исследований продемонстрировано, что обнаружение ВЧК (в т.ч. ЦМК) является важным предиктором выявления ИИА. Так, по данным Hui F.K. и соавт. (2015) в когорте 168 пациентов с ИЭ и проведенной селективной церебральной ангиографией ИИА была выявлена у 22% пациентов с кровоизлиянием и у 1% пациентов, у которых кровоизлияния не было [75]. По данным Cho S.M. и соавт. (2017) у пациентов с ИЭ наличие >5 ЦМК, накопление контраста в микрокровоизлиянии, а также наличие сигнала от гемосидерина по бороздам (сулькальный тип) было ассоциировано с выявлением ИИА [74]. При выполнении рутинной КТ-ангиографии ИИА может быть выявлена у каждого третьего пациента [64]. Однако выполнение контрастных исследований может быть ограничено наличием сердечной и/или почечной недостаточности на фоне ИЭ и/или у пациентов, получающих почечно-токсические препараты, такие как аминогликозиды [34].

Нейроангиовизуализация при ИЭ за пределами оказания экстренной помощи пациенту с острым инсультом может изменить лечебно-диагностическую тактику. Во-первых, выявление церебральных осложнений может способствовать диагностике самого ИЭ. Примерно 1/3 эмболических событий при ИЭ клинически бессимптомна [78]. В исследовании IMAGE (2010) у пациентов без неврологических симптомов раннее выполнение МРТ повысило классификацию ИЭ до определенного или вероятного у каждого третьего пациента за счет учета «немых» эмболий и инфекционных аневризм – «малых» критериев заболевания по Duke [49]. Таким образом, при сомнениях в диагнозе целесообразно выполнить МРТ головного мозга (DWI, FLAIR, T1, T2, T2\*/SWI/SWAN) с МР-ангиографией (TOF) для поиска указанных изменений [20]. Учитывая, что средняя задержка в верификации

ИЭ составляет 2 недели, а у 1/4 пациентов диагноз устанавливается дольше 1 месяца, подход с использованием МРТ способствует более раннему старту терапии [57,105,106]. Во-вторых, выявление ИИА может потребовать их первоочередного лечения. Так, в исследовании Meshaal M.S. и соавт. (2015), каждая вторая аневризма, выявленная на рутинной КТА, была прооперирована (в 85% случаев эндоваскулярно). А у каждого четвертого пациента КТА позволила изменить лечебную тактику – лечение аневризмы первым этапом, выбор биопротеза или пластики клапана для снижения интенсивности антитромботической терапии [64]. В-третьих, оценка ишемических и геморрагических поражений влияет на сроки хирургического лечения ИЭ (см. раздел 5.3).

Данные по клинической неврологии эндокардита в литературе не раскрыты, при этом важность экспертной оценки анамнеза и объективного статуса в медицине внутренних болезней невозможно переоценить. Таким образом, необходим поиск опорных клинических признаков или диагностических подсказок, позволяющих своевременно выявлять ИЭ как причину неврологических событий. Учитывая, что поражения головного мозга – наиболее частые осложнения ИЭ, а специфические изменения на нейровизуализации в литературе не описаны, также возникает необходимость поиска МРТ-паттернов, характерных для инсульта на фоне эндокардита. Это позволит повысить информативность дообследования и, соответственно, улучшить результаты оказания медицинской помощи за счет сокращения сроков верификации ИЭ.

### **1.5. Особенности лечение инфекционного эндокардита и его неврологических осложнений**

Основой первичной или вторичной профилактики эмболических событий при ИЭ является антибактериальная терапия, что продемонстрировано рядом крупных исследований. По данным García-



Cabrera E. и соавт. (2013) неврологическое осложнение наблюдалось до или в течение первой недели антибактериальной терапии у 86% пациентов [83]. В Italian Study on Endocarditis (2014) на первой неделе антибактериальной терапии наблюдалось 15,5 эпизодов эмболии на 1000 пациенто-дней, на второй – 3,7 события [87]. Такая же траектория риска эмболий была в исследовании Hubert S. и соавт. (2013) – частота эмболий была самой высокой в течение первых 2 недель после начала антибактериальной терапии (44,9 эмболий на 1000 пациенто-недель в первую неделю и 21,3 эмболий на 1000 пациенто-недель во вторую неделю), а затем быстро снижалась, составляя на шестой неделе 2,4 эмболических события на 1000 пациенто-недель [88]. До выявления возбудителя пациентам показана эмпирическая антибактериальная терапия: ИЭ нативного клапана, поздний протезный ИЭ ( $\geq 12$  мес после операции) – ампициллин, гентамицин и оксациллин / флоксациллин; ранний протезный ИЭ (<12 мес после операции), нозокомиальный, связанный с медицинской помощью ИЭ – ванкомицин в/в, гентамицин и рифампицин [5, 20].

Наличие неврологических осложнений не изменяет рекомендуемые режимы антибактериальной терапии, за исключением случаев церебральных абсцессов, вызванных *Staphylococcus aureus*. В такой ситуации показано использования молекул с высокой церебральной диффузией – рифампицин, карбапенемы [78]. При назначении высоких доз бета-лактамов антибиотиков, особенно у пожилых пациентов с почечной недостаточностью, возможно развитие нейротоксичности (делирий, кома) [28].

Ни антикоагулянтная, ни антитромбоцитарная терапия не показаны для снижения риска повторных тромбоэмболических событий при ИЭ. В исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) лечение антикоагулянтами повышало риск ВЧК в 2,7 раз без снижения частоты ишемических событий [83]. В систематическом обзоре и мета-анализе Yang A. И соавт. (2019) использование антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии также не было ассоциировано со снижением эмболического риска [38]. Таким

образом, при наличии дополнительных показаний к антитромботической терапии необходимо на индивидуальной основе оценить соотношение риска и пользы, учитывая повышение частоты ВЧК при проведении антикоагуляции [83]. Целесообразно назначение антикоагулянтной терапии в следующих клинических ситуациях:

- механический протез клапана (особенно при митральной позиции протеза и/или наличии фибрилляции предсердий);
- фибрилляция предсердий с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  баллов;
- венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, не связанные с ИЭ трикуспидального клапана).

В литературном обзоре Yau J.W. и соавт. (2011) по использованию антикоагулянтной терапии при протезном ИЭ (механические протезы) риск тромбоэмболии был значительно выше у пациентов, не получающих антикоагулянты (42% против 11% при использовании антикоагуляции,  $P < 0,0001$ ). Достоверного повышения риска ВЧК выявлено не было [91]. Согласно рекомендациям ESC (2015), в качестве инициальной антикоагулянтной терапии (или для замены принимаемого до инсульта перорального антикоагулянта) целесообразно использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ) (без болюса для снижения риска кровотечений). Сроки назначения антикоагулянтной терапии зависят от размера инфаркта, тяжести инсульта по National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), наличия и типа геморрагической трансформации. Обычно НМГ или НФГ назначаются на 1-2 недели (до стабилизации состояния и/или решения вопроса о раннем хирургическом лечении) с последующим переходом на пероральный антикоагулянт [20].

Согласно рекомендациям АНА/ASA и ESO, внутривенная тромболитическая терапия при подозрении на ИЭ противопоказана, так как сопряжена с очень высоким риском геморрагической трансформации [54,

58]. В систематическом обзоре Marquardt R.J. и соавт. (2019), включающем 40 пациентов (тромболизис в 18 случаях, эндоваскулярное лечение в 21 случае, этапная реперфузия в 1 случае), внутривенная тромболитическая терапия имела более высокий уровень внутричерепного кровоизлияния – 63% против 18% ( $P=0,006$ ) [26]. В систематическом обзоре Bettencourt S. и соавт. (2020), включающем 52 пациента (в/в тромболизис в 18 случаях, в/а тромболизис в 1 случае, тромбэктомия в 22 случаях, этапная реперфузия в 11 случаях) риск ВЧК был в 4,14 раза выше у пациентов, получавших в/в тромболизис ( $P=0,001$ ), и в 4,67 раза выше у пациентов, получавших этапную реперфузионную терапию ( $P = 0,01$ ) [33]. Помимо высокого риска, тромболизис также обладает меньшей эффективностью в реканализации окклюзированной артерии, так как эмбол обычно является не тромбом, а фрагментом вегетации (материальный эмбол) [29]. Таким образом, методом выбора реперфузионной терапии (при наличии окклюзии крупной артерии) является механическая тромбэктомия, обладающая большей эффективностью и безопасностью в условиях ИЭ [20, 33].

## **1.6. Сроки оперативного лечения: влияние неврологических осложнений**

*Неврологические осложнения и показания к кардиохирургическому лечению ИЭ.* Текущие показания к операции на клапанах сердца при ИЭ согласно рекомендациям ESC (2015) включают сердечную недостаточность, неконтролируемую инфекцию и профилактику эмболии ИЭ [20]. Клапанная кардиохирургия требуется примерно половине пациентов с острым «левосторонним» ИЭ [46, 65]. Операции включают в себя протезирование (механический, биологический протезы, аллотрансплантат) или пластику клапанов [13, 16, 20, 44]. Наличие неврологических осложнений не влияет на выбор типа протеза, однако некоторые авторы отдают предпочтение биологическим протезам, чтобы избежать необходимость послеоперационной пероральной антикоагулянтной терапии [82].

Неврологические осложнения могут повлиять как на показания к операции, так и на ее сроки [34, 81]. В проспективном многоцентровом исследовании Euro Heart Survey (2005), включающем 118 пациентов, размер вегетации и предшествующая эмболия были показаниями к хирургическому вмешательству в 48 и 18%, соответственно [67]. В исследовании Hubert S. и соавт. (2013) наличие больших вегетаций (с предшествующей эмболией или без нее) было показанием к операции у 36% пациентов [88]. У пациентов, перенесших неврологические осложнения ИЭ (ИИ, ВЧК), профилактика эмболии является наиболее распространенным показанием к операции на сердце – 83% случаев (по поводу сердечной недостаточности – 72%) [48]. Однако наличие неврологических осложнений может выступать ограничением к хирургии. Так, по данным регистра International Collaboration on Endocarditis (2015), включающем 1296 пациентов с «левосторонним» ИЭ, оперативное лечение было показано в 76% случаях, но было выполнено только в 57%, при этом инсульт выступил одной из основных причин отказа от операции (в 22,7% случаев) [30]. В исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) оперативное лечение прошли 523 пациента (39%), при этом показания к операции были в 710 случаях (53%). Пациенты с неврологическими осложнениями имели меньшую частоту операций (32%), чем пациенты без них (41%) ( $p < 0,01$ ) [83]. В исследовании ENDOREA (2011) 37% пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и имеющих показания к операции, не прошли кардиохирургическое вмешательство из-за неврологических осложнений, сопутствующей патологии и полиорганной недостаточности. При этом смертность в этой группе составила 85%, а в группе хирургического лечения – 36% ( $p = 0,003$ ) с аналогичными результатами у пациентов с наличием и отсутствием неврологических осложнений [76].

**Сроки кардиохирургического лечения при неврологических осложнениях ИЭ.** Сроки кардиохирургических операций у пациентов с неврологическими осложнениями остаются предметом дебатов. Отсрочка в

хирургическом лечении ИЭ повышает риск повторных эмболий в условиях сохраняющихся вегетаций. Так, в проспективном одноцентровом исследовании Kim D.H. и соавт. (2010), включающем 132 пациента с ИЭ (пациенты с обширными ИИ и риском геморрагической трансформации были критерием исключения), ранняя хирургия (в течение 7 дней) по сравнению со стандартной практикой (направление на хирургию после курса антибактериальной терапии или раньше в случае развития сердечной недостаточности, увеличения вегетации или ее сохранения после повторной эмболии) имела меньший риск эмболий за период госпитализации – 0% против 20,6% ( $P=0.001$ ) без различий в показателях госпитальной летальности 3,1% против 2,9% (NS) [62]. Аналогичные результаты были получены в проспективном одноцентровом исследовании EASE (2012), включающем 76 пациентов с «левосторонним» ИЭ (большие инсульты – критерий исключения). В течение 6 недель после рандомизации частота эмболии составила 0% в группе ранней операции (в течение 48 часов после рандомизации) по сравнению с 21 % в группе обычного лечения ( $P=0.005$ ) без существенной разницы в смертности от всех причин через 6 месяцев (3 и 5% соответственно; ОР 0,51,  $p=0.59$ ) [46]. С другой стороны, ранняя операция может повышать риск геморрагической трансформации ИИ или экспансии ВЧК при антикоагуляции во время искусственного кровообращения, а также приводить к расширению зоны ишемии при интраоперационной артериальной гипотензии [65]. Таким образом, определение оптимального момента для хирургического лечения – сложная задача, требующая взвешенного решения. У пациентов с неврологическими осложнениями сроки хирургии должны быть индивидуализированы в зависимости от типа и тяжести церебрального поражения. В многоцентровом японском исследовании Okita Y. и соавт. (2016), включающем 568 прооперированных пациентов с «левосторонним» ИЭ (у 118 пациентов была история ИИ, у 54 – ВЧК, в т.ч. геморрагический инфаркт) частота госпитальной смертности и новых церебральных событий в группе ИИ составила 7,6 и 11,0%,

соответственно, в группе ВЧК – 5,6 и 14,8%, в группе без церебральных осложнений 9,1 и 5,8%. В группе ИИ госпитальная летальность была низкой (5%) у пациентов, оперированных в течение 2 недель от дебюта инсульта, и высокой (13,6%) при операции в сроке 15-28 дней. Задержка операции >2 недель после ИИ повышала вероятность госпитальной летальности в 5,9 раз [85]. В пользу такого подхода свидетельствуют также данные по низкому риску увеличения зоны инфаркта и/или развития геморрагической трансформации ИИ при ранней хирургии (1,4–2,9%) [45, 63]. В мета-анализе Tam D.Y. и соавт. (2018), включающем 27 исследований и 1330 пациентов, показатель общей периоперационной смертности при наличии церебрального поражения составил 18,8%, при этом ранняя хирургия при инсульте любого типа повышала летальность в 1,74 раза. Анализ подгрупп выявил сопоставимые показатели смертности и неврологического ухудшения в случае ИИ при операции в сроке <7 дней по сравнению со сроком <14 дней и, таким образом, авторами было рекомендовано отложить операцию на 1–2 недели после острого ишемического события [47]. В исследовании Okita Y. и соавт. (2016) в группе ВЧК, напротив, госпитальная летальность была высокой (15,4%) у пациентов, оперированных в течение 7 дней от дебюта кровоизлияния, и низкой при операции в сроке 8–21-й день (5,9%) и >21 дня (0%). При ВЧК в случае выполнения операции в сроке 8-21 день и >21 дня пациенты имели более низкий риск госпитальной летальности, чем при операции, выполненной в первую неделю от дебюта кровоизлияния (ОШ 0,79 и 0,12, соответственно) [85]. Аналогичные данные были получены в мета-анализе Tam D.Y. и соавт. (2018) – операция в сроке <21 дня по сравнению со сроком <28 дней имела тенденцию к повышению летальности (ОР 1,77) и неврологического ухудшения (ОР 2,02), таким образом авторы предложили отложить операцию на 3 недели при ИЭ-ассоциированном ВЧК [47]. В исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) пациенты с ВЧК имели также более высокий уровень смертности при операции, выполненной в течение 4 недель после инсульта, чем пациенты с хирургией в более поздние сроки

(75% против 40%) [83]. Таким образом, согласно рекомендациям ESC (2015) и АНА (2015) при ТИА, асимптомных инфарктах, ИИ без тяжелых последствий / комы показана ранняя хирургия ИЭ, а при ВЧК рекомендовано отложить кардиохирургическое лечение на срок не менее 4 недель [5, 20, 66]. Безопасность более раннего хирургического вмешательства у пациентов с ВЧК (обычно рассматривается при тяжелой сердечной недостаточности) продемонстрирована в исследовании Salaun E. и соавт. (2018), в котором в 2/3 случаях кровоизлияний было выполнено кардиохирургическое лечение ИЭ в среднем через 34 [20–78] дня. У пациентов, перенесших операцию на сердце, неврологического ухудшения не наблюдалось, в т.ч в подгруппе ранней хирургии – в течение первого месяца после ВЧК (в среднем 20 [15–25] дней). При этом у пациентов, переживших ВЧК, консервативное лечение ИЭ было ассоциировано с повышением летальности в 5,9 раз, что свидетельствует о том, что геморрагический инсульт не должен выступать абсолютным противопоказанием к хирургии [68]. В систематическом обзоре и мета-анализе Musleh R. и соавт. (2022), включающем 355 пациентов с ВЧК из 16 исследований, продемонстрированы аналогичные результаты – не выявлено значимой связи между ранним хирургическим вмешательством (независимо от его определения) и более высокой смертностью (ОШ 1,69). Однако пациенты с ранней хирургией имели повышенную частоту неврологического ухудшения (ОШ=2,00), особенно если операция была выполнена в течение первой недели после инсульта (ОШ 4,18) [99].

Риск периоперационных осложнений зависит от размера и тяжести инфаркта или ВЧК. В исследовании Kim Y.K. и соавт. (2018), включающем 86 пациентов с ИЭ и ИИ, группа ранней хирургии (в течение 3 дней после инсульта) была сопоставима с группой отсроченной операции (>3 дней) по показателям госпитальной смертности (14 против 9%,  $p = 0,52$ ) и частоте неблагоприятных исходов в течение 1 года (17 против 14%,  $p = 0,70$ ). При этом стоит отметить, что в группе ранней хирургии было больше пациентов с размерами инфарктов  $\leq 2$  см (74 против 43%,  $p=0.04$ ) [48]. В ретроспективном

одноцентровом исследовании Lee S.J. и соавт. (2014), включающем 144 пациента с «левосторонним» ИЭ, в группе с «малыми» цереброваскулярными осложнениями (бессимптомна эмболия, ТИА, ИИ с mRS 0-2) риск смерти был таким же, как и в группе без данных событий (OR=0,803, P=0,803), тогда как в группе с «большими» осложнениями (ИИ с mRS  $\geq 3$ ) смертность была выше в 2,8 раз (P=0,013) [40]. В ретроспективном одноцентровом исследовании OSCAR (2014) небольшие дооперационные ВЧК (мелкие кровоизлияния в пределах инфарктов, очаговые САК или ВМК с диаметром <10 мм) не приводили к неврологическому ухудшению, несмотря на ранние сроки хирургии (в течение 7 дней) [109]. Отсутствие влияния ЦМК на риск периоперационного геморрагического инсульта также продемонстрировано в исследовании Murai R. и соавт. (2019) – пациенты с наличием и отсутствием ЦМК имели сопоставимую частоту послеоперационного ВЧК (12 против 13%, P=0.9), при этом события были в основном бессимптомные [103]. Таким образом, при планировании ранней хирургии необходимо учитывать размер инфаркта / ВЧК для стратификации риска послеоперационного ухудшения.

Сложной клинической проблемой при планировании кардиохирургии является наличие ИИА [15]. В исследовании Cheng-Ching E. и соавт. (2017) у 9 пациентов была выполнена эмболизация ИИА с последующей ранней (в течение 7 дней, в т.ч. в двух случаях в тот же день) кардиохирургией. В послеоперационном краткосрочном и долгосрочном (2 месяца – 3 года) периоде ни у одного пациента не наблюдалось повторного кровоизлияния [51]. В ретроспективном исследовании Shi H. и соавт. (2015) среди 15 пациентов с ИИА (11 случаев незакрытой аневризмы, в т.ч. у 2 пациентов с разрывом ИИА, и 4 случая инвазивного лечения, в т.ч. у 3 пациентов с разрывом ИИА), прошедших кардиохирургическое лечение, ни в одном случае не было периоперационных неврологических осложнений, связанных с аневризмой [84]. В систематическом обзоре Ragulojan R. и соавт. (2019) продемонстрировано равномерное распределение лечебных тактик при инфекционных аневризмах – по 1/3 пациентов проходит консервативное



(только антибактериальное), эндоваскулярное и открытое нейрохирургическое лечение. Случаев инфицирования микроспиралей, вызывающего серьезную обеспокоенность клиницистов, выявлено не было. 15% пациентов перенесли операцию на сердце до лечения аневризмы, 85% - после [92]. Согласно рекомендации ESC (2015) эндоваскулярное или открытое хирургическое лечение аневризм показано при их разрыве (до кардиохирургической операции), а также при очень больших и прогрессирующих размерах, несмотря на проводимую антибактериальную терапию [20].

В целом, время операции у пациентов с уже случившейся септической церебральной эмболией остается «серой зоной», особенно при наличии ВЧК или обширного ИИ с высоким риском геморрагической трансформации. Таким образом, оценка послеоперационных исходов у пациентов с неврологическими осложнениями позволяет таргетно подходить к отбору пациентов на оперативное лечение и принимать более точные клинические решения по срокам кардиохирургических вмешательств.

### **1.7. Влияние неврологических осложнений на непосредственные / отдаленные результаты кардиохирургического лечения и прогноз**

Ряд исследований продемонстрировал, что наличие предоперационного ИИ не повышает риск послеоперационного инсульта. В исследовании Okazaki S. и соавт. (2013), острые ишемические изменения, выявленные на предоперационной МРТ в 55% случаев, не повлияли на риск послеоперационных неврологических осложнений (ОШ:1,64;  $p=1,00$ ) [25]. В ретроспективном одноцентровом исследовании Sorabella R.A. и соавт. (2015), включающем 308 пациентов с ИЭ, септическая церебральная эмболия не вносила существенный вклад в показатели частоты новых послеоперационных инсультов (9,4 против 4,7%,  $p = 0,19$ ) и 30-дневной смертности (9,3 при эмболии против 7,1% без эмболии,  $p = 0,57$ ) при

операциях, выполненных в течение 14 дней после инсульта. 10-летняя выживаемость также не отличалась в зависимости от наличия / отсутствия септической церебральной эмболии [44]. В ретроспективном одноцентровом исследовании Ghoreishi M. и соавт. (2018), включающем 243 пациента, прошедших кардиохирургическое лечение активного ИЭ митрального клапана, наличие предоперационного инсульта также не повышало риск послеоперационного нарушения мозгового кровообращения (4% против 4% у пациентов без инсульта,  $P=0,9$ ) и периоперационной летальности (7% против 7% у пациентов без инсульта,  $P=0,9$ ) [45]. В то же время по данным Misfeld M. и соавт. (2014) отдаленная летальность у пациентов с предоперационной церебральной эмболией и без отличалась: 5-летняя выживаемость составила  $46\% \pm 3\%$  и  $57\% \pm 2\%$ , а 10-летняя –  $42\% \pm 2\%$  и  $35\% \pm 4\%$ , соответственно ( $P<0,01$ ) [98].

В исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) ранняя (30 дней) смертность при ИЭ составила 30%, при этом неврологические осложнения отрицательно сказывались на исходе. Так, у пациентов с неврологическими событиями, ранняя смертность составила 45%, у пациентов без неврологических осложнений – 24% (ОР 1,58). Среди всех непосредственных причин смерти доля цереброваскулярных осложнений составила 10% (самая частая – септический шок). Предикторами летальности выступили только умеренные-тяжелые ИИ (ОР 1,63) и ВЧК (ОР 1,73), в то время как малые ИИ, менингит/энцефалит не оказали влияние на выживаемость [83]. В российском ретроспективном одноцентровом исследовании Пономаревой Е.Ю. и соавт. (2015), включающем 302 пациента с ИЭ, наличие неврологических осложнений повышало госпитальную (прехирургическую) летальность в 17 раз [10]. По данным регистра CUB-Réa (2019), включающем 4405 пациентов с ИЭ, госпитализированных в отделение реанимации, инсульт (ИИ и ВЧК) также явился значимым фактором летальности в отделении реанимации (ОШ 2,10 (1,69–2,62),  $p < 0,001$ ) [53]. В ретроспективном одноцентровом исследовании Pericart L. и соавт. (2016), включающем 616 пациентов с ИЭ,

наличие инсульта повышало 6-месячную и долгосрочную смертность в 1,94 раза [72]. Схожие результаты были получены в ретроспективном одноцентровом исследовании Моисеева В.С. и соавт. (2018), в котором церебральный инфаркт был предиктором отдаленной летальности (ОШ 4,39) [6]. В ретроспективном одноцентровом исследовании Monteiro T.S. и соавт. (2017), в котором летальность от ИЭ составила 24,2%, наличие церебральной эмболии, напротив, не оказало достоверного влияния на смертность [31].

Исследования Cooper H.A. и соавт. (2009) и Misfeld M. и соавт. (2014) продемонстрировали, что пациенты с симптомной и асимптомной эмболией имеют сходные показатели отдаленной летальности [97, 98]. И, наоборот, в исследовании Selton-Suty C. и соавт. (2016), включающем 283 пациента с «левосторонним» ИЭ, выявлена лучшая выживаемость при асимптомных церебральных осложнениях, чем при симптомных – госпитальная и 1-годовая летальность составила 8,6 и 8,6%, соответственно, в группе асимптомных осложнений, 42 и 49%, соответственно, в группе симптомных поражений ( $p=0,0001$ ). Вероятно, что эти результаты связаны с более высокой частотой хирургических вмешательств у пациентов с асимптомной эмболией (77 по сравнению с 43% при симптомных осложнениях,  $p<0,001$ ). Симптомные неврологические осложнения выступили значимым прогностическим фактором для госпитальной (ОШ 2,7) и 1-годовой (ОШ 2,5) летальности [100]. В исследовании Salaun E. и соавт. (2018) суммарные показатели летальности через 1 месяц, 6 месяцев и 1 год достоверно не отличались в группах пациентов с ИИ (10, 23 и 26%), ВЧК (12, 23 и 23%) и без церебральных осложнений (7, 16 и 18%), однако годовая смертность различалась при разных механизмах ИЭ-ассоциированного ВЧК: неустановленная этиология повышала вероятность летальности в 3,1 раза (45% по сравнению с 14% при разрыве инфекционной аневризмы). Вероятно, что данная разница была получена за счет высокой хирургической активности, так, при разрыве аневризмы в 36% случаев были выполнены эндоваскулярные вмешательства и в 32% нейрохирургические операции [68].

Таким образом, это исследование иллюстрирует зависимость исхода от уровня оказания помощи пациентам с ИЭ.

Противоречивые литературные данные о влиянии неврологических осложнений на прогноз самого заболевания и исходы оперативного вмешательства (главного протективного фактора выживаемости при ИЭ) обосновывают необходимость дальнейших исследований. При этом важен учет не только краткосрочных (госпитальных), но и отдаленных результатов лечения, что позволит объективно оценить прогноз у пациентов с ИЭ, прошедших комплексное (в т.ч. хирургическое) лечение.

### ***Публикации***

Неврологические осложнения инфекционного эндокардита: 10 правил ведения пациента / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, О.И. Виноградов, В.В. Демецкая, Д.Ю. Козьмин, С.Т. Энгиноев, Е.В. Дёмина, Е.В. Николаева, Е.И. Шапошникова, Д.Р. Стомпель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2022. – Т. 14, №4. – С. 4-11. (из перечня ВАК).

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика участников исследования, условия его проведения

В ретроспективное когортное исследование включено 222 случая ИЭ (216 пациентов, в 6 случаях наблюдался повторный эндокардит), госпитализированных в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) – специализированное кардиохирургическое лечебное учреждение, оказывающее помощь населению 14 субъектов РФ. Проводилось сплошное включение пациентов с января 2015 года по октябрь 2022 года.

Критерии *включения* в исследование:

1. Достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца (аортальный и/или митральный клапаны);
2. Наличие комплексной (клинической, эхокардиографической, лабораторной) оценки ИЭ; при анамнезе церебральных неврологических осложнений – наличие данных КТ и/или МРТ;
3. Возраст пациентов  $\geq 18$  лет;

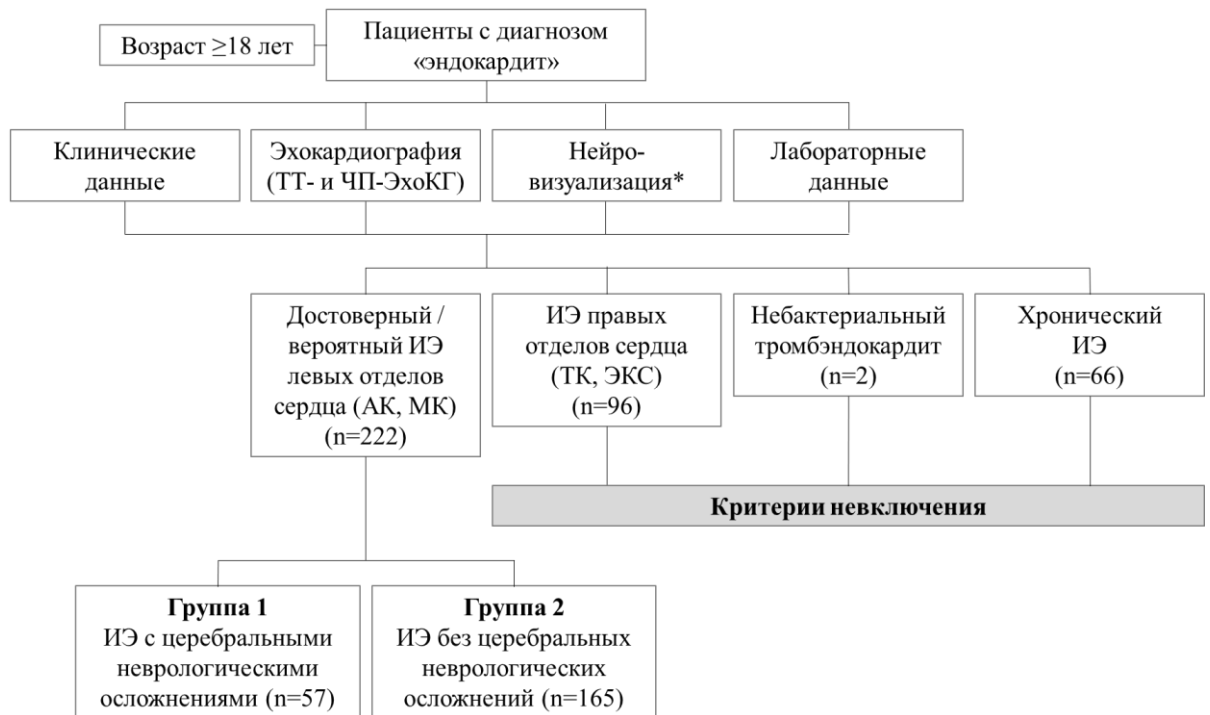
Критерии *невключения* в исследование:

1. Изолированный ИЭ правых отделов сердца (трикуспидальный клапан, ЭКС-ассоциированный эндокардит);
2. Небактериальный тромбэндокардит;
3. Хронический ИЭ (последствия перенесенного ИЭ).

В зависимости от наличия неврологических осложнений пациенты были разделены на две группы:

1. Пациенты с симптомными неврологическими осложнениями (n=57);

2. Пациенты без симптомных неврологических осложнений (n=165).  
Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



\*при наличии неврологических осложнений

Рисунок 1. Дизайн исследования

Общая группа пациентов, включенных в сравнительную часть исследования составила 216 участников (222 случая ИЭ). Клиническая характеристика общей группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование случаев инфекционного эндокардита

Показатель	Общая группа, n=222
Возраст пациентов, лет	53 (38,0; 61,0)
Возраст ≥70 лет, абс. (%)	12 (5,4)
Жен., абс. (%)	58 (26,1)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	79 (35,6)
ИБС (стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда),	26 (11,7)

абс. (%)	
Сахарный диабет, абс. (%)	22 (9,9)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	34 (15,3)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз $\geq 50\%$ ), абс. (%)	7 (3,2)
Инсульт в анамнезе (до развития инфекционного эндокардита), абс. (%)	12 (5,4)
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ ), абс. (%)	52 (23,4)
Клиренс креатинина (формула Cockcroft-Gault)	79,5 (58,0; 107,0)
Онкологическая патология в анамнезе, абс. (%)	9 (4,1)
Медицинская помощь, повышающая риск ИЭ, абс. (%)	56 (25,2)
Анамнез в/в использования наркотических средств, абс. (%)	9 (4,1)
Активное курение, абс. (%)	44 (19,8)
ХОБЛ, абс. (%)	24 (10,8)
Протезный ИЭ, абс. (%)	41 (18,5)
Сердечная недостаточность 3-4 степени по NYHA, абс. (%)	173 (77,9)
Острая сердечная недостаточность / отек легких, абс. (%)	13 (5,9)
Системные эмболии, абс. (%)	30 (13,5%)
Положительный посев, абс. (%)	96 (43,2)
Антитромботическая терапия, абс. (%)	133 (59,9)
EuroSCORE II, баллы	3,5 (2,2; 8,175)

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, EuroSCORE II – шкала определения риска летального исхода при операциях на сердце (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II), NYHA – шкала класса сердечной недостаточности (New York Heart Association).*

Включенные в исследование пациенты характеризовались средним возрастом, преобладанием лиц мужского пола. Умеренно отягощенный сердечно-сосудистый профиль пациентов был представлен артериальной гипертензией (1/3 пациентов), ожирением (1/4 пациентов), ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (у каждого десятого пациента). Среди факторов риска ИЭ у 1 из 5 пациентов была кардиохирургическая операция в

анамнезе (протезный эндокардит), в четверти случаев развитию предшествовала медицинская помощь, ассоциированная с риском ИЭ (нозокомиальный ИЭ), по 4% пациентов имели анамнез онкологической патологии и употребления внутривенных наркотических средств. В 37,8% случаев удалось выявить подлежащую патологию клапанов, предрасполагающую к эндокардиту. При аортальном ИЭ чаще наблюдался бicuspidальный клапан и склеродегенеративный порок, при митральном – пролапс и ревматический стеноз. Частота положительного посева крови / резецированных тканей сердца составила 43,2%, микробный профиль ИЭ представлен на рисунке 2. Хирургический риск характеризовался низкой вероятностью периоперационной летальности (3,5% по шкале EuroSCORE II).



Рисунок 2. Микробный профиль инфекционного эндокардита

## 2.2. Описание методов исследования

Клинические, лабораторные и инструментальные данные были собраны из электронной медицинской карты (госпитальная информационная система), включающей направительные документы (выписки из истории болезни по месту первичного обращения), данные проведенных



обследований, протокол оперативного вмешательства и описание течения послеоперационного периода.

**Сбор анамнеза.** Производилась оценка анамнеза болезни с детальной характеристикой потенциальных факторов риска ИЭ, сердечно-сосудистой коморбидности, неврологической симптоматики, данных первичной инструментальной (ТТ-ЭхоКГ и/или ЧП-ЭхоКГ, нейровизуализация) и лабораторной (посевы крови) диагностики, а также проводимой терапии в остром периоде заболевания.

**Общесоматическое обследование.** У всех пациентов проводилась оценка соматического статуса, включая индекс массы тела, артериальное давление и пульс, частоту дыхательных движений и сатурацию, осмотр кожных покровов, температуру тела и другие базовые параметры.

**Оценка неврологического статуса.** Неврологический осмотр всех пациентов проводился лично автором по стандартной методике с оценкой уровня сознания, менингеальных симптомов, высших корковых функций, двигательных, чувствительных и координаторных нарушений. Оценка тяжести неврологического дефицита производилась по шкале NIHSS. Минимальная кратность осмотра составляла 1, при необходимости пациенты оценивались в динамке.

В исследовании оценивались только симптомные неврологические осложнения, включающие ИИ и ТИА, ВЧК, воспалительные поражения – менингит, энцефалит и абсцесс. Это было связано с отсутствием рутинной нейровизуализации, что не позволяет выявить истинную распространенность поражений головного мозга (отсутствует учет асимптомных инфарктов, инфекционных аневризм без разрыва, ЦМК). У пациентов с сочетанием  $\geq 2$  осложнений учитывались оба события при симптомности хотя бы одного из них. Учитывая потенциально высокую клиническую значимость ВЧК отсутствие клинических признаков ВМК / САК (асимптомные кровоизлияния) не исключало диагноз неврологического осложнения.

Критерии различных типов неврологических осложнений представлены в таблице 2.

Таблица 2. Критерии неврологических осложнений.

Тип осложнений		Определение
Ишемические	ИИ	Эпизод неврологической дисфункции, вызванной фокальным инфарктом головного мозга (подтвержденного на нейровизуализации без зависимости от длительности симптомов) или сетчатки
	ТИА	Эпизод неврологической дисфункции, длительностью <24 часов с отсутствием инфаркта по данным нейровизуализации (в т.ч. МРТ-DWI)
Геморрагические	ВМК	Спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в результате разрыва стенки артерии с проникновением крови в ткань головного мозга, подтвержденное данными нейровизуализации
	САК	Спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в результате разрыва стенки артерии с проникновением крови в субарахноидальное пространство, подтвержденное данными нейровизуализации и/или исследованием ликвора
	ЦМК	Округлый гипоинтенсивный на МРТ T2* очаг диаметром $\leq 10$ мм
Воспалительные	Менингит (бактериальный)	Воспалительное поражение мозговых оболочек, подтвержденное лабораторно (лейкоциты ликвора >1000/мкл, нейтрофилы >80%)
	Энцефалит	Воспалительное поражение вещества головного мозга, подтвержденное на нейровизуализации
	Абсцесс	Ограниченное скопление инфекционного материала в ткани мозга, подтвержденное на нейровизуализации

*Примечание: ВМК – внутримозговое кровоизлияние, ИИ – ишемический инсульт, САК – субарахноидальное кровоизлияние, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЦМК – церебральные микрокровоизлияния.*

**Лабораторное обследование** включало общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму и микробиологическое исследование. Всем пациентам выполнены посевы крови – трехкратный забор производился из разных вен (исключая центральный венозный катетер), не ожидая пика лихорадки. Также выполнялись посевы образцов резецированных тканей сердца во время операции. Результат включал вид идентифицированного возбудителя и чувствительность к антибактериальным препаратам.

**Инструментальное обследование** включало ТТ- и ЧП-ЭхоКГ, ЭКГ в покое, при анамнезе острой неврологической патологии – нейровизуализацию и ангиографические методы исследования.

**Ультразвуковое исследование** выполнялось на аппаратах Phillips iE33, Phillips Affiniti 70, Phillips Epiq 5 и включало в себя ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ. Учитывались следующие эхокардиографические признаки ИЭ:

- вегетации, определяемые как внутрисердечные объемные образования на клапане или других структурах эндокарда, их длина (измерялась в различных плоскостях, при этом использовался максимальный размер, при отсутствии вегетаций («невегетирующий» ИЭ) длина соответствовала «0»), количество (одиночная / множественные) и мобильность (наличие свободного подвижного края);

- перивальвулярные поражения: абсцесс (утолщенная негетерогенная эхопозитивная или эхонегативная область) и/или псевдоаневризма (пульсирующее перивальвулярное эхонегативное пространство с видимостью потока по цветному доплеру) и/или фистула (сообщение между двумя соседними полостями, видимое на цветном доплере);

- клапанные поражения: перфорация (нарушение целостности эндокардиальной ткани, видимое по цветному доплеру) или абсцесс створок, отрыв хорд, регургитация (оценивалась полуколичественно по шкале от 0 (отсутствие регургитации) до 4 (тотальная регургитация)),

дисфункция протеза (несостоятельность протеза с пара- или транспротезной регургитацией).

Определение типов перивальвулярных и клапанных поражений производилось в соответствии с рекомендациями ESC (2015) [21]. Фракция выброса измерялась по методике Simpson.

**Нейроангиовизуализация.** Рутинная нейровизуализация не проводилась, показаниями к ее выполнению был анамнез острой неврологической патологии, клинические признаки неврологических осложнений, а также сомнения в диагнозе ИЭ, когда церебральные поражения могли выступить дополнительными критериями диагноза. Методом выбора была МРТ головного мозга (томограф Siemens Magnetom Avanto со значением напряженности магнитного поля 1,5Т), однако при тяжелом состоянии пациента или наличии противопоказаний дообследование ограничивалось проведением КТ головного мозга (томограф Siemens SOMATOM Definition Edge 128 или Siemens SOMATOM Sensation 64).

Протокол МРТ-исследования включал следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery); градиентную последовательность T2\* и диффузионно-взвешенное изображение (Diffusion-weighted imaging, DWI).

По данным МРТ анализировались следующие параметры:

- при церебральных инфарктах – локализация (вовлеченные бассейны, кортикальная / кортико-субкортикальная или глубинная / стволовая область), максимальный размер инфаркта, количество очагов (одиночный / множественные), наличие геморрагической трансформации;
- при ВЧК – тип (внутри мозговое / субарахноидальное, ЦМК), локализация и количество очагов (одиночный / множественные).

При выполнении МРТ рутинно проводилась время-пролетная МР-ангиография (Time-Of-Flight, TOF). При наличии САК и/или сомнительных результатах МР-ангиографии проводилась КТ-ангиография для выявления инфекционных аневризм (определяли как мешотчатое или веретенообразное

расширение внутричерепной артерии, локализованное вне Виллизиева круга).

Примеры нейровизуализации основных типов неврологических осложнений представлены на рисунке 3.

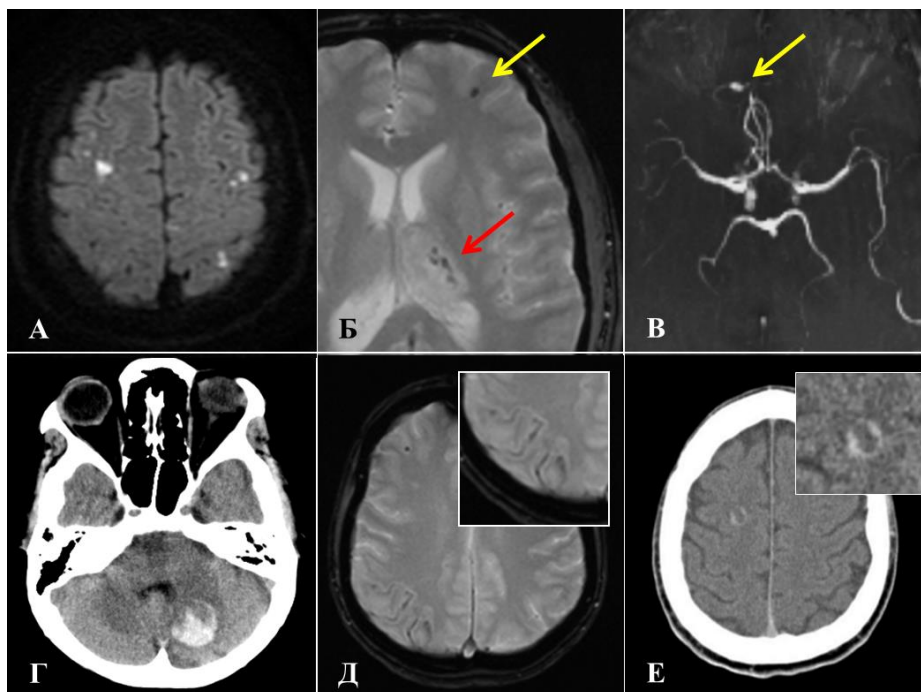


Рисунок 3. Примеры нейровизуализации основных типов неврологических осложнений инфекционного эндокардита: ишемический инсульт в бассейнах обеих средних мозговых артерий (рисунок 3А), геморрагическая трансформация очага инфаркта в левом таламусе (рисунок 3Б, красная стрелка) и долевое церебральное микрокровоизлияние (рисунок 3Б, желтая стрелка), инфекционная аневризма А3-сегмента передней мозговой артерии (рисунок 3В, желтая стрелка), гематома мозжечка (рисунок 3Г), субарахноидальное кровоизлияние (рисунок 3Д), церебральный абсцесс (рисунок 3Е).

**Дополнительные методы исследований.** Для диагностики системных эмболий использовались УЗИ и КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (инфаркт почки, инфаркт / абсцесс селезенки), коронароангиография (эмболия в коронарные артерии), УЗИ и селективная ангиография артерий конечности (эмболия в периферические артерии).

**Критерии диагностики ИЭ.** Диагноз ИЭ основывался на модифицированных критериях Duke, представленных в приложении 1 [21, 106].

**Клинические оценочные шкалы.** Для оценки степени выраженности неврологических нарушений использовалась шкала инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). NIHSS состоит из 15 пунктов и оценивает уровень сознания, двигательные и координаторные нарушения, чувствительность, неглект и речевые нарушения. Диапазон баллов составляет 0 (отсутствие симптомов) – 42 (летальный исход) [107]. В исследовании также была использована шкала EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II), которая применяется для расчета риска летального исхода при операциях на сердце, с учетом математических формул и коэффициентов. Шкала включает в себя следующие показатели: возраст, пол, хроническую болезнь легких, экстракардиальную артериопатию, сниженную мобильность, предшествующую кардиохирургическую операцию, активный эндокардит, критическое предоперационное состояние, почечную дисфункцию, сахарный диабет с инсулинотерапией, стенокардию 4 функционального класса, предшествующий инфаркт миокарда, фракцию выброса, легочную гипертензию, класс сердечной недостаточности (NYHA), хирургию грудной аорты, срочность, тип операции. Результат шкалы EuroSCORE II представлен процентной вероятностью летального исхода при кардиохирургической операции [108].

**Оценка госпитальных и отдаленных результатов.** Программа лечения и вторичной профилактики инсульта включала антибактериальные препараты. При отсутствии идентификации возбудителя использовалась эмпирическая схема терапии, при положительных посевах производилась коррекция лечения по чувствительности к антимикробным препаратам. Антитромботическая терапия рутинно не проводилась и была индивидуализирована к профилю пациента. НФГ или НМГ с последующим

переходом на пероральные антикоагулянты использовались при наличии механических протезов, фибрилляции предсердий, венозных тромбоэмболических осложнений. При наличии показаний назначалась иная терапия – антигипертензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая и т.п. Показания к операции были основаны на рекомендациях по лечению ИЭ (ESC, 2015) [21]. Тремя основными показаниями были сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция и предотвращение эмболических событий. Выбор протеза оставался на усмотрение лечащего кардиолога и оперирующего хирурга. Операции проводились в условиях искусственного кровообращения. Данные по госпитальным результатам лечения были собраны из электронной медицинской карты (госпитальная информационная система). Отдаленные результаты были собраны отделом удаленного наблюдения за пациентами ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) путем анкетирования, телефонных опросов и/или повторных очных визитов.

**Статистический анализ.** Анализ данных включал применение методов линейной статистики и машинного обучения. Для всех количественных признаков осуществлялась оценка нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Поскольку все показатели имели вид распределения, отличный от нормального, для их описания применялись непараметрические методы. В рамках описательной статистики рассчитывались медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Для оценки различий между группами использовался критерий Манна-Уитни. Для описания качественных (бинарных) признаков применялись критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Анализ выполнялся в программном пакете SPSS Statistics 26 (США). Для определения потенциальных предикторов симптомных неврологических осложнений и церебральных ишемических событий (ИИ, ТИА) выполнялся однофакторный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и определения доверительных интервалов (95%

ДИ). Для интеграции выявленных предикторов церебральных осложнений осуществлялось построение модели машинного обучения с использованием алгоритма логистической регрессии. В рамках препроцессинга данных осуществлялся undersampling (снижение численности объектов наиболее многочисленного класса) и рандомизированное разделение полученной выборки на обучающий и тестовый наборы (в соотношении 70/30). Качество бинарной классификации моделей осуществляли с использованием стандартных метрик: точности, чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Визуализация полученных результатов осуществлялась с использованием ROC-анализа с вычислением площади под характеристической кривой (AUC). Оценку ОШ и построение моделей машинного обучения осуществляли с использованием библиотек языка программирования Python 3.9 (Sklearn, Pandas, Numpy). Для оценки предикторов церебральных ишемических событий, госпитальной и отдаленной летальности использовалась логистическая регрессия Кокса. Факторы, имеющие тенденцию к увеличению значимости при одномерном тестировании ( $p \leq 0,2$ ), были введены в многомерный анализ. Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при  $p < 0,05$ . При оценке отдаленных результатов время до первого клинического события (летальный исход, инсульт) было оценено с использованием метода Каплана–Майера.



### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

#### 3.1. Распространенность неврологических осложнений «левостороннего» инфекционного эндокардита

Критерием включения в исследования был «левосторонний» ИЭ (аортальный и/или митральный клапаны), так как данная локализация эндокардита ассоциирована с эмболиями по большому кругу кровообращения (включая ИИ / ТИА и системные эмболии). Частота симптомных неврологических осложнений составила 25,7% (n=57). Чаще наблюдался ИИ – 19,4% (n=43). ТИА развилась в 1,8% случаев (n=4). На долю церебральных ишемических событий пришлось 82,5% от всех неврологических осложнений. Реперфузионная терапия (механическая тромбэктомия) при ИИ была проведена в 1 случае (2,3% от всех ИИ). ВЧК развилось у 5,4% пациентов (n=12, в 2 случаях выявлен разрыв инфекционных аневризм), воспалительные поражения (менингит, энцефалит, абсцесс) – у 2,7% (n=6). У 3,6% пациентов (n=8) имелось сочетание разных типов неврологических осложнений (рисунок 4).

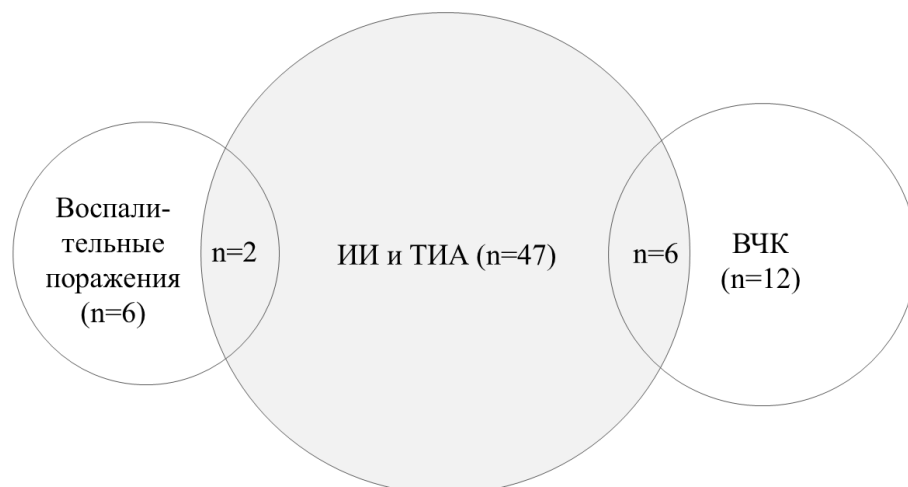


Рисунок 4. Диаграмма Венна, демонстрирующая частотное распределение неврологических осложнений и их сочетаний.

*Примечание: ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ВЧК – внутримозговое кровоизлияние.*

ВЧК (n=12) были представлены ВМК (n=3) и САК (n=9). У двух пациентов с ВЧК верифицирована ИИА (16,7%) – в сегменте М3 СМА диаметром 7 мм и в задней нижней мозжечковой артерии диаметром 3 мм. В 1 случае ВЧК было проведено оперативное лечение – микрохирургическое удаление внутримозговой гематомы. Среди инфекционных церебральных осложнений (n=6) были выявлены менингит (n=1), менингоэнцефалит (n=3) и абсцесс головного мозга (n=2).

При дополнительном анализе случаев, не вошедших в исследование (критерии невключения), были получены следующие данные по частоте неврологических осложнений. При ИЭ правых отделов сердца (трикуспидальный клапан, ЭКС-ассоциированный эндокардит) (n=96) церебральные осложнения наблюдались у 3 пациентов (3,1%, 2 случая ИИ и 1 случай ТИА), при этом в 2 из 3 случаев было выявлено открытое овальное окно, объясняющее развитие ишемических событий (механизм парадоксальной эмболии). У пациентов с хроническим ИЭ (последствия перенесенного эндокардита) (n=66) частота неврологических осложнений составила 4,5% (3 пациента с ИИ). Это объясняется тем, что пациенты с церебральными осложнениями чаще проходят оперативное лечение в активную фазу эндокардита (профилактика эмболии как показание к операции). Таким образом, представленные дополнительные данные подчеркивают важность оценки неврологических осложнений именно у пациентов с «левосторонним» ИЭ.

### **3.2. Время развития неврологических осложнений**

Учитывая, что самым частым типом неврологических осложнений выступил ИИ (3/4 от всех церебральных осложнений), была проведена дополнительная оценка клинико-anamnestических данных в этой подгруппе

пациентов. Временные взаимосвязи дебюта ИИ / ТИА с манифестацией кардиальных / общеинфекционных симптомов эндокардита представлены на рисунке 5. Большинство церебральных эмболий произошло в первый месяц заболевания – 22 эпизода (46,8%) с максимальным эмболическим риском на первой неделе (16 эпизодов, 34,0%).

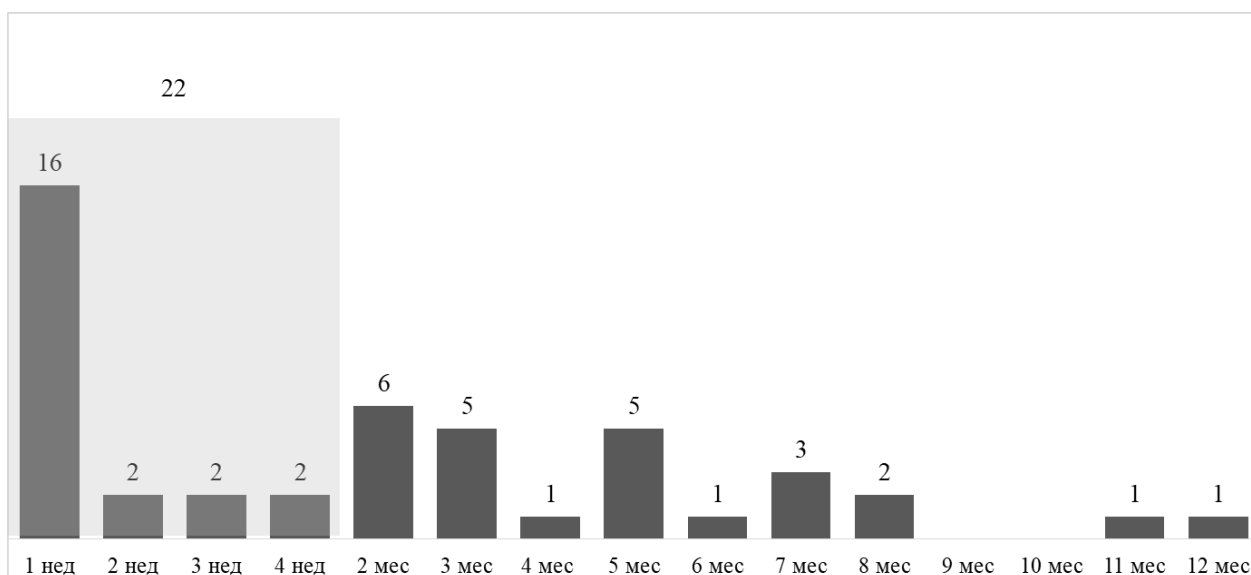


Рисунок 5. Диаграмма, демонстрирующая время развития церебральной эмболии по отношению к дебюту симптомов инфекционного эндокардита.

ВМК (n=3) развились на первой и четвертой неделях ИЭ, а также на 5 месяце от дебюта эндокардита. Инфекционные осложнения (n=6) развивались на первой (n=3), третьей (n=1), четвертой (n=1) неделях, а также на втором месяце (n=1) от дебюта ИЭ. За время развития инфекционных осложнений была выбрана дата установления диагноза, так как данные заболевания имеют клиническое перекрытие с основными симптомами эндокардита (гипертермия, вторичная цефалгия и др.).

В 5,9% случаев (n=13) церебральные осложнения выступили первым симптомом ИЭ (клинический пример 1). Неврологические осложнения как инициальный симптом были представлены ИИ (n=11) и воспалительными поражениями головного мозга / мозговых оболочек (n=2). Данный сценарий болезни требует высокого уровня клинической настороженности в

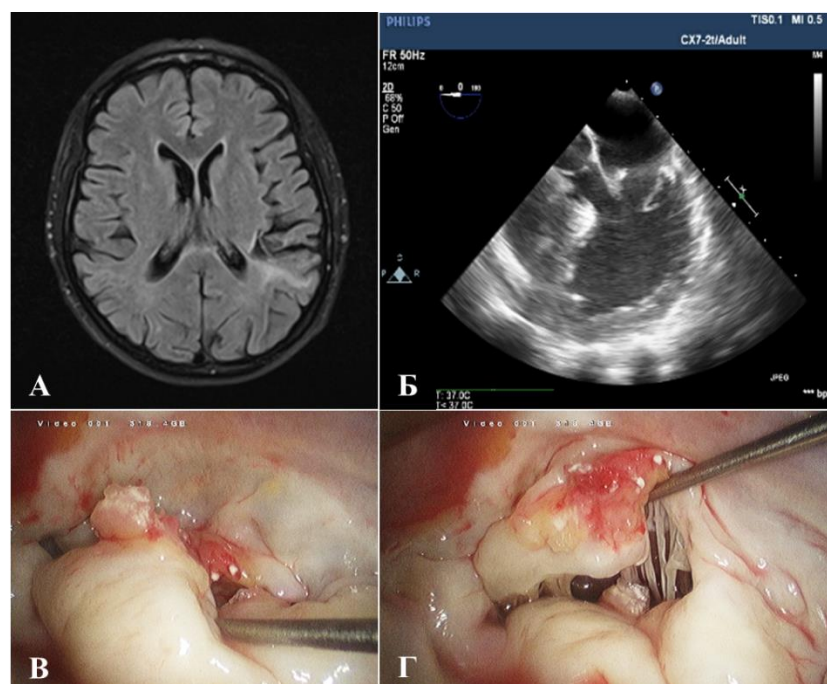
отношении ИЭ от врачей-неврологов первичных сосудистых отделений и регионарных сосудистых центров, оказывающих помощь пациентам с инсультом.

### *Клинический пример №1*

Женщина, 56 лет. Заболела остро 16.06.22 г., когда развились речевые нарушения (сенсорная афазия). Госпитализирована в первичное сосудистое отделение по месту жительства вне терапевтического окна для тромболизиса. NIHSS составила 4 балла. По данным КТ – зона ишемии в левой височной области, на МРТ в динамике – зона ишемических изменений в левой височно-теменной области (МРТ FLAIR на рисунке 6А). При поступлении отмечен субфебрилитет с быстрым прогрессированием до фебрильной лихорадки (39°C), при этом максимальный лейкоцитоз до  $12,1 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 25 мм/ч. С-реактивный белок не оценивался. На ТТ-ЭхоКГ при поступлении – пролапс митрального клапана и дилатация левого предсердия (диаметр 42 мм), ТТ-ЭхоКГ в динамике и/или ЧП-ЭхоКГ не выполнялось. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ эпизоды наджелудочковых экстрасистол (147 в сутки, пароксизмы фибрилляции предсердий не зарегистрированы). По данным дуплексного сканирования каротидные стенозы не выявлены. Лабораторно – дислипидемия (липопротеины низкой плотности 3,0 ммоль/л). Выписана 04.07.2022 г. на амбулаторное наблюдение и лечение с лакунарным подтипом инсульта, неврологический дефицит полностью регрессировал (модифицированная шкала Рэнкина 0 баллов). Пациентка продолжала высоко лихорадить, в связи с чем обратилась к инфекционисту, была госпитализирована в инфекционную больницу, получала антибактериальную терапию (ванкомицин, цефоперазон-сульбактам). По лабораторным данным: повышение СОЭ до 85 мм/ч, лейкоцитоз  $12,4 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок 38 мг/л. Там же по данным ТТ-ЭХО-КГ выявлена выраженная митральная недостаточность, вероятно за счет отрыва хорд, а также перфорация задней створки митрального клапана.

Выставлен диагноз инфекционного эндокардита. Посевы крови возбудитель не идентифицировали. Направлена в «ФЦССХ» на оперативное лечение.

При поступлении по данным ТТ-ЭхоКГ: митральный клапан – створки утолщены, неоднородные по эхогенности, задняя створка пролабирует в полость левого предсердия на 0,8 см, на передней и задней створках лоцируются множественные флотирующие средней эхогенности образования размером 0,5 x 0,8 см, 0,5 x 0,6 см, 0,8 x 1,2 см – вегетации (рисунок 6Б), регургитация на митральном клапане 3 степени, индекс объема левого предсердия 35,7 мл/м<sup>2</sup>. Подтвержден диагноз ИЭ (достоверный по Duke – 1 «большой» критерий в виде вегетаций и 3 «малых» - лихорадка, предрасполагающее поражение клапана, эмболия). 16.08.2022 г. (через 2 месяца от манифестации заболевания) пациентке выполнено оперативное лечение – протезирование митрального клапана механическим протезом из миниторакотомии с 3D-видеоподдержкой (интраоперационный вид клапана и вегетаций представлен на рисунках 6В, 6Г). Послеоперационный период без осложнений. Посевы из крови и резецированных тканей клапана отрицательные. Выписана с рекомендацией приема варфарина (целевое МНО 2,5-3,5) и окончания курса антибактериальной терапии линезолидом (по чувствительности).



### Рисунок 6. Описание в тексте.

Таким образом, приведенный клинический случай свидетельствует о том, что гипертермия у пациента с ИИ – важная клиническая подсказка для выявления ИЭ как причины сосудистого события. МРТ-данные демонстрировали наличие нелакунарного кортикально-субкортикального очага >15 мм, поэтому предварительным патогенетическим подтипом должен был быть эмболический инсульт из неустановленного источника. Первичная ТТ-ЭхоКГ не выявила признаков эндокардита, но определила пролапс митрального клапана – фактор риска ИЭ. Верной тактикой было бы проведение ЧП-ЭхоКГ или повторная ТТ-ЭхоКГ, оценка посевов крови до начала антибактериальной терапии, что позволило бы сократить время от дебюта эндокардита до оперативного лечения.

### **3.3. Описание групп в зависимости от наличия неврологических осложнений**

222 случая ИЭ было разделено на две группы в зависимости от статуса наличия неврологических осложнений (n=57 в группе осложнений и n=165 в группе без осложнений). Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 3. Пациенты не отличались по основным клинико-демографическим параметрам (пол, возраст, сердечно-сосудистая коморбидность), за исключением ожирения (чаще в группе без неврологических осложнений – 27,3% против 12,3%, p=0,028). Таким образом, не было выявлено потенцирующего вклада сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, каротидный атеросклероз) на реализацию эмболического риска ИЭ. Не было различий по тяжелой сердечной недостаточности (3-4 класс по NYHA, острая сердечная недостаточность), а также риску летального исхода после операции на сердце по шкале EuroSCORE II (при этом инсульт в данной шкале может учитываться только опосредованно через пункт

«нарушение мобильности»). Также не выявлено различий по приему антитромботической терапии, включающей антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные препараты. Частота системных эмболий была выше в группе пациентов с неврологическими осложнениями (26,3% против 9,1%,  $p=0,003$ ). Самыми частыми типами системных эмболий в общей группе были инфаркт / абсцесс селезенки ( $n=22$ , 9,9%), инфаркт почки ( $n=8$ , 3,6%) и эмболия в периферические артерии ( $n=4$ , 1,8%).

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов.

Показатель	Общая группа, $n=222$	Пациенты без ЦНО, $n=165$	Пациенты с ЦНО, $n=57$	P-Value
Возраст, лет (Me [Q1-Q3])	53 [38,0; 61,0]	54,0 [39,0; 62,0]	48,0 [37,0; 58,0]	0,165
Возраст $\geq 70$ лет, абс. (%)	12 (5,4)	11 (6,7)	1 (1,8)	0,305
Жен., абс. (%)	58 (26,1)	43 (26,1)	15 (26,3)	1,000
Артериальная гипертензия, абс. (%)	79 (35,6)	60 (36,4)	19 (33,3)	0,749
ИБС (стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда), абс. (%)	26 (11,7)	22 (13,3)	4 (7,0)	0,240
Сахарный диабет, абс. (%)	22 (9,9)	19 (11,5)	3 (5,3)	0,208
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	34 (15,3)	24 (14,5)	10 (17,5)	0,670
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз $\geq 50\%$ ), абс. (%)	7 (3,2)	6 (3,6)	1 (1,8)	0,681
Инсульт в анамнезе (до развития инфекционного эндокардита), абс. (%)	12 (5,4)	10 (6,1)	2 (3,5)	0,735

Ожирение (ИМТ $\geq 30$ ), абс. (%)	52 (23,4)	45 (27,3)	7 (12,3)	0,028
Клиренс креатинина (формула Cockcroft-Gault), мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (Ме [Q1-Q3])	79,5 [58,0; 107,0]	77,0 [61,0; 99,0]	91,0 [56,0; 111,0]	0,316
Онкологическая патология в анамнезе, абс. (%)	9 (4,1)	6 (3,6)	3 (5,3)	0,697
Медицинская помощь, повышающая риск ИЭ, абс. (%)	56 (25,2)	42 (25,5)	14 (24,6)	1,000
Анамнез в/в использования наркотических средств, абс. (%)	9 (4,1)	7 (4,2)	2 (3,5)	1,000
Активное курение, абс. (%)	44 (19,8)	28 (17,0)	16 (28,1)	0,083
ХОБЛ, абс. (%)	24 (10,8)	17 (10,3)	7 (12,3)	0,630
Активный ИЭ (продолжающаяся антибактериальная терапия), абс. (%)	88 (39,6)	63 (38,2)	25 (43,9)	0,530
Сердечная недостаточность 3-4 степени по NYHA, абс. (%)	173 (77,9)	130 (78,8)	43 (75,4)	0,584
Острая сердечная недостаточность / отек легких, абс. (%)	13 (5,9)	11 (6,7)	2 (3,5)	0,523
Системные эмболии, абс. (%)	30 (13,5%)	15 (9,1)	15 (26,3)	0,003
Антитромботическая терапия, абс. (%)	133 (59,9)	94 (57,0)	39 (68,4)	0,158
EuroSCORE II, баллы (Ме [Q1-Q3])	3,5 [2,2; 8,175]	3,7 [2,2; 8,7]	3,2 [2,2; 6,5]	0,263

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЦНО – церебральные неврологические осложнения, EuroSCORE II – шкала определения риска летального исхода при операциях на сердце (European System for Cardiac Operative Risk*



*Evaluation II*), NYHA – шкала класса сердечной недостаточности (New York Heart Association)

Эхокардиографические и лабораторные показатели представлены в таблице 4. Не было зарегистрировано различий по частоте протезного ИЭ, вовлеченного клапана (аортальный, митральный или двухклапанный эндокардит), перивальвулярных или клапанных поражений, а также дисфункции левого желудочка, определяемой по снижению фракции выброса. Вегетации >10 мм, мобильные и множественные вегетации чаще наблюдались в группе неврологических осложнений. Частота положительных посевов была сопоставима в обеих группах, различий по микробному профилю выявлено не было.

Таблица 4. Эхокардиографические и лабораторные характеристики пациентов.

Показатель	Общая группа, n=222	Пациенты без ЦНО, n=165	Пациенты с ЦНО, n=57	P-Value
Протезный ИЭ, абс. (%)	41 (18,5)	32 (19,4)	9 (15,8)	0,693
ИЭ аортального клапана, абс. (%)	132 (59,5)	103 (62,4)	29 (50,9)	0,159
ИЭ митрального клапана, абс. (%)	134 (60,4)	100 (60,6)	34 (59,6)	1,000
ИЭ аортального и митрального клапанов, абс. (%)	45 (20,3)	39 (23,6)	6 (10,5)	0,036
Вегетации, мм (Me [Q1-Q3])	10 [3; 14]	7 [3; 12]	14 [11; 16]	<0,001
Вегетации >10 мм, абс. (%)	93 (41,9)	50 (30,3)	43 (75,4)	<0,001
Множественные вегетации, абс. (%)	148 (66,7)	98 (59,4)	50 (87,7)	<0,001

Мобильные вегетации, абс. (%)	143 (64,4)	91 (55,2)	52 (91,2)	<0,001
Перивальвулярные поражения, абс. (%)	52 (23,4)	44 (26,7)	8 (14,0)	0,069
Перивальвулярный абсцесс, абс. (%)	45 (20,3)	37 (22,4)	8 (14,0)	0,251
Перивальвулярная фистула, абс. (%)	15 (6,8)	14 (8,5)	1 (1,8)	0,123
Отрыв хорд, абс. (%)	43 (19,4)	32 (19,4)	11 (19,3)	1,000
Абсцесс / перфорация створок, абс. (%)	87 (39,2)	70 (42,4)	17 (29,8)	0,116
Клапанная регургитация 3-4 степени, абс. (%)	187 (84,2)	138 (83,6)	49 (86,0)	0,834
Фракция выброса (Simpson), % (Me [Q1-Q3])	58 [54; 62]	58 [54; 62]	58 [53; 62]	0,577
Лейкоциты, $\times 10^9$ / л (Me [Q1-Q3])	9,95 [8,2; 13,2]	9,7 [7,8; 12,7]	11,0 [8,7; 14,4]	0,054
Тромбоциты $< 150 \times 10^9$ / л, абс. (%)	42 (18,9)	29 (17,6)	13 (22,8)	0,433
Положительный посев, абс. (%)	96 (43,2)	68 (41,2)	28 (49,1)	0,353
<i>Enterococcus faecalis</i> , абс. (%)	35 (15,8)	25 (15,1)	10 (17,5)	0,669
<i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	15 (6,8)	9 (5,5)	6 (10,5)	0,221
<i>Streptococci</i> , абс. (%)	14 (6,3%)	10 (6,1)	4 (7,0)	0,759

Таким образом, пациенты с наличием неврологических осложнений и без таковых не отличались по исходным клинико-демографическим характеристикам, тяжести кардиальной дисфункции, видам возбудителей и приему антитромботической терапии, но имели вегетации большего размера и чаще переносили системные эмболии.

### *Публикации*

Оценка церебральных неврологических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, С.Т. Энгиноев, В.В. Демецкая, Д.Ю. Козьмин, Е.В. Дёмина, Д.Р. Стомпель, П.А. Астанин // Российский неврологический журнал. 2023;28(3):14–21. (из перечня ВАК).

## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### 4.1. Клинические особенности неврологических осложнений

Частота встречаемости клинических неврологических синдромов у пациентов с ИЭ-ассоциированным ИИ представлены на рисунке 7. Распределение объективной тяжести ИИ по шкале NIHSS представлена на рисунке 8. У 3 пациентов (7,0%) наблюдалась окклюзия центральной артерии сетчатки с монокулярной слепотой.

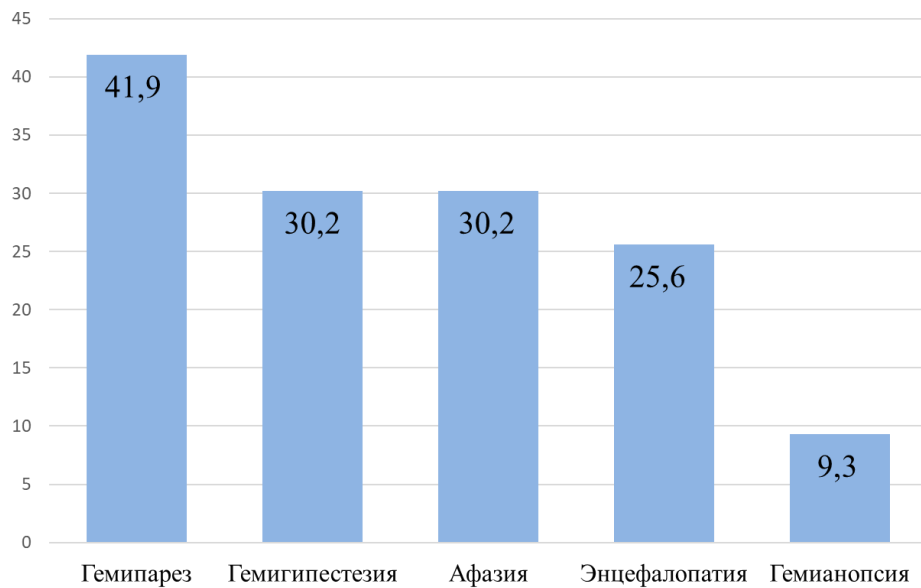
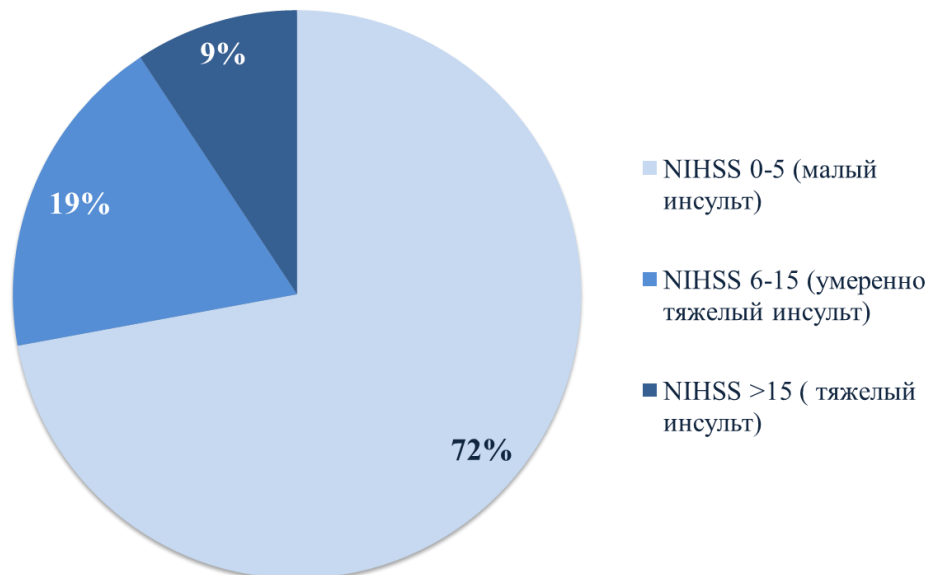


Рисунок 7. Клинические синдромы у пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита.



### Рисунок 8. Распределение тяжести инсульта по шкале NIHSS.

В каждом четвертом случае ИИ отмечались симптомы энцефалопатии, не коррелирующие со степенью тяжести очагового дефицита (2/3 пациентов соответствовала критериям малого инсульта), что свидетельствует о многофакторной этиологии данного синдрома (клинический пример 2).

У пациентов с ИИ / ТИА (n=47) гипертермия, предшествующая сосудистому событию или выявленная при поступлении, наблюдалась у 44 пациентов (93,6%). У пациентов с ВЧК и инфекционными церебральными осложнениями – во всех случаях.

#### *Клинический пример №2*

Мужчина, 41 год. В апреле 2022 г. в результате травмы развилась инфицированная (гнойная) рана на пальце руки, на этом фоне – фебрильная лихорадка. Проходил лечение амбулаторно у хирурга. В мае сохранялась гипертермия (до 40°C), присоединилась выраженная слабость, самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты. 01.06.2022 г. госпитализирован в инфекционную больницу, где проходил лечение (эмпирическая антибактериальная терапия – меропенем, ванкомицин) и дообследование. 07.06.2022 г. по данным ТТ-ЭхоКГ заподозрен ИЭ, доставлен на очную консультацию в «ФЦССХ». При осмотре уровень сознания снижен (шкала ком Глазго 14 баллов, шкала RASS -1 балл), нижнеквадрантная гемианопсия справа (NIHSS 2 балла). Выполнена КТ головного мозга – верифицирован подострый ИИ в бассейне задней мозговой артерии слева (рисунок 9А). По данным ТТ-ЭхоКГ – бicuspidальный аортальный клапан с аневризматическим расширением аорты, на одной из створок – вегетация 1,8 x 0,7 см (рисунок 9Б), регургитация на аортальном клапане 3 степени; на передней створке митрального клапана вегетация 1,8 x 1,6 см (рисунок 9В), регургитация на митральном клапане 3 степени. В анализах крови лейкоцитоз до  $29 \times 10^9 / л$ , повышение С-реактивного белка (194,5 мг/л), прокальцитонина (0,23 нг/мл). Посевы крови отрицательные.

Выставлен диагноз ИЭ (достоверный по Duke – 1 «большой» критерий в виде вегетаций и 3 «малых» - лихорадка, предрасполагающее поражение клапана, эмболия). Пациенту выполнена пластика митрального клапана и операция Bentall-deVono (протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом) – без осложнений. Посевы резецированных тканей выявили возбудитель – *Staphylococcus aureus*, что скорректировало антибактериальную терапию (ципрофлоксацин, линезолид по чувствительности).

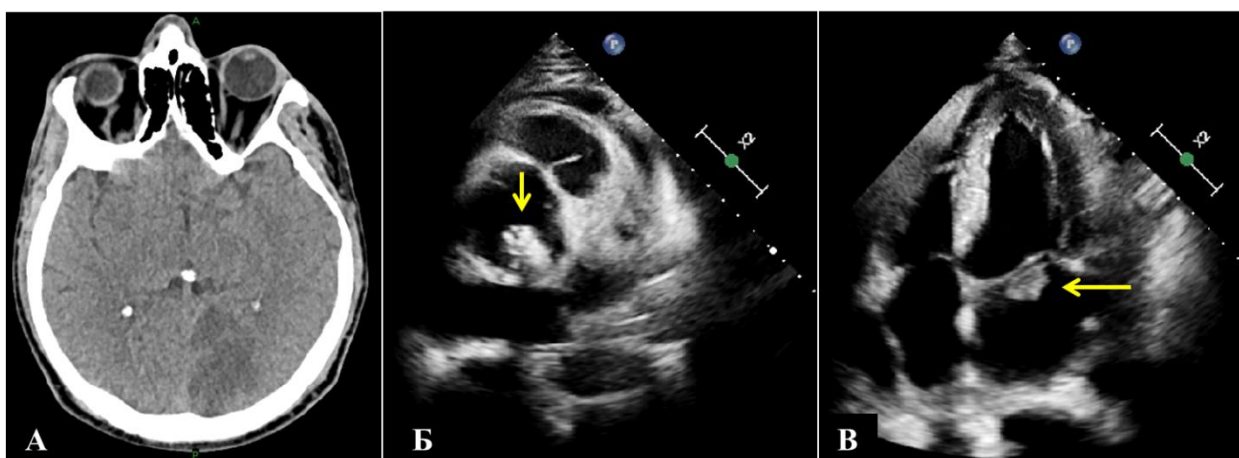


Рисунок 9. Описание в тексте.

Таким образом, в приведенном клиническом случае у пациента отмечался синдром энцефалопатии с сочетанной этиологией (ИИ, интоксикация на фоне высокой активности эндокардита).

#### 4.2. Нейровизуализационные особенности инсультов

Данные нейровизуализации (МРТ, КТ) пациентов, перенесших ИИ, представлены в таблице 5. В 4 из 5 случаев анализу были доступны данные МРТ головного мозга, в остальных – результаты КТ. Выявленные очаги инфарктов соответствовали основным признакам кардиоэмболического инсульта: вовлечение разных сосудистых бассейнов (65,1%), множественность очагов (74,4%), кортикально-субкортикальная локализация (97,7%), высокая частота геморрагической трансформации (37,2%). В 14% случаев отмечался инфаркт островка. В 48,9% случаев максимальный размер

очага был менее 2 см, в 32,6% – 2-5 см, в 18,6% – более 5 см. У 2/3 пациентов с ИИ также были выявлены сосуществующие ЦМК, в 94,1% имеющие долевою локализацию.

Таблица 5. Нейровизуализационные характеристики ишемических инсультов.

Параметр		Частота, абс. (%)
МРТ головного мозга		34 (79,1)
Инфаркты в разных бассейнах		28 (65,1)
Многоочаговые ( $\geq 1$ очага инфаркта) поражения		32 (74,4)
Инфаркт в каротидном бассейне		39 (90,7)
Инфаркт в вертебрально-базилярном бассейне		22 (51,2)
Вовлечение коры островка		6 (14,0)
Кортикально-субкортикальный инфаркт		42 (97,7)
Инфаркт в глубинной области / стволе		8 (18,6)
Размер очага инфаркта, макс	<2 см	21 (48,9)
	2-5 см	14 (32,6)
	>5 см	8 (18,6)

Геморрагическая трансформация	16 (37,2)
Церебральные микрокровоизлияния	17/26 (65,4)
Церебральные микрокровоизлияния долевые	16/26 (61,5)
Церебральные микрокровоизлияния глубинные	3/26 (11,5)
Субарахноидальное кровоизлияние	7 (16,3)

ВЧК были представлены 3 случаями ВМК (лобарное, путаменальное, в мозжечок) и 9 случаями САК. В группе пациентов с неврологическими осложнениями (n=57) данные МРТ с последовательностями, взвешенными по магнитной восприимчивости, были доступны в 30 случаях. Частота ЦМК составила 63,3% (n=19), при этом в 94,7% случаях выявлены долевые микрокровоизлияния (глубинные у 15,8%), в 52,7% – множественные. ИИА в группе пациентов с церебральными осложнениями были диагностированы в 3 случаях (5,3%) – у двух пациентов с ВЧК и у одного пациента с ИИ. Частота инфекционных аневризм при ВЧК составила 16,7%.

#### **4.3. Оценка паттерна сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями**

Учитывая высокую частоту кортикально-субкортикальных инфарктов и долевого ЦМК / САК, был проведен субанализ по изучению паттерна их сочетания у пациентов с ИЭ (рисунок 10). Анализировались только те случаи, в которых была доступна МРТ головного мозга с последовательностями, позволяющими выявить ЦМК / САК. В основную группу вошло 25 пациентов с ИИ на фоне ИЭ. В контрольную группу (n=25) были включены пациенты без ИЭ, имеющие нелакунарный



(предположительно эмболический) ИИ и доступные аналогичные последовательности МРТ. В группе контроля были следующие подтипы инсульта: кардиоэмболический, не связанный с ИЭ (n=9), атеротромботический по механизму артерио-артериальной эмболии (n=9), эмболический инсульт из неустановленного источника (n=5), другой уточненный (n=2).

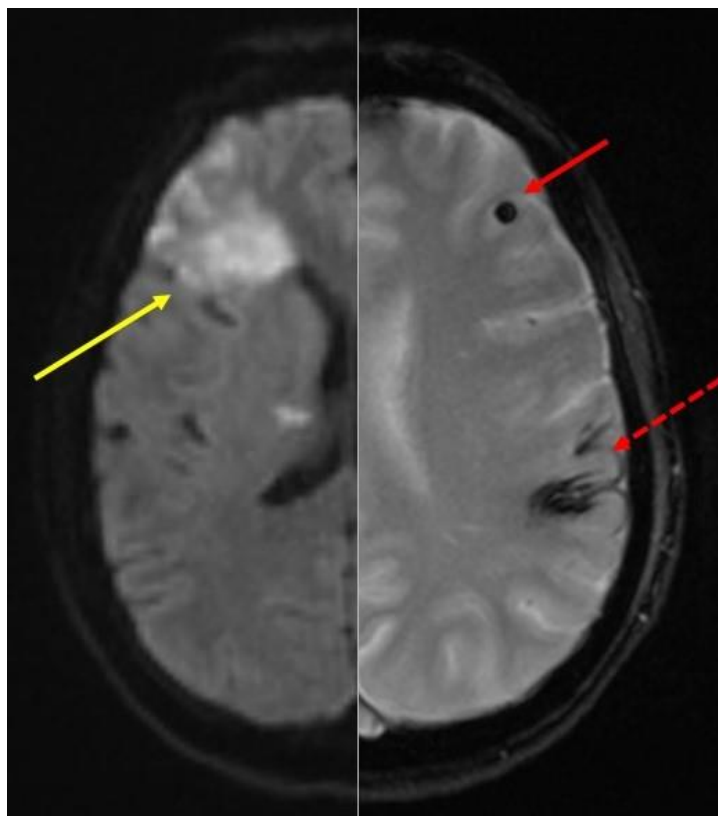


Рисунок 10. Паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта (желтая стрелка указывает на острые ишемические изменения на МРТ-DWI) и церебральных микрокровоизлияний (сплошная красная стрелка) или субарахнодального кровоизлияния (пунктирная красная стрелка)

Демографические и клинические характеристики представлены в таблице 6. Медиана возраста – 46 [35; 57] лет, 3/4 пациентов – мужчины. В 8% случаев наблюдался протезный эндокардит, у 80% пациентов были вегетации >10 мм, самый частый возбудитель – *Enterococcus faecalis* (20% пациентов).

Таблица 6. Демографические и клинические характеристики пациентов.

Показатель	Группа ИЭ (n=25)	Группа без ИЭ (n=25)	P-Value
Женский пол, абс. (%)	6 (24,0%)	6 (24,0%)	1,000
Возраст, лет (Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ])	46 [35;57]	63 [56;65]	<0,001
Артериальная гипертензия, абс. (%)	7 (28,0%)	22 (88,0%)	<0,001
Сахарный диабет, абс. (%)	2 (8,0%)	8 (32,0%)	0,074
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	5 (20,0%)	7 (28,0%)	0,742
Каротидный стеноз >50%, абс. (%)	1 (4,0%)	10 (40,0%)	0,005
Антитромботические препараты, абс. (%)	20 (80,0%)	23 (92,0%)	0,417
Реперфузионная терапия, абс. (%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	1,000

Нейровизуализационные данные представлены в таблице 7. Паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевым ЦМК / САК выявлен у 64% пациентов в группе ИЭ-ассоциированного инсульта, в контрольной – в 12% случаев (ОШ 13,0, 95% ДИ: 3,04-55,9;  $p < 0,001$ ). Точность признака составила 76%, специфичность – 71%, чувствительность – 84%. Таким образом, продемонстрированное сочетание ишемических и геморрагических феноменов создает отличительный для ИЭ

нейровизуализационный признак (клинический случай №3), который может использоваться как инструмент интерпретации клинических данных.

Таблица 7. Нейровизуализационные характеристики церебральных инфарктов.

Показатель	Группа ИЭ (n=25)	Группа без ИЭ (n=25)	ОШ [95% ДИ]	P-Value
Инфаркты в разных бассейнах, абс. (%)	21 (84,0)	8 (32,0)	0,090 [0,023; 0,349]	<0,001
Множественные инфаркты, абс. (%)	22 (88,0)	15 (60,0)	0,205 [0,048; 0,870]	0,034
Кортикально-субкортикальные инфаркты, абс. (%)	25 (100,0)	19 (76,0)		0,022
Глубинные / стволовые инфаркты, абс. (%)	8 (32,0)	11 (44,0)	1,670 [0,527; 5,29]	0,561
Геморрагическая трансформация, абс. (%)	11 (44,0)	8 (32,0)	0,599 [0,189; 1,898]	0,561
Размер инфаркта >5 см, абс. (%)	7 (28,0)	7 (28,0)	1,000 [0,291; 3,437]	1,000

ЦМК, абс. (%)	16 (64,0)	6 (24,0)	0,178 [0,052; 0,607]	0,010
Долевые ЦМК, абс. (%)	15 (60,0)	5 (20,0)	0,167 [0,047; 0,591]	0,009
Множественные ЦМК, абс. (%)	9 (36,0)	5 (20,0)	0,444 [0,124; 1,592]	0,345
САК, абс. (%)	7 (28,0)	0 (0,0)		0,010
Паттерн «кортикально-субкортикальный инфаркт с долевым ЦМК или САК»	16 (64)	3 (12)	13,00 [3,040; 55,90]	<0,001

*Примечание: ЦМК – церебральные микрокровоизлияния, САК – субарахноидальное кровоизлияние.*

### ***Клинический пример №3***

Мужчина, 32 года. С середины августа 2015 г. стали беспокоить миалгии, артралгии, отеки стоп, повышение температуры тела до 40°C в ночное время. Лечился амбулаторно (нестероидные противовоспалительные препараты) – без эффекта. Через 2 недели госпитализирован в отделение ревматологии с диагнозом «реактивный артрит». В ходе стационарного лечения выявлен абсцесс селезенки – переведен в отделение хирургии, 28.10.15 г. проведена спленэктомия. Посевы крови выявили *Enterococcus faecalis*. По данным ТТ-ЭхоКГ – эхопозитивные образования на передней и задней створках митрального клапана, митральная недостаточность. Пациент

получал комбинированную антибактериальную терапию (по чувствительности). После выписки из стационара возник эпизод слабости в проксимальном отделе левой руки, длительность до 2 часов со спонтанным регрессом. На МРТ головного мозга выявлен острый инфаркт в парасагитальных отделах правой лобной доли (бассейн передней мозговой артерии) 5 x 11 мм (рисунок 11А), а также долевое ЦМК в левой теменной доле (рисунок 11Б). По данным предоперационной ТТ-ЭхоКГ – мобильные вегетации длиной 7 мм у основания передней (рисунок 11В, желтая стрелка) и 5 мм у основания задней створки митрального клапана, митральная регургитация 3 степени (рисунок 11Г). По критериям Duke – достоверный эндокардит, учитывая 2 «больших» критерия (вегетации, положительный посев крови).

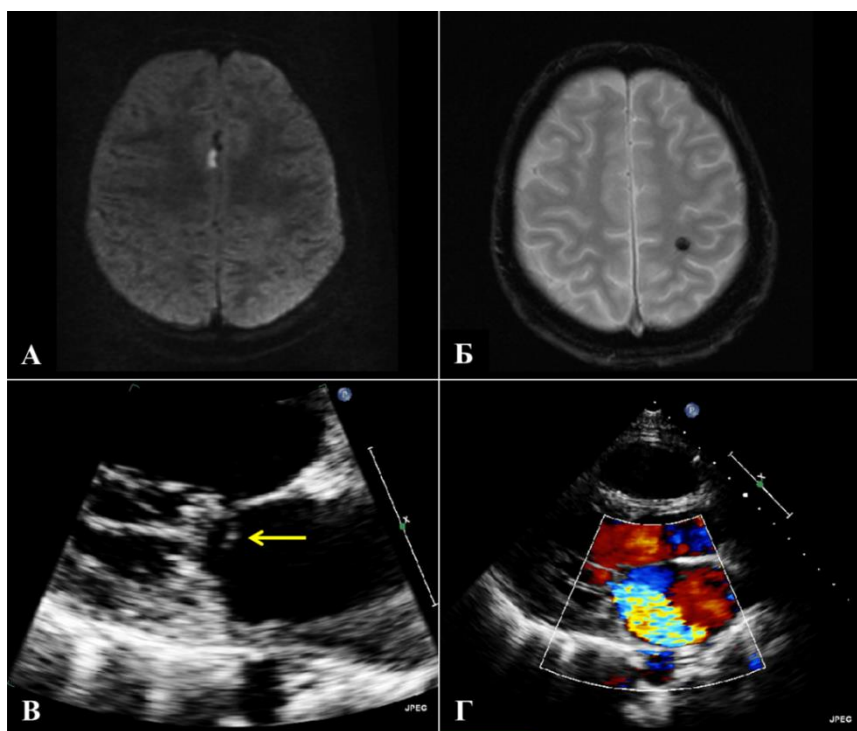


Рисунок 11. Описание в тексте.

Пациенту выполнена операция протезирования митрального клапана механическим протезом (без осложнений). Данные 6-летнего катамнеза: состояние удовлетворительное, к терапии варфарином привержен, новых сосудистых событий не переносил. Таким образом, пациент с

ревматологической «маской» ИЭ в ходе заболевания перенес множественные эмболические события – отсев инфекционного материала в селезенку с развитием абсцесса, церебральная эмболия с формированием ИИ. Представленное сочетание кортикального инфаркта и долевого ЦМК – пример характерного для ИЭ эмболически-геморрагического паттерна поражения.

Обобщая клинико-радиологические особенности ИЭ, выявленные в исследовании, в рутинной практике стоит обращать внимание на потенциальные подсказки в отношении эндокардита как причины ИИ или ТИА: гипертермия, энцефалопатия (не соотносящаяся с тяжестью фокального дефицита), сочетание эмболических инфарктов с долевыми ЦМК / САК по данным МРТ.

### *Публикации*

Оценка церебральных неврологических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, С.Т. Энгиноев, В.В. Демецкая, Д.Ю. Козьмин, Е.В. Дёмина, Д.Р. Стомпель, П.А. Астанин // Российский неврологический журнал. 2023;28(3):14–21. (из перечня ВАК).

Церебральные ишемические события у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, С.Т. Энгиноев, В.В. Демецкая, Е.В. Дёмина, М.В. Лежикова, Е.И. Шапошникова, Д.Р. Стомпель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023 – Т. – 15. – №4. – С. 31–37. (из перечня ВАК).

Сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми микрокровоизлияниями как специфический МРТ-паттерн у пациентов с инфекционным эндокардитом / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, Е.В. Николаева, Е.И. Шапошникова, М.В. Лежикова, П.А. Астанин // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25. – №2. – С. 86–90. (из перечня ВАК).

## ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 5.1. Предикторы симптомных неврологических осложнений

Учитывая общий патогенетический механизм различных клинических форм септической церебральной эмболии, заключающийся в пассаже инфекционного материала в церебральные артерии, была проведена оценка предикторов всех типов неврологических осложнений. Данные однофакторного анализа представлены в таблице 8. Вегетации размером >10 мм (ОШ 6,273; 95% ДИ: 3,029-12,988;  $p < 0,001$ ), мобильные вегетации (ОШ 8,457; 95% ДИ: 3,214-22,257;  $p < 0,001$ ), множественные вегетации (ОШ 4,883; 95% ДИ: 2,088-11,423;  $p < 0,001$ ), уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9 / \text{л}$  (ОШ 2,057; 95% ДИ: 1,107-3,821;  $p = 0,031$ ) и системные эмболии (ОШ 3,571; 95% ДИ: 1,616-7,895;  $p = 0,003$ ) выступили предикторами церебральных осложнений. Различий между частотой неврологических осложнений при ИЭ нативных и протезированных клапанов, аортальной и митральной локализацией эндокардита выявлено не было. Лечение антитромботическими препаратами также не ассоциировалось со снижением частоты осложнений.

Таблица 8. Первичная оценка прогностической ценности потенциальных предикторов симптомных неврологических осложнений.

Показатель	Отношение шансов [95% доверительный интервал]	P-Value
ИЭ нативного клапана	1,283 [0,571; 2,884]	0,693
Протезный ИЭ	0,779 [0,347; 1,751]	0,693
ИЭ аортального клапана	0,623 [0,34; 1.144]	0,159

ИЭ митрального клапана	0,961 [0,52; 1,776]	1
ИЭ аортального и митрального клапанов	0,38 [0,152; 0,953]	0,036
Веgetации >10 мм	6,273 [3,029; 12,988]	<0,001
Мобильные вегетации	8,457 [3,214; 22,257]	<0,001
Множественные вегетации	4,883 [2,088; 11,423]	<0,001
Перивальвулярные поражения	0,449 [0,197; 1,023]	0,069
Staphylococcus aureus	2,039 [0,692; 6,007]	0,221
Лейкоциты $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$	2,057 [1,107; 3,821]	0,031
Системные эмболии	3,571 [1,616; 7,895]	0,003
Антитромботическая терапия	1,637 [0,865; 3,097]	0,158

Для интегральной оценки выделенных предикторов было осуществлено построение логистической регрессионной модели с использованием специализированных библиотек языка программирования Python (Pandas, NumPy, Scikit-Learn). Предварительно была осуществлена процедура субдискретизации данных, заключающаяся в снижении числа объектов мажорного класса (лица с отсутствием симптомных неврологических осложнений). Уравнивание численности классов обеспечивает информативность стандартных метрик классификации: точности,



чувствительности, специфичности, а также прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Затем субдискретизованная выборка была разбита на обучающую и тестовую подвыборки в соотношении 70/30 (80 и 35 человек, соответственно). Доли лиц с наличием симптомных неврологических осложнений в обучающей выборке составила 48% против 50% в тестовой. Структурные различия в данных подгруппах по переменной отклика не были значимыми ( $p=0,855$ ).

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось с использованием данных о пациентах из обучающей подвыборки. Оценка качества модели производилась на обучающей и тестовой выборках с приоритетом последней. Помимо этого, для каждой из подвыборок осуществлялся ROC-анализ с определением площади под характеристической кривой (area under curve – AUC)

Полученная модель логистической регрессии может быть представлена в виде следующего выражения:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(2,338+0,081 \cdot X_1+0,282 \cdot X_2+0,177 \cdot X_3+0,279 \cdot X_4+0,093 \cdot X_5)}} \quad (1),$$

где  $P$  – вероятность наличия симптомного церебрального осложнения у пациента, а  $X_{1-6}$  – значения предикторов модели (таблица 9).

Таблица 9. Предикторы логистической регрессионной модели прогнозирования наличия симптомных неврологических осложнений.

Код	Расшифровка кода	Тип признака
$X_1$	Вегетации, мм	Количественный
$X_2$	Мобильные вегетации	Бинарный
$X_3$	Множественные вегетации	Бинарный
$X_4$	Системные эмболии	Бинарный
$X_5$	Лейкоциты, $\times 10^9 / л$	Количественный

Значения переменных для бинарных признаков равны единице, если соответствующий клинический признак присутствует у пациента. При отсутствии признака значение переменной равно нулю. Количественные переменные вносятся в тех единицах измерения, которые указаны при описании.

При  $P \geq 0,5$  вероятность наличия симптомных неврологических осложнений у пациента считается высокой, соответственно, при  $P < 0,5$  вероятность их наличия низкая. Точность модели составила 83% для тестовой выборки, что свидетельствует о высоком качестве классификации (таблица 10).

Таблица 10. Метрики качества прогнозирования.

№	Метрика, %	Значение метрики [95% доверительный интервал]
1	Точность	82,9 [64,1; 93,7]
2	Чувствительность	83,3 [65,1; 93,9]
3	Специфичность	82,4 [63,1; 93,6]
4	Прогностическая ценность положительного результата	83,3 [65,1; 93,9]
5	Прогностическая ценность отрицательного результата	82,4 [63,1; 93,6]

Из данных таблицы 10 следует, что полученная модель обеспечивает высокое качество персонифицированной оценки вероятности наличия симптомных неврологических осложнений у пациента. Дополнительно данный факт подтверждается результатами ROC-анализа (рисунок 12). Площадь под характеристической кривой (AUC) составила 0,830 [0,648; 0,935].

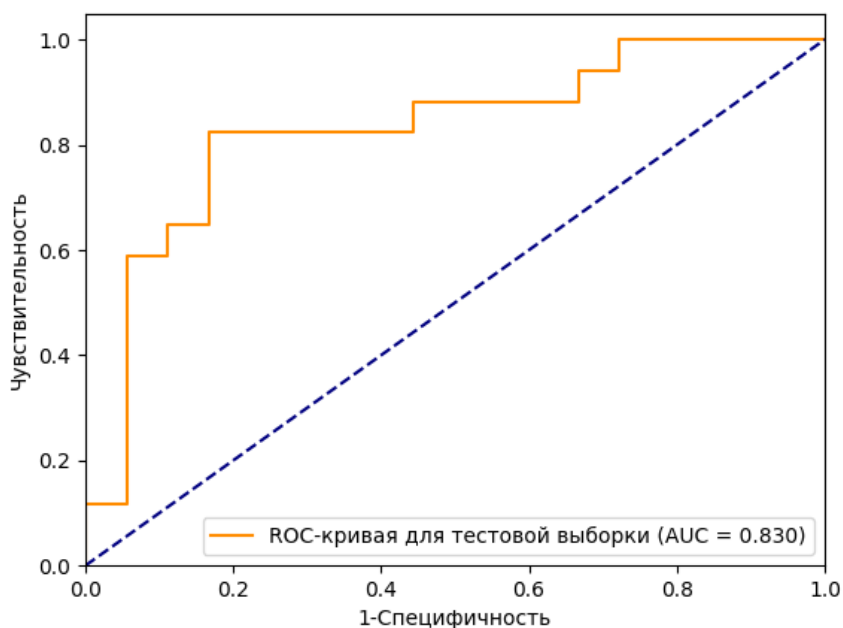


Рисунок 12. Результаты ROC-анализа для модели прогнозирования развития симптомных неврологических осложнений (тестовая выборка)

Таким образом, в ходе исследования были выявлены простые клинические предикторы неврологических осложнений – эмбологенные характеристики вегетаций (>10 мм, множественные, мобильные), системные эмболии и уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ .

## 5.2. Предикторы ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки

Учитывая, что самый частый тип неврологических осложнений – это церебральные ишемические события (ИИ и ТИА), был выполнен анализ предикторов их развития. Демографические и клинические характеристики пациентов с ИИ / ТИА и без представлены в таблице 11, эхокардиографические и лабораторные показатели – в таблице 12. В группе пациентов с церебральными ишемическими событиями реже наблюдалось ожирение, по остальным клинико-демографическим показателям различий выявлено не было. Также пациенты не отличались по частоте протезного ИЭ, вовлеченного клапана (аортальный, митральный или двухклапанный эндокардит), перивальвулярных или клапанных поражений, а также

дисфункции левого желудочка. Частота положительных посевов была сопоставима в обеих группах, различий по микробному профилю выявлено не было. Лечение антитромботическими препаратами не было связано со снижением частоты церебральных ишемических событий.

Таблица 11. Демографические и клинические характеристики пациентов.

Показатель	Общая группа, n=222	Пациенты без ИИ / ТИА, n=175	Пациенты с ИИ / ТИА, n=47	P-Value
Возраст, лет (Me [Q1-Q3])	53 [38,0; 61,0]	54 [40,0; 62]	46 [36; 58]	0,064
Возраст $\geq$ 70 лет, абс. (%)	12 (5,4)	11 (6,3)	1 (2,1)	0,468
Жен., абс. (%)	58 (26,1)	46 (26,3)	12 (25,5)	0,917
Артериальная гипертензия, абс. (%)	79 (35,6)	66 (37,7)	13 (27,7)	0,201
ИБС (стенокардия, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда), абс. (%)	26 (11,7)	22 (12,6)	4 (8,5)	0,435
Сахарный диабет, абс. (%)	22 (9,9)	19 (10,9)	3 (6,4)	0,362
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	34 (15,3)	25 (14,3)	9 (19,1)	0,411
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз $\geq$ 50%), абс. (%)	7 (3,2)	6 (3,4)	1 (2,1)	1,000
Инсульт в анамнезе (до развития инфекционного эндокардита), абс. (%)	12 (5,4)	11 (6,3)	1 (2,1)	0,468
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30), абс. (%)	52 (23,4)	47 (26,9)	5 (10,6)	0,020
Клиренс креатинина (формула Cockcroft-Gault), мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (Me [Q1-Q3])	79,5 [58,0; 107,0]	75 [59; 100]	96 [56; 111]	0,156

Онкологическая патология в анамнезе, абс. (%)	9 (4,1)	7 (4,0)	2 (4,3)	1,000
Медицинская помощь, повышающая риск ИЭ, абс. (%)	56 (25,2)	44 (25,1)	12 (25,5)	0,957
Анамнез в/в использования наркотических средств, абс. (%)	9 (4,1)	7 (4,0)	2 (4,3)	1,000
Активное курение, абс. (%)	44 (19,8)	31 (17,7)	13 (27,7)	0,129
ХОБЛ, абс. (%)	24 (10,8)	19 (10,9)	5 (10,6)	0,966
Активный ИЭ (продолжающаяся антибактериальная терапия), абс. (%)	88 (39,6)	68 (38,9)	20 (42,6)	0,646
Сердечная недостаточность 3-4 степени по NYHA, абс. (%)	173 (77,9)	136 (77,7)	37 (78,7)	0,882
Острая сердечная недостаточность / отек легких, абс. (%)	13 (5,9)	12 (6,9)	1 (2,1)	0,220
Системные эмболии, абс. (%)	30 (13,5%)	18 (10,3)	12 (25,5)	0,007
Антитромботическая терапия, абс. (%)	133 (59,9)	99 (56,6)	34 (74,3)	0,050
EuroSCORE II, баллы (Me [Q1-Q3])	3,5 [2,2; 8,175]	4 [2; 9]	3 [2; 7]	0,400

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, EuroSCORE II – шкала определения риска летального исхода при операциях на сердце (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II), NYHA – шкала класса сердечной недостаточности (New York Heart Association)*

Таблица 12. Эхокардиографические и лабораторные характеристики пациентов.

Показатель	Общая	Пациенты	Пациенты	P-
------------	-------	----------	----------	----

	группа, n=222	без ИИ / ТИА, n=175	с ИИ / ТИА, n=47	Value
Протезный ИЭ, абс. (%)	41 (18,5)	34 (19,4)	7 (14,9)	0,477
ИЭ аортального клапана, абс. (%)	132 (59,5)	108 (61,7)	24 (51,1)	0,187
ИЭ митрального клапана, абс. (%)	134 (60,4)	106 (60,6)	28 (59,6)	0,901
ИЭ аортального и митрального клапанов, абс. (%)	45 (20,3)	40 (22,9)	5 (10,6)	0,064
Вегетации, мм (Me [Q1-Q3])	10 [3; 14]	8 [3; 12]	14 [10; 16]	< 0,001
Вегетации >10 мм, абс. (%)	93 (41,9)	59 (33,7)	34 (72,3)	< 0,001
Множественные вегетации, абс. (%)	148 (66,7)	106 (60,6)	42 (89,4)	< 0,001
Мобильные вегетации, абс. (%)	143 (64,4)	100 (57,1)	43 (91,5)	< 0,001
Перивальвулярные поражения, абс. (%)	52 (23,4)	45 (25,7)	7 (14,9)	0,120
Перивальвулярный абсцесс, абс. (%)	45 (20,3)	38 (21,7)	7 (14,9)	0,302
Перивальвулярная фистула, абс. (%)	15 (6,8)	15 (8,6)	0 (0,0)	0,038
Отрыв хорд, абс. (%)	43 (19,4)	32 (18,3)	11 (23,4)	0,430
Абсцесс / перфорация створок, абс. (%)	87 (39,2)	73 (41,7)	14 (29,8)	0,137
Клапанная регургитация 3-4 степени, абс.	187 (84,2)	146 (83,4)	41 (87,2)	0,525

(%)				
Фракция выброса (Simpson), % (Ме [Q1-Q3])	58 [54; 62]	58 [54; 62]	57 [52; 62]	0,141
Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$ (Ме [Q1-Q3])	9,95 [8,2; 13,2]	10 [8; 13]	11 [9; 14]	0,037
Тромбоциты $< 150 \times 10^9 / \text{л}$ , абс. (%)	42 (18,9)	32 (18,3)	10 (21,3)	0,642
Положительный посев, абс. (%)	96 (43,2)	73 (41,7)	23 (48,9)	0,375
<i>Enterococcus faecalis</i> , абс. (%)	35 (15,8)	26 (14,8)	9 (19,6)	0,427
<i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	15 (6,8)	11 (6,2)	4 (8,7)	0,556
<i>Streptococci</i> , абс. (%)	14 (6,3%)	11 (6,2)	3 (6,5)	0,946

Данные однофакторного и многофакторного анализов представлены в таблице 13. Предикторами ИИ и ТИА выступили вегетации  $> 10$  мм (ОШ 3,552; 95% ДИ: 1,066-11,8463;  $p=0,039$ ), мобильные вегетации (ОШ 6,112; 95% ДИ: 1,105-33,784;  $p=0,038$ ) и множественные вегетации (ОШ 5,208; 95% ДИ: 1,189-22,805;  $p=0,029$ ).

Таблица 13. Предикторы ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки по данным однофакторного и многофакторного анализов.

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ с 95% ДИ	P-Value	ОШ с 95% ДИ	P-Value
Уровень лейкоцитов $> 9 \times 10^9 / \text{л}$	2,101 [1,001; 4,411]	0,050		

Вегетации, мм	1,084 [1,039; 1,131]	<0,001		
Вегетации >10 мм	4,908 [2,404; 10,014]	<0,001	3,552 [1,066; 11,846]	0,039
Мобильные вегетации	7,797 [2,680; 22,692]	<0,001	6,112 [1,105; 33,784]	0,038
Множественные вегетации	5,288 [1,992; 14,041]	0,001	5,208 [1,189; 22,805]	0,029
Системные эмболии	3,098 [1,366; 7,029]	0,007		

Таким образом, было выявлено, что вегетации эмбологенных характеристик – главный фактор, определяющий риск инсульта у пациентов с «левосторонним» ИЭ.

### **5.3. Влияние церебральных неврологических осложнений на течение заболевания и результаты комплексного (в т.ч. хирургического) лечения**

У пациентов с «левосторонним» острым / подострым ИЭ были определены следующие показания к кардиохирургическому вмешательству:

- тяжелая клапанная регургитация, приводящая к сердечной недостаточности (84,2%);
- вегетации >10 мм (41,9%);
- перивальвулярные поражения (23,4%);
- протезный ИЭ (18,5%).



Подходы по определению сроков кардиохирургических операций у пациентов с неврологическими осложнениями представлены на рисунке 13 и в клиническом примере №4.



Рисунок 13. Алгоритм выбора оптимальных сроков кардиохирургического вмешательства у пациентов с неврологическими осложнениями [21,43]

Примечание: ВЧК – внутримозговое кровоизлияние, ИИ – ишемический инсульт, ОГ – окклюзионная гидроцефалия, САК – субарахноидальное кровоизлияние, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

#### Клинический пример №4

Женщина, 57 лет. В анамнезе серопозитивный ревматоидный артрит (принимает метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты), хроническая железодефицитная анемия. В 2016 г. пациентке было выполнено протезирование аортального клапана биопротезом по поводу тяжелой аортальной недостаточности. С июля 2018 г. отмечается гипертермия (до 39°C), общая слабость. В анализах крови анемия (гемоглобин 80 г/л), СОЭ - 4 мм/ч. Обследовалась у ревматолога – данных за ухудшение течения ревматоидного артрита не выявлено. Пациентка продолжала прием нестероидных противовоспалительных препаратов, курсы антибактериальной терапии, на фоне чего сохранялась гипертермия 37-38°C.

При проведении ТТ-ЭхоКГ не выявлено данных за протезный ИЭ. В условиях «ФЦССХ» выполнена ЧП-ЭхоКГ – на створках протеза лоцируются вегетации до 1,4 см (рисунок 14А, желтая стрелка), транспротезная регургитация 3 ст. (рисунок 14Б) за счет перфорации одной из створок протеза (ЗД-ЭхоКГ на рисунке 14В). Верифицирован достоверный ИЭ по Duke (1 «большой» критерий в виде вегетаций и дисфункции протеза, 3 «малых» - лихорадка, предрасполагающее поражение клапана, ВЧК). При подготовке к реоперации у пациентки развилась острая головная боль в затылочной области, рвота, головокружение. Объективно выявлен взор-индуцированный нистагм, меняющий направление при взгляде в стороны (центральный нистагм), и легкая гемиатаксия слева. По данным КТ головного мозга – острая внутримозговая гематома правой гемисферы мозжечка объемом 8 мл (рисунок 14Г), по данным КТ-ангиографии – аневризма контралатеральной задней нижней мозжечковой артерии диаметром 3 мм (рисунок 14Д).

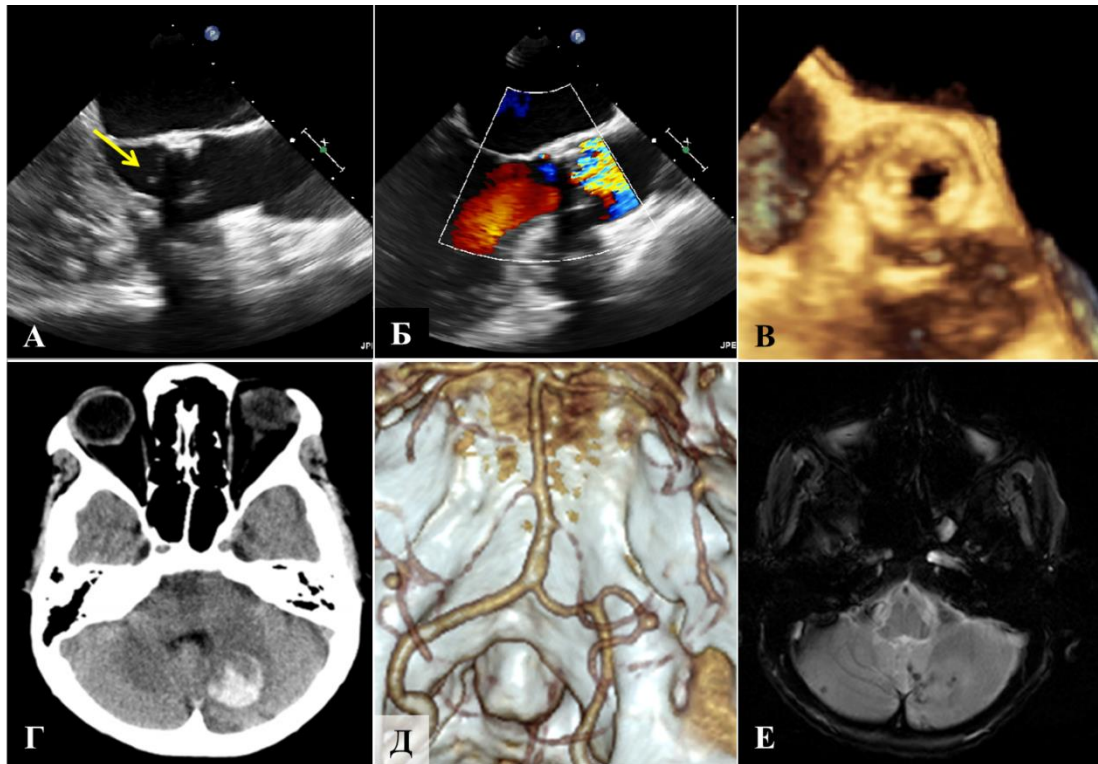


Рисунок 13. Описание в тексте.

Определены сроки кардиохирургической операции, оптимальные в условиях ВЧК – 4 недели от развития геморрагического инсульта. Пациентка направлена в первичное сосудистое отделение для дальнейшего лечения – антибактериальная (ципрофлоксацин, линезолид) и базисная терапия. После прохождения терапии повторно госпитализирована в «ФЦССХ». На предоперационной МРТ также выявлены множественные ЦМК (рисунок 14Е), аневризма без динамики роста. Сохранялась анемия (до 84 г/л), тромбоцитопения (до  $71 \times 10^9$ /л). После прохождения короткой предоперационной подготовки пациентке выполнено повторное оперативное лечение (ровно через 1 месяц после ВЧК) – репротезирование аортального клапана биологическим протезом. Сразу после операции выполнена контрольная КТ головного мозга – гематома без экспансии. В послеоперационном периоде отмечались закономерные нарушения гемостаза, потребовавшие трансфузий компонентов крови, пароксизмы фибрилляции предсердий, а также гиперактивный делирий. Получала варфарин, комбинированную антибактериальную терапию (ципрофлоксацин, линезолид). Выписана в удовлетворительном состоянии. За 5-летний катамнез не было новых сердечно-сосудистых событий, повторного ИЭ, пациентка привержена к терапии. Таким образом, у пациентки с протезным ИЭ развилось ВЧК в результате разрыва инфекционной микроаневризмы (учитывая контралатеральную аневризму мозжечковой артерии) или эрозии сосудистой стенки. В таком случае оптимальные сроки хирургии составляют 4 недели от ВЧК. Пациентке был имплантирован биопротез, так как использование механического протеза при экспансии гематомы после операции усложнило бы лечебную тактику и повысило риск неблагоприятного исхода.

Средний срок от дебюта ИЭ до оперативного лечения составил 104 [52,0; 165,0] дня. Он отличался в группах пациентов с неврологическими осложнениями и без – 134,0 [60,0; 204,0] против 92,0 [49,0; 146,0] дней ( $p=0,002$ ). У пациентов с ИИ ( $n=43$ ) сроки от дебюта инсульта до

кардиохирургического вмешательства были распределены следующим образом: в первые 2 недели прооперировано 2 пациента (4,7%), в срок 2-4 недели – 8 пациентов (18,6%), после 4 недель – 33 пациента (76,7%). Все пациенты с внутримозговым кровоизлиянием прошли оперативное лечение в сроке  $\geq 4$  недель от ВЧК.

Оперативные вмешательства на сердце в стандартном варианте включали использование искусственного кровообращения и антеградную кардиopleгию для защиты миокарда. Во всех случаях производилась резекция пораженных тканей. Тип имплантируемого протеза обычно определялся предпочтениями кардиолога и хирурга с учетом пациент-специфических особенностей (возраст, образ жизни, коморбидная патология, возможность тщательного лабораторного контроля МНО при приеме антагониста витамина К). В 43,2% случаев была произведена имплантация механического протеза, в остальных случаях – биопротезирование (биологический протез, аллогraft, операции Ozaki, Ross) или пластика клапана. В 11,3% случаев выполнены комбинированные операции (аортокоронарное шунтирование, протезирование восходящей аорты и др.). Медиана времени искусственного кровообращения составила 108 (81 – 136) минут, время ишемии миокарда – 75 (59 – 104) минут без статистически значимых различий в группах. После перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентам проводился гемодинамический и респираторный контроль, использовалась антитромботическая (в зависимости от типа вмешательства) и антибактериальная терапия (в зависимости от данных антибиотикорезистентности, при отсутствии идентификации возбудителя – клинической ситуации).

У пациентов с анамнезом ИЭ-ассоциированного инсульта не было зарегистрировано случаев экспансии зоны поражения или геморрагической трансформации очага ишемии. Частота послеоперационных осложнений составила: для делирия – 19,8%, для кровотечения (потребовавшего рестернотомии) – 10,4%, для острого повреждения почек (потребовавшего

почечно-заместительной терапии) – 6,8%, для дыхательной недостаточности (потребовавшей трахеостомию) – 4,5%, для сердечно-сосудистой терапии (потребовавшей механической поддержки кровообращения) – 3,2%, для нарушений проводимости (потребовавших имплантации кардиостимулятора) – 2,7%, для периоперационного инсульта – 2,3%, для инфаркта миокарда – 0,9%. Распределение частоты послеоперационных осложнений между пациентами обеих групп (с наличием и отсутствием исходных неврологических осложнений) представлено на рисунке 15.

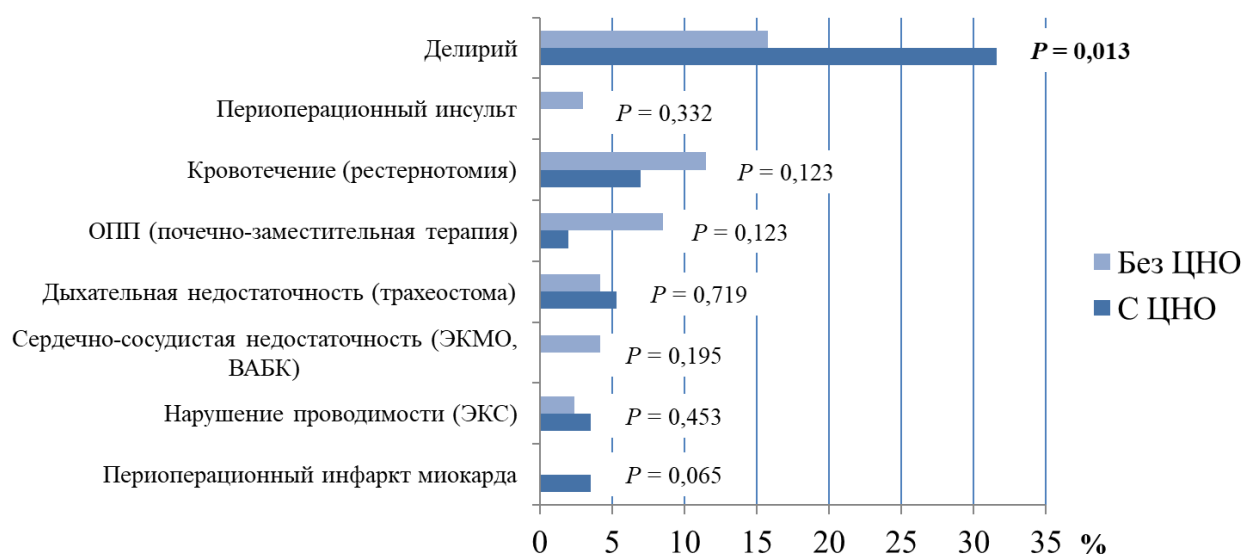


Рисунок 15. Распределение частоты послеоперационных осложнений между пациентами с наличием и отсутствием неврологических осложнений

*Примечание: ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОПП – острое повреждение почек, ЦНО – церебральные неврологические осложнения, ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКС – электрокардиостимулятор.*

Риск периоперационного инсульта и соматических осложнений не различался у пациентов обеих групп, однако в группе пациентов с церебральными осложнениями чаще развивался делирий, определяемый в отделении реанимации и интенсивной терапии по методу САМ-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU).

**Краткосрочный прогноз.** Медиана времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 23 (19-82) часа без статически

значимой разницы между группами – 23,0 [19,0; 71,0] часа у пациентов без неврологических осложнений против 38,0 [18,0; 110,0] часов у пациентов с неврологическими осложнениями ( $p=0,248$ ). Медиана времени пребывания в стационаре составила 14 (11-19) дней и была также сопоставима в обеих группах – 13,0 [11,0; 18,0] против 15,0 [11,0; 20,0] дней, соответственно ( $p=0,250$ ).

Частота госпитальной летальности составила 8,6% ( $n=19$ ) – 10,3% ( $n=17$ ) в группе без церебральных осложнений и 3,5% ( $n=2$ ) в группе с церебральными осложнениями ( $p=0,648$ ). Непосредственными причинами смерти были сепсис / септический шок (15 пациентов), кровотечение (3 пациента) и тромбоэмболия легочной артерии (1 пациент, эмболия развилась в течение 30 дней после выписки из стационара). Не было зарегистрировано случаев летального исхода из-за периоперационных неврологических осложнений. Предикторами госпитальной летальности по данным многофакторного анализа (таблица 14) выступили уровень клиренса креатинина (ОШ 0,976; 95% ДИ: 0,956-0,996;  $p=0,020$ ), время искусственного кровообращения (ОШ 1,014; 95% ДИ: 1,006-1,021,  $p<0,001$ ), делирий (ОШ 7,058; 95% ДИ: 1,824-27,330,  $p=0,005$ ) и острое повреждение почек, потребовавшее почечно-заместительной терапии (ОШ 28,620; 95% ДИ: 6,508-125,964;  $p<0,001$ ). Таким образом, были выделены простые для оценки факторы риска госпитальной летальности из трех временных интервалов: дооперационный период – клиренс креатинина, интраоперационный – время искусственного кровообращения, послеоперационный – делирий и острое повреждение почек (с почечно-заместительной терапией).

Таблица 14. Предикторы госпитальной летальности по данным однофакторного и многофакторного анализов.

Предикторы	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
------------	----------------------	-----------------------

	ОШ и 95% ДИ	p-value	ОШ и 95% ДИ	p-value
Артериальная гипертензия	2,730 [1,049; 7,099]	0,040		
Клиренс креатинина	0,980 [0,964; 0,998]	0,025	0,976 [0,956; 0,996]	0,020
Нозокомиальный ИЭ	2,987 [1,147; 7,783]	0,025		
Активный ИЭ	2,865 [1,081; 7,591]	0,034		
ИЭ аортального клапана	4 [1,130; 14,159]	0,022		
Фракция выброса левого желудочка (Simpson)	0,930 [0,888; 0,974]	0,002		
Острая сердечная недостаточность / отек легких	5,748 [1,582; 20,863]	0,008		
EuroSCORE II	1,126 [1,070; 1,183]	< 0,001		
Сроки операции	0,988 [0,980; 0,997]	0,010		

Время ИК	1,013 [1,006; 1,019]	< 0,001	1,014 [1,006; 1,021]	< 0,001
Делирий	9,160 [3,350; 25,053]	< 0,001	7,058 [1,824; 27,330]	0,005
ОПП (почечно- заместительная терапия)	44,000 [12,429; 155,867]	< 0,001	28,620 [6,508; 125,964]	< 0,001
Кровотечение (рестернотомия)	9,115 [3,184; 26,102]	< 0,001		
Время пребывания в ОРИТ	1,006 [1,003; 1,009]	< 0,001		

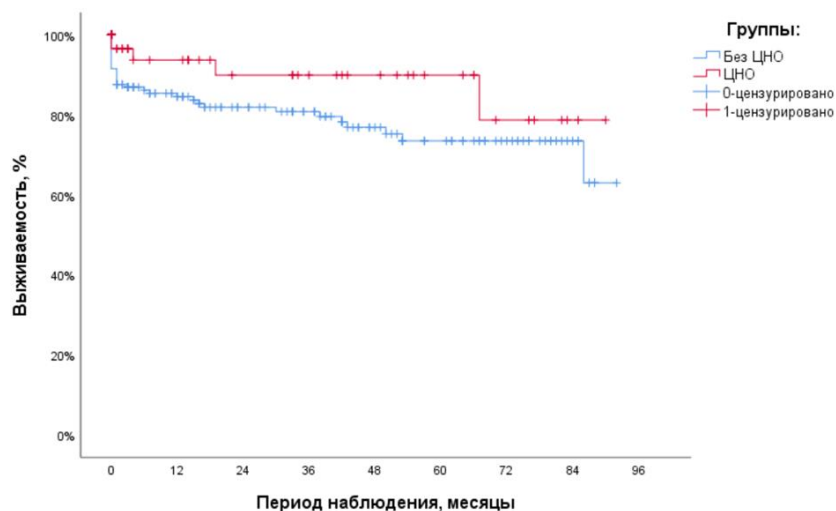
*Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ОПП – острое повреждение почек, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.*

По данным проведенного исследования симптомные неврологические осложнения не ухудшали госпитальный прогноз у пациентов с ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение. При этом важно отметить, что 2/3 случаев ИИ соответствовало критериям малого инсульта, а пациенты с неврологическими осложнениями имели большее время от дебюта эндокардита до проведенного кардиохирургического вмешательства. Из послеоперационных нежелательных событий у пациентов с исходными неврологическими осложнениями чаще наблюдался делирий.

**Долгосрочный прогноз.** Медиана периода наблюдения составила 18,5 [2;53] месяцев. Для оценки отдаленных результатов было потеряно 26 пациентов (11,7%). Одногодичная выживаемость составила 86,4%, 7-летняя –



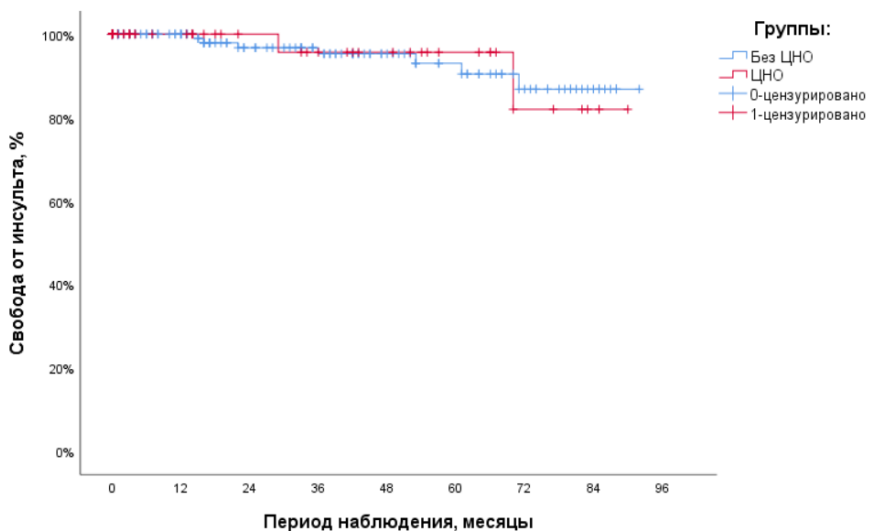
63,6% (рисунок 16А). Не было выявлено разницы в выживаемости у пациентов с неврологическими осложнениями по сравнению с пациентами без таковых – 93,4% против 84,2% для одногодичной выживаемости и 80,0% против 60,1% для 7-летней (Log-rank test,  $p=0,1$ ). Среди 20 пациентов с отдаленной летальностью в 10 случаях была кардиоваскулярная смерть, в 8 – внесердечная (новая коронавирусная инфекция, онкология), в 2 случаях причина смерти была неизвестна. По данным однофакторного анализа (таблица 15) было выявлено, что тяжесть кардиальной дисфункции и послеоперационные осложнения (включая делирий и периоперационный инсульт) сопряжены с повышением риска неблагоприятного исхода. Однако по данным многофакторного анализа предикторами отдаленной летальности были только протезный ИЭ (ОШ 4,326; 95% ДИ: 1,084–17,271;  $p=0,038$ ) и острое повреждение почек, потребовавшее почечно-заместительной терапии в послеоперационном периоде (ОШ 17,181; 95% ДИ: 1,230–239,847,  $p=0,035$ ). Также симптомные неврологические осложнения не оказали влияния на риск отдаленного инсульта (рисунок 16Б), наблюдавшегося у 10 пациентов (в 9 случаях ишемический, в 1 – ВЧК). Свобода от инсульта (без учета периоперационных инсультов) в течение 7 лет наблюдения составила 84,2% в группе с симптомными неврологическими осложнениями и 86,7% в группе без данных осложнений (Log-rank test,  $p=0,9$ ).



А

Количество пациентов, оставшихся под наблюдением

	0	12	24	36	48	60	72	84
Без ЦНО	165	104	80	68	49	37	25	11
ЦНО	57	31	23	20	16	11	6	2



**Б**

Количество пациентов, оставшихся под наблюдением после псевдорандомизации

	0	12	24	36	48	60	72	84
Без ЦНО	165	104	79	67	47	36	23	10
ЦНО	57	31	23	20	16	11	5	2

Рисунок 16. Графики Каплан-Майера для выживаемости (А) и свободы от инсульта (Б) (синие линии – отсутствие ЦНО, красные линии – наличие церебральных ЦНО)

*Примечание: ЦНО – церебральные неврологические осложнения.*

Таблица 15. Предикторы отдаленной летальности по данным однофакторного и многофакторного анализов.

Предикторы	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
------------	----------------------	-----------------------

	ОШ и 95% ДИ	p-value	ОШ и 95% ДИ	p-value
Клиренс креатинина	0,98; 0,97 – 0,99	0,03		
Активный ИЭ	2,1; 1,1– 4,0	0,01		
Протезный ИЭ	2,0; 1,0 – 4,0	0,03	4,326; 1,084 – 17,271	0,038
Фракция выброса левого желудочка (Simpson)	0,94; 0,91 – 0,98	0,001		
Сердечная недостаточность 3-4 ст по NYHA	2,2; 1,3 – 3,9	0,003		
Острая сердечно- сосудистая недостаточность / отек легких	2,8; 1,0-7,1	0,03		
EuroSCORE II	1,07; 1,04 – 1,1	< 0,001		
Сроки операции	0,9; 0,9 – 0,9	0,01		
Время ИК	1,0; 1,0– 1,0	< 0,001		

Периоперационный инсульт	4,4; 1,3-14,5	0,01		
Делирий	3,2; 1,7-6,2	< 0,001		
Дыхательная недостаточность (трахеостома)	6,6; 2,8-15,2	< 0,001		
Сердечно-сосудистая недостаточность (ЭКМО / ВАБК)	19,9; 7,8-50,4	< 0,001		
ОПП (почечно-заместительная терапия)	11,6; 5,6 – 20,4	< 0,001	17,181; 1,230 – 239,847	0,035
Кровотечение (рестернотомия)	3,4; 1,6 – 7,3	0,001		
Время пребывания в ОАРИТ	1,0; 1,0 – 1,0	< 0,001		

*Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОПП – острое повреждение почек, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.*

Таким образом, симптомные неврологические осложнения не ухудшали отдаленный прогноз у пациентов с ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение – не было выявлено различий по частоте отдаленной летальности и нехирургическим инсультам.

### **Публикации**

Оценка церебральных неврологических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, С.Т. Энгиноев, В.В. Демецкая, Д.Ю. Козьмин, Е.В. Дёмина, Д.Р. Стомпель, П.А. Астанин // Российский неврологический журнал. 2023;28(3):14–21. (из перечня ВАК).

Церебральные ишемические события у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш, С.Т. Энгиноев, В.В. Демецкая, Е.В. Дёмина, М.В. Лежикова, Е.И. Шапошникова, Д.Р. Стомпель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023 – Т. – 15. – №4. – С. 31–37. (из перечня ВАК).

Послеоперационные осложнения и предикторы летальности в хирургии «левостороннего» инфекционного эндокардита: одноцентровое ретроспективное исследование / С.Т. Энгиноев, В.В. Демецкая, Д.Ю. Козьмин, В.В. Пасюга, Д.А. Дёмин, Е.В. Дёмина, Д.Р. Стомпель, И.И. Чернов И.И. // Российский кардиологический журнал. 2023 – Т. – 28 – №3. – С. 29-34.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании, включающем 222 случая «левостороннего» ИЭ, септическая церебральная эмболия наблюдалась у каждого четвертого пациента. Это аналогично данным крупного (n=1345) исследования García-Cabrera E. и соавт. (2013), в котором неврологические осложнения наблюдались в 25,3% случаев [83]. Наиболее частыми типами поражения головного мозга были ишемические события – ИИ в 19,4% случаев, ТИА – в 1,8%, что соотносится с предыдущими исследованиями, сообщающими о частоте инсульта 13-25% [83,87]. Частота ВЧК составила 5,4% (ВМК – 1,4%, САК – 4,1%). В ранее проведенном исследовании Salaun E. и соавт. (2018), включающем 963 случая «левостороннего» ИЭ, ВЧК наблюдались в 7% случаев, снижаясь до 4,3% при исключении случаев геморрагической трансформации ИИ [68]. Частота воспалительных осложнений (менингит, энцефалит, абсцесс) составила 2,7%, в исследовании García-Cabrera E. и соавт. (2013) – 1,1% [83]. Стоит отметить, что в отечественной литературе имеется серьезный дефицит данных по нейроэпидемиологии эндокардита. По результатам многоцентрового ретроспективного исследования МАЭСТРО (n=406) кумулятивная частота эмболических событий составила 38,2%, по результатам Моисеева В.С. и соавт. (n=176) – 49,4% (в текущем исследовании частота ИИ и системных эмболий – 31,1%), при этом в обеих ранее опубликованных работах включались пациенты с любой локализацией ИЭ (в т.ч. «правосторонней» с низким риском неврологических осложнений) [4,6]. Таким образом, проведенное исследование, во-первых, впервые описывает частотные характеристики неврологических осложнений в российской популяции пациентов, во-вторых, раскрывает их полиморфизм.

Среди клинических особенностей ИЭ-ассоциированных ИИ отмечена высокая частота гипертермии (93,6%), предшествующей / выявленной при поступлении по поводу острого ишемического события. Это подтверждает важное клиническое правило – «у пациента с ИИ / ТИА и гипертермией

необходимо исключать ИЭ». При этом подозрение на эндокардит – противопоказание к тромболитической терапии, ввиду высокой частоты геморрагической трансформации (до 63%) [26,40,58]. Второй клинической особенностью, выявленной в исследовании, является высокая частота энцефалопатии (у каждого пятого пациента с ИИ), не коррелирующая со степенью выраженности фокального дефицита – у 2/3 пациентов наблюдался «малый» инсульт. Это объясняется мультифакторной этиологией энцефалопатии, включающей церебральную эмболизацию (часто множественная), системную инфекцию (сепсис-ассоциированная энцефалопатия) или нейроинфекцию, гиперазотемию при остром повреждении почек и электролитные нарушения [77].

При анализе данных нейровизуализации была продемонстрирована высокая частота признаков кардиоэмболии при ИИ: вовлечение разных артериальных бассейнов (65,1%), множественность инфарктов (74,4%), кортикально-субкортикальная локализация (97,7%) и высокая частота геморрагической трансформации (37,2%). Эти радиологические характеристики свидетельствуют о том, что вегетации приводят к повторяющимся эмболиям за относительно короткий временной интервал. В пользу этого свидетельствуют данные Hess A. и соавт. (2013) – инфаркты разного срока давности выявляются в половине случаев ИИ на фоне ИЭ, что иллюстрирует ведущий механизм ишемических событий – рецидивирующую эмболию [34]. По этой же причине определяется частое поражение разных сосудистых бассейнов (в т.ч. двусторонние инфаркты, инфаркты в бассейне передней и задней циркуляции), описываемое в ряде исследований, включающих результаты нейровизуализации при ИЭ. Так, по данным Valenzuela I. и соавт. (2018) инфаркты в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах наблюдались в 51% случаев, а по данным García-Cabrera E. и соавт. (2013) двухсторонние множественные эмболические очаги были выявлены у 57% пациентов [39,83]. Данные по множественным инфарктам соответствуют исследованию Okazaki S. и соавт. (2013),

сообщающих, что множественные (в среднем 3) очаги выявлялись у 4 из 5 пациентов [25]. Высокая частота геморрагической трансформации (37,2%), соответствующая ранее проведенным исследованиям (15-35%) [39,44], связана с тем, что септическая эмболия помимо окклюзии церебральной артерии вызывает локальный артериит, результирующим чего является повышенная вероятность кровоизлияний. Также у пациентов с ИЭ-ассоциированными ИИ была отмечена высокая частота ЦМК и САК, вероятно связанная с микроэмболизацией в *vasa vasorum*. Об этом свидетельствует долевая локализация микрокровоизлияний, а также дистальное распределение инфекционных аневризм [69, 83]. В ранее проведенных исследованиях по ЦМК / САК также определялась их высокая частота – 57–59% и 7–8%, соответственно [34, 49]. Выявив высокую частоту эмболических инфарктов и ЦМК / САК, был проведен субанализ данных нейровизуализации на предмет выделения характерного для ИЭ паттерна поражения – сочетание кортикально-субкортикального инфаркта с долевым ЦМК / САК. Данный признак наблюдался у 2/3 пациентов с ИИ на фоне эндокардита и имел высокие показатели точности (76%), специфичности (71%) и чувствительности (84%). Таким образом, детальная оценка данных нейровизуализации может быть полезным инструментом в идентификации ИЭ как причины инсульта. Согласно текущим подходам к диагностике эндокардита (модифицированные критерии Duke), эмболические события относятся к малым критериям диагноза, а ЦМК не учитываются в качестве диагностического признака [20]. Принимая во внимание тот факт, что неврологические осложнения – самые частые экстракардиальные проявления эндокардита, выделение ИЭ-специфических нейрорадиологических изменений потенциально может повысить уровень достоверности диагноза в ситуациях клинической неопределенности. Для подтверждения этого нужны дальнейшие крупные проспективные исследования.

В качестве предикторов неврологических осложнений были выделены простые признаки, доступные для оценки в условиях рутинной клинической



практики – эмбологенные вегетации ( $>10$  мм / мобильные / множественные), уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$  и системные эмболии. Размер вегетаций как предиктор церебральных осложнений ранее был выявлен в ряде исследований, при этом пороговые значения, определяющие эмболический риск варьировали от  $>10$  мм до  $\geq 30$  мм [38,83]. Результаты проведенного исследования соответствуют текущим позициям ESC (2015) и РКО (2022) по ИЭ, а также АНА/ASA (2021) по вторичной профилактике инсульта, согласно которым кардиохирургическое вмешательство как профилактика эмболии рассматривается при размере вегетации  $>10$  мм [5,20,21]. Помимо длины вегетаций необходимо обращать внимание на их мобильность (коррелирует с размером), а также множественность, повышающую вероятность эмболии за счет суммации рисков от каждой вегетации. В исследовании Derghèle С. и соавт. (2004) наличие мобильных вегетаций приводило к 10-кратному повышению эмболического риска [94]. При оценке предикторов ИИ были получены практически идентичные данные – в однофакторном анализе предикторами выступили размер ( $>10$  мм), мобильность и множественность вегетаций, уровень лейкоцитов  $>9 \times 10^9 / \text{л}$  и системные эмболии, в многофакторном – только вегетации эмбологенных характеристик.

Не было выявлено, что локализация эндокардита (аортальная и/или митральная) ассоциируется с повышенным риском неврологических осложнений, при этом в ранее проведенных исследованиях были противоречивые результаты – по данным Misfeld М. и соавт. (2014) не продемонстрировано превалирующей частоты эмболий в зависимости от локализации ИЭ, а в работе Valenzuela I. и соавт. (2018) эндокардит МК повышал вероятность ИИ в 2,2 раза [39, 98]. Также не было выявлено связи неврологических осложнений с наличием перивальвулярных (абсцесс / фистула) и клапанных (абсцесс / перфорация) поражений, в то время как данные Valenzuela I. и соавт (2018) и Sorabella R.A. и соавт. (2015) показали, что перианнулярные и клапанные абсцессы повышают риск эмболии [39, 44].

Исследование не выявило протективного эффекта антитромботической терапия и снижения риска эмболии, что соответствует результатам систематического обзора и мета-анализа (n=11215) Yang A. и соавт. (2019) [38]. Таким образом, назначение антитромботической терапии при ИЭ должно быть индивидуализировано к клинической ситуации (НМГ/НФГ показаны при ИЭ механического протеза, фибрилляции предсердий и венозных тромбоемболических осложнениях) [20]. Ассоциация церебральных осложнений с системными эмболиями, продемонстрированная в исследовании, отражает единую патогенетическую основу данных событий – пассаж фрагментов вегетаций в артерии головного мозга, висцеральные органы (почки, селезенка) и периферические артерии.

В исследовании не выявлена связь церебральных поражений с микробным профилем эндокардита. В ряде крупных исследований сообщалось о том, что *Staphylococcus aureus* ассоциируется с максимальным риском развития неврологических осложнений [39, 83, 87], однако в текущей работе частота *S.aureus*-связанных эндокардитов составила всего 6,8% при общей частоте положительного посева 43,2%. Самым частым возбудителем был *Enterococcus faecalis*, повышение распространенности которого продемонстрирована в датском общенациональном исследовании – у пациентов с положительными посевами *E.faecalis* выявляется у 1 из 6 пациентов, *S.aureus* – у 1 из 10, а *Streptococcus spp.* – у 1 из 14 [89]. Учитывая, что частота неврологических осложнений не отличалась от результатов предыдущих крупных исследований, можно сделать вывод, что иной микробиологический профиль эндокардита также несет высокий эмболический потенциал. Из других лабораторных показателей предиктором церебральных осложнений определен уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9$  / л. Эта связь отражает более высокую воспалительную активность эндокардита у пациентов с неврологическими осложнениями, о чем также свидетельствуют результаты исследования Sorabella R.A. и соавт. (2015), в котором лейкоцитоз  $>10\ 000$  кл/мкл, лихорадка и иммунологические явления (узелки

Osler, пятна Roth и Janeway, гломерулонефрит) чаще наблюдались у пациентов с септической церебральной эмболией, чем без [44].

В ряде исследований было показано, что неврологические осложнения являются предикторами госпитальной и отдаленной летальности [6, 72, 100]. Несоответствие с данными текущего исследования может объясняться тем, что у пациентов с тяжелыми неврологическими осложнениями риск ИЭ-ассоциированной смерти повышается не только за счет самой церебральной патологии, но и за счет низкой частоты оказания кардиохирургической помощи – главного протективного фактора выживаемости при ИЭ [80]. Так, по данным Selton-Suty С. и соавт. (2016) у пациентов с «левосторонним» ИЭ (n=283) симптомные эмболии в головной мозг повышали риск как госпитальной (ОШ 2,7), так и 1-годовой летальности (ОШ 2,5), при этом частота кардиохирургического вмешательства составила всего 43% (при асимптомной эмболии – 77%,  $p < 0,001$ ) [100]. Однако в крупном (n=963) исследовании Salaun Е. и соавт. (2018) у пациентов с ИИ и без неврологических осложнений различий в частоте 1-годовой летальности не было – 26 и 18%, соответственно ( $p=0,2$ ), при этом 3/4 пациентов в каждой группе прошли оперативное лечение [68]. В текущем исследовании 2/3 пациентов, прошедших кардиохирургическое вмешательство, соответствовали критериям малого инсульта, что способствовало благоприятному исходу заболевания. Таким образом, важен не только учет самого факта церебральных осложнений, но и оценка связи тяжести их проявлений с выполнением оперативного лечения, что и определяет отдаленный прогноз пациентов.

В целом, проведенное исследование свидетельствует, что неврологические осложнения наблюдаются у 1 из 4 пациентов с «левосторонним» ИЭ и чаще развиваются в первый месяц болезни. Главными предикторами данных событий являются эмбологенные вегетации, системные эмболии и уровень лейкоцитов, что должно использоваться в качестве простого инструмента стратификации риска. В диагностике важно

учитывать клинические (гипертермия и энцефалопатия, не коррелирующая с фокальным дефицитом) и радиологические (эмболически-геморрагический паттерн) подсказки, способствующие более быстрому раскрытию основной патологии. При этом у пациентов с неврологическими осложнениями и без таковых оказание комплексной (в т.ч. хирургической) помощи имеет удовлетворительные кратко- и долгосрочные результаты.

## ВЫВОДЫ

1. Частота симптомной септической церебральной эмболии в популяции пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших кардиохирургическое лечение, составляет 25,7%; 4 из 5 осложнений представлены ишемическими событиями. Большинство (46,8%) церебральных эмболий происходит в первый месяц заболевания с максимальным эмболическим риском в первую неделю (34,0%). В 5,9% случаев церебральные осложнения выступают первым симптомом эндокардита.

2. Пациенты с эндокардит-ассоциированными неврологическими осложнениями и без таковых не отличаются по основным клинικο-демографическим параметрам, однако в группе пациентов с церебральными осложнениями реже встречается ожирение (12,3% против 27,3%), чаще наблюдается системная эмболия (26,3% против 9,1%), вегетации >10 мм (75,4% против 30,3%), мобильные (91,2% против 55,2%) и множественные вегетации (87,7% против 59,4%).

3. Наиболее частыми неврологическими симптомами у пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита являются: гемипарез (41,9%), гемигипестезия (30,2%), афазия (30,2%), энцефалопатия с количественным / качественным нарушением сознания (25,6%) и гемианопсия (9,3%); у 72,1% пациентов наблюдается малый неврологический дефицит. Гипертермия, предшествующая сосудистому событию или выявленная при поступлении, имеет место у 93,6% пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

4. Для пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита характерен кардиоэмболический паттерн очагов: вовлечение разных сосудистых бассейнов (65,1%), множественность инфарктов (74,4%), кортикально-субкортикальная локализация (97,7%), высокая частота геморрагической трансформации (37,2%) и поражение островка (14,0%).

Паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями / субарахноидальным кровоизлиянием выявляется у 64% пациентов с ИЭ-ассоциированным инсультом, в контрольной группе – в 12% случаев (ОШ 13,0, 95%), что определяет точность признака, соответствующую 76%, специфичность – 71% и чувствительность – 84%.

5. К предикторам развития симптомной септической церебральной эмболии относятся: размер вегетаций >10 мм (ОШ 6,273), их мобильность (ОШ 8,457) и множественный характер (ОШ 4,883), наличие системной эмболии (ОШ 3,571) и число лейкоцитов крови  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 2,057). Разработанная логистическая регрессионная модель прогнозирования церебральных осложнений характеризуется высоким качеством – чувствительность 83,3% и специфичность 82,4%. Предикторами ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки выступают вегетации >10 мм (ОШ 3,552), мобильные вегетации (ОШ 6,112) и множественные вегетации (ОШ 5,208).

6. Симптомные неврологические осложнения не ухудшают госпитальный прогноз у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших кардиохирургическое лечение. У пациентов с церебральными событиями (по сравнению с пациентами без таковых осложнений) не выявлено разницы в одногодичной (93,4% против 84,2%) и отдаленной выживаемости (80,0% против 60,1%) и риске отдаленного инсульта (15,8% против 13,3%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Манифестация инфекционного эндокардита возможна с развития неврологических осложнений, что требует высокого уровня клинической настороженности.

2. Необходимо учитывать клинические подсказки, указывающие на инфекционный эндокардит как причину инсульта или транзиторной ишемической атаки – гипертермия у 9 из 10 пациентов, энцефалопатия у каждого четвертого пациента, не коррелирующая со степенью тяжести фокального дефицита.

3. При анализе данных нейровизуализации необходимо учитывать радиологические подсказки – так, при инсульте на фоне инфекционного эндокардита часто наблюдается специфический паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями и/или субарахноидальным кровоизлиянием (приложение 2).

4. Необходимо учитывать простые клинические и инструментально-лабораторные предикторы неврологических осложнений (размер вегетаций >10 мм, мобильность и множественность вегетаций, наличие системной эмболии и число лейкоцитов крови  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ ) для выявления уязвимой группы пациентов и сокращения времени до кардиохирургического вмешательства.

5. Наличие неврологических осложнений не ухудшает результаты комплексного (в т.ч. кардиохирургического) лечения по показателю выживаемости и не сопряжено с экспансией инсульта или геморрагической трансформацией при соблюдении сроков оперативного лечения, но приводит к повышению частоты послеоперационного делирия.

6. Наличие неврологических осложнений не ухудшает отдаленный прогноз пациентов после комплексного (в т.ч. кардиохирургического) лечения по показателям выживаемости и инсульта.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ВМК – внутримозговое кровоизлияние
- ВЧК – внутричерепное кровоизлияние
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИ – ишемический инсульт
- ИИА – инфекционная интракраниальная аневризма
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИЭ – инфекционный эндокардит
- КТ – компьютерная томография
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОПП – острое повреждение почек
- ОР – отношение рисков
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОШ – отношение шансов
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РКО – Российское кардиологическое общество
- СМА – средняя мозговая артерия
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦМК – церебральные микрокровоизлияния



ЦНО – церебральные неврологические осложнения

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

АНА – American Heart Association – Американская ассоциация сердца

АSA – American Stroke Association – Американская ассоциация инсульта

САМ-ICU – Confusion assessment method for intensive care unit – метод оценки спутанности сознания в отделении интенсивной терапии

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category (шкала стратификации риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий)

DWI – Diffusion Weight Imaging – диффузионно-взвешенные изображения

ESC – European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов

ESO – European Stroke Organisation – Европейская организация инсульта

EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II – Европейская система оценки риска кардиохирургических операций

FLAIR – Fluid Attenuation Inversion Recovery – восстановление инверсии с ослаблением жидкости

НУНА – New York Heart Association Functional Classification – Нью-Йоркская функциональная классификация сердечной недостаточности

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта

Национального института здоровья

ТОF – Time-Of-Flight – время-пролетная МР-ангиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бурдули, Н. М. Дебют инфекционного эндокардита с неврологической симптоматикой / Н. М. Бурдули, Л. Г. Ранюк, Т. А. Тадеева // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 701–704.
2. Данилов, А. И. Значение эхокардиографического исследования при диагностике инфекционного эндокардита / А. И. Данилов, Н. Ю. Абраменкова, Т. А. Осипенкова // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 6. – С. 94–99.
3. Данилов, А. И. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита / А. И. Данилов, С. Н. Козлов, М. Д. Сливкин // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 48–52.
4. Данилов, А. И. Современные особенности клинической картины инфекционного эндокардита / А. И. Данилов, Т. А. Осипенкова, И. Н. Нанкевич // Трудный пациент. – 2019. – № 6/7. – С. 6–8.
5. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021 / А. А. Демин, Ж. Д. Кобалава, И. И. Скопин [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5233 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 113–192. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5233/3845> (дата обращения: 18.05.2023).
6. 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 [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2018.12.10192 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 12. – С. 66–75. – URL: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/377> (дата обращения: 18.05.2023).
7. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита / Е. А. Савчук, Н. Н. Йошина, Л. Р. Ибрагимова, Е. О. Савчук // Таврический журнал психиатрии. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 46–50.

8. Особенности антимикробной терапии инфекционного эндокардита в Российской Федерации / А. И. Данилов, Р. С. Козлов, С. Н. Козлов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 9, ч. 10. – URL: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/190> (дата обращения: 18.05.2023).

9. Особенности современного течения инфекционного эндокардита в кардиохирургическом стационаре / Д. В. Грязнов, С. А. Ковалев, А. И. Жданов, Е. А. Фурсова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 64–67.

10. Пономарева, Е. Ю. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите / Е. Ю. Пономарева, С. В. Ландфанг // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1, ч. 6. – С. 1222–1225.

11. Прислопская, А. Ю. Инфекционный эндокардит с неврологической симптоматикой / А. Ю. Прислопская, А. Н. Цырульникова, Е. Г. Малаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – №1. – С. 114–118.

12. Саковец, Т. Г. Неврологические осложнения при инфекционном эндокардите: клиника, диагностика, лечение / Т. Г. Саковец, Г. Р. Хузина // Практическая медицина. – 2018. – № 10. – С. 25–29.

13. Современная стратегия в хирургическом лечении деструктивных форм инфекционного эндокардита / А. П. Медведев, В. Е. Бабокин., Ю. А. Соболев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 94–102.

14. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита / Е. О. Котова, Э. А. Домонова, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 153–164.

15. Церебральная инфекционная аневризма как осложнение бактериального эндокардита / В. В. Ефимов, А. Н. Федорченко, В. А. Порханов [и др.]. – DOI 10.24183/2409-4080-2021-8-2-228-236 // Эндоваскулярная хирургия. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 228–236. – URL:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46376108> (дата обращения: 18.05.2023). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.

16. Шевченко, Ю. Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения) / Ю. Л. Шевченко // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 600–605.

17. Шпунтов, М. Г. Тромбоэмболические осложнения инфекционного эндокардита / М. Г. Шпунтов, А. И. Данилов, К. С. Скрипченко // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 11/12. – С. 12–14.

18. Этиология инфекционного эндокардита в России / А. И. Данилов, И. В. Алексеева, Т. В. Аснер [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 4–10.

19. Эхокардиографическое исследование пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации / А. И. Данилов, Н. Ю. Абраменкова, В. А. Милягин, Т. А. Осипенкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 95–98.

20. A case report of Guillain Barré syndrome revealing underlying infective endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* / K. Diallo, C. Jacquet, C. Alauzet [et al.] – DOI 10.1097/MD.00000000000015014 // *Medicine : electronic journal*. – 2019. – Vol. 98, № 15. – P. e15014. – URL: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/04120/A\\_case\\_report\\_of\\_Guillain\\_Barr\\_\\_syndrome\\_revealing.10.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/04120/A_case_report_of_Guillain_Barr__syndrome_revealing.10.aspx). – Дата публикации: 01.04.2019.

21. A contemporary 20-year Cleveland clinic experience of nonbacterial thrombotic endocarditis: etiology, echocardiographic imaging, management, and outcomes / M. A. Zmaili, J. M. Alzubi, D. Kocyigit [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjmed.2020.06.047 // *The American journal of medicine*. – 2021. – Vol. 134, № 3. – P. 361–369. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000293432030704X?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

22. Acute ischaemic stroke in infective endocarditis: pathophysiology and clinical outcomes in patients treated with reperfusion therapy / R. Maheshwari, D. Wardman, D. J. Cordato, S. M. Bhaskar. – DOI 10.3390/immuno1040023 // *Immuno : electronic journal*. – 2021. – Vol. 1, № 4. – P. 347–359. – URL: <https://www.mdpi.com/2673-5601/1/4/23>. – Дата публикации: 24.09.2021.

23. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome / S. Okazaki, D. Yoshioka, M. Sakaguchi [et al.]. – DOI 10.1159/000346101 // *Cerebrovascular diseases*. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 155–162. – URL: <https://karger.com/ced/article-abstract/35/2/155/77654/Acute-Ischemic-Brain-Lesions-in-Infective?redirectedFrom=fulltext> (дата обращения: 18.05.2023).

24. Acute ischemic stroke therapy in infective endocarditis: case series and systematic review / R. J. Marquardt, S. M. Cho, P. Thatikunta [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.039 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. – 2019. – Vol. 28, № 8. – P. 2207–2212. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052305719302228?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

25. Acute quadriplegia complicating critical illness polyneuropathy in a patient with infective endocarditis: a case report / H. C. Chen, C. S. Tsai, J. T. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2003.11.004 // *The Journal of infection*. – 2005. – Vol. 50, № 2. – P. 153–157. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016344530300207X?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

26. Antibiotic-associated encephalopathy / S. Bhattacharyya, R. R. Darby, P. Raibagkar [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002455 // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, № 10. – P. 963–971. – URL: <https://n.neurology.org/content/86/10/963.long> (дата обращения: 18.05.2023).

27. Asaithambi, G. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample / G.

Asaithambi, M. M. Adil, A. I. Qureshi. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.001602 // Stroke. – 2013. – Vol. 44, № 10. – P. 2917–2919. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.113.001602> (дата обращения: 18.05.2023).

28. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis / V. H. Chu, L. P. Park, E. Athan [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461 // Circulation. – 2015. – Vol. 131, № 2. – P. 131–140. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461> (дата обращения: 18.05.2023).

29. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact / T. S. Monteiro, M. G. Correia, W. F. Golebiovski [et al.]. – DOI 10.1016/j.bjid.2017.01.006 // The Brazilian journal of infectious diseases. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 240–247. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867017301587?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

30. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) / H. P. Adams Jr., P. H. Davis, E. C. Leira [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.53.1.126 // Neurology. – 1999. – Vol. 53, № 1. – P. 126–131. – URL: <https://n.neurology.org/content/53/1/126.long> (дата обращения: 18.05.2023).

31. Bettencourt, S. Acute ischemic stroke treatment in infective endocarditis: systematic review / S. Bettencourt, J. M. Ferro. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104598 // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. – 2020. – Vol. 29, № 4. – P. 104598. – URL: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(19\)30702-5/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(19)30702-5/fulltext) (дата обращения: 18.05.2023).

32. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis / A. Hess, I. Klein, B. Iung [et al.]. – DOI

10.3174/ajnr.A3582 // American journal of neuroradiology. – 2013. – Vol. 34, № 8. – P. 1579–1584. – URL: <https://www.ajnr.org/content/34/8/1579> (дата обращения: 18.05.2023).

33. Cerebral microbleeds predict impending intracranial hemorrhage in infective endocarditis / S. Okazaki, M. Sakaguchi, B. Hyun [et al.]. – DOI 10.1159/000331475 // Cerebrovascular diseases. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 483–488. – URL: <https://karger.com/ced/article-abstract/32/5/483/76693/Cerebral-Microbleeds-Predict-Impending?redirectedFrom=fulltext> (дата обращения: 18.05.2023).

34. Cerebral microbleeds predict infectious intracranial aneurysm in infective endocarditis / S.-M. Cho, R. J. Marquardt, C. J. Rice [et al.]. – DOI 10.1111/ene.13641 // European journal of neurology. – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 970–975. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13641> (дата обращения: 18.05.2023).

35. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers / U. Snygg-Martin, L. Gustafsson, L. Rosengren [et al.]. – Clinical infectious diseases. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 23–30. – URL: <https://academic.oup.com/cid/article/47/1/23/376344?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

36. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis / A. Yang, C. Tan, N. Daneman [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2018.08.010 // Clinical microbiology and infection. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 178–187. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18305846?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

37. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis / I. Valenzuela, M. D. Hunter, K. Sundheim [et al.]. – DOI 10.1111/imj.13958 // Internal medicine journal. – 2018. – Vol. 48, № 9.

– P. 1072–1080. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.13958> (дата обращения: 18.05.2023).

38. Clinical significance of cerebrovascular complications in patients with acute infective endocarditis: a retrospective analysis of a 12-year single-center experience / S. J. Lee, S. S. Oh, D. S. Lim [et al.] // *BMC neurology : electronic journal*. – 2014. – Vol. 14. – P. 30. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-30>. – Дата публикации: 15.02.2014.

39. Clinical utility of cerebral angiography in the preoperative assessment of endocarditis / P. P. Monteleone, N. K. Shrestha, J. Jacob [et al.]. – DOI 10.1177/1358863X14557152 // *Vascular medicine*. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 500–506. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X14557152> (дата обращения: 18.05.2023).

40. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study / B. Iung, S. Tubiana, I. Klein [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.113.001470 // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 11. – P. 3056–3062. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.113.001470> (дата обращения: 18.05.2023).

41. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for infective endocarditis findings using transesophageal echocardiography as the reference standard: a meta-analysis / A. D. Bai, M. Steinberg, A. Showler [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2017.03.007 // *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2017. – Vol. 30, № 7. – P. 639–646. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0894731717301852?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

42. Early operation for endocarditis complicated by preoperative cerebral emboli is not associated with worsened outcomes / R. A. Sorabella, S. M. Han, M. Grbic [et al.]. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2015.03.078 // *The Annals of thoracic*



surgery. – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 501–508. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003497515005160?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

43. Early operation in patients with mitral valve infective endocarditis and acute stroke is safe / M. Ghoreishi, N. Foster, C. Pasrija [et al.]. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2017.06.069 // *The Annals of thoracic surgery*. – 2018. – Vol. 105, № 1. – P. 69–75. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003497517309724?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

44. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis / D.-H. Kang, Y.-J. Kim, S.-H. Kim [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1112843 // *The New England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2466–2473. – URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112843> (дата обращения: 18.05.2023).

45. Early vs late surgery for patients with endocarditis and neurological injury: a systematic review and meta-analysis / D. Y. Tam, B. Yanagawa, S. Verma [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2018.05.010 // *The Canadian journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 34, № 9. – P. 1185–1199. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0828282X18303787?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

46. Effect of cerebral embolus size on the timing of cardiac surgery for infective endocarditis in patients with neurological complications / Y. K. Kim, C. G. Choi, J. Jung [et al.]. – DOI 10.1007/s10096-017-3148-8 // *European journal of clinical microbiology and infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 545–553. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-017-3148-8> (дата обращения: 18.05.2023).

47. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study / X. Duval, B. Iung, I. Klein [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006 // *Annals of internal*

medicine. – 2010. – Vol. 152, № 8. – P. 497–504. – URL: <https://www.acrpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006> (дата обращения: 18.05.2023).

48. Endocarditis in adults with bacterial meningitis / M. J. Lucas, M. C. Brouwer, A. van der Ende, D. van de Beek. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001545 // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 20. – P. 2056–2062. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001545> (дата обращения: 18.05.2023).

49. Endovascular embolization of intracranial infectious aneurysms in patients undergoing open heart surgery using n-Butyl cyanoacrylate / E. Cheng-Ching, S. John, M. Bain [et al.]. – DOI 10.1159/000455806 // *Interventional neurology*. – 2017. – Vol. 6, № 1/2. – P. 82–89. – URL: <https://karger.com/ine/article/6/1-2/82/176182/Endovascular-Embolization-of-Intracranial> (дата обращения: 18.05.2023).

50. Еом, К. S. Mononeuritis multiplex as the initial manifestation of candida infective endocarditis / К. S. Еом. – DOI [doi.org/10.4184/jkss.2016.23.3.166](https://doi.org/10.4184/jkss.2016.23.3.166) // *Journal of Korean Society of Spine Surgery*. – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 166–170. – URL: <https://krspine.org/DOIx.php?id=10.4184/jkss.2016.23.3.166> (дата обращения: 18.05.2023).

51. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997–2014 period-from CUB-Rea Network / J. Joffre, G. Dumas, P. Aegerter [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-019-2387-8 // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485099/> (дата обращения: 18.05.2023).

52. 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

(EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM) / G. Habib, P. Lancellotti, M. J. Antunes [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv319 // European heart journal. – 2015. – Vol. 36, № 44. – P. 3075–3128. – URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

53. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke / E. Berge, W. Whiteley, H. Audebert [et al.]. – DOI 10.1177/2396987321989865 // European stroke journal. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. I–LXII. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995316/> (дата обращения: 18.05.2023).

54. EuroSCORE II / S. A. Nashef, F. Roques, L. D. Sharples [et al.]. – DOI 10.1093/ejcts/ezs043 // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 734–744. – URL: <https://academic.oup.com/ejcts/article/41/4/734/646622?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

55. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study / J. Berdejo, K. Shibayama, K. Harada [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.113.000938 // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 149–154. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.113.000938> (дата обращения: 18.05.2023).

56. Factors associated with delayed diagnosis of infective endocarditis: a retrospective cohort study in a teaching hospital in Japan / S. Nishiguchi, K. Nishino, I. Kitagawa, Y. Tokuda. – DOI 10.1097/MD.00000000000021418 // Medicine. – 2020. – Vol. 99, № 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386977/> (дата обращения: 18.05.2023).

57. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association / D. O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0000000000000375 // Stroke. – 2021. – Vol. 52, № 7. – P. e364–e467. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375> (дата обращения: 18.05.2023).

58. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0000000000000211 // Stroke. – 2019. – Vol. 50, № 12. – P. e344–e418. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211> (дата обращения: 18.05.2023).

59. Haematogenous staphylococcus aureus meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases / M. Pedersen, T. L. Benfield, P. Skinhoej, A. G. Jensen. – DOI 10.1186/1471-2334-6-49 // BMC infectious diseases : electronic journal. – 2006. – Vol. 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421412/>. – Дата публикации: 16.03.2006.

60. Impact of brain MRI on the diagnosis of infective endocarditis and treatment decisions: systematic review and meta-analysis / Y. Ahn, L. Joo, C. H. Suh [et al.]. – DOI 10.2214/AJR.21.26896 // American journal of roentgenology. – 2022. – Vol. 218, № 6. – P. 958–968. – URL: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.21.26896> (дата обращения: 18.05.2023).

61. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study / F. Thuny, J.-F. Avierinos, C. Tribouilloy [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm005 //

European heart journal. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 1155–1161. – URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/9/1155/2887665?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

62. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis / D.-H. Kim, D.-H. Kang, M.-Z. Lee [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 11. – Suppl. – P. S17–S22. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927665> (дата обращения: 18.05.2023).

63. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction / D. Yoshioka, T. Sakaguchi, T. Yamauchi [et al.]. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2012.04.027 // The Annals of thoracic surgery. – 2012. – Vol. 94, № 2. – P. 489–495. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003497512007989?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

64. Impact of routine cerebral CT angiography on treatment decisions in infective endocarditis / M. S. Meshaal, H. H. Kassem, A. Samir [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0118616 // PloS one : electronic journal. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0118616. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118616>. – Дата публикации: 30.03.2015.

65. Infective endocarditis and neurologic events: indications and timing for surgical interventions / N. Bonaros, M. Czerny, B. Pfausler [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/suaa167 // European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology. – 2020. – Vol. 22. – Suppl. M. – P. M19–M25. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916418/> (дата обращения: 18.05.2023).

66. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association / L. M. Baddour, W. R. Wilson, A. S. Bayer

[et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000296 // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, № 15. – P. 1435–1486. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000296> (дата обращения: 18.05.2023).

67. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey / P. Tornos, B. Iung, G. Permanyer-Miralda [et al.]. – DOI 10.1136/hrt.2003.032128 // *Heart*. – 2005. – Vol. 91, № 5. – P. 571–575. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1768869/> (дата обращения: 18.05.2023).

68. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis / E. Salaun, A. Touil, S. Hubert [et al.]. – DOI 10.1016/j.acvd.2018.03.009 // *Archives of cardiovascular diseases*. – 2018. – Vol. 111, № 12. – P. 712–721. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213618300767?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

69. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review / A. F. Ducruet, Z. L. Hickman, B. E. Zacharia [et al.]. – DOI 10.1007/s10143-009-0233-1 // *Neurosurgical review*. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 37–46. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10143-009-0233-1> (дата обращения: 18.05.2023).

70. Keynan, Y. Pathophysiology of infective endocarditis / Y. Keynan, E. Rubinstein. – DOI 10.1007/s11908-013-0346-0 // *Current infectious disease reports*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 342–346. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-013-0346-0> (дата обращения: 18.05.2023).

71. Laboratory diagnosis of infective endocarditis / R. M. Liesman, B. S. Pritt, J. J. Maleszewski, R. J. Patel. – DOI 10.1128/JCM.00635-17 // *Journal of clinical microbiology*. – 2017. – Vol. 55, № 9. – P. 2599–2608. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648697/> (дата обращения: 18.05.2023).

72. Long-term outcome and valve surgery for infective endocarditis in the systematic analysis of a community study / L. Pericart, L. Fauchier, T. Bourguignon [et al.]. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2016.02.010 // The Annals of thoracic surgery. – 2016. – Vol. 102, № 2. – P. 496–504. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003497516001843?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

73. Long-term outcome of neurological complications after infective endocarditis / C. C. Chen, V. C. Wu, C. H. Chang [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-60995-3 // Scientific reports : electronic journal. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 3994. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60995-3>. – Дата публикации: 04.03.2020.

74. Magnetic resonance imaging susceptibility-weighted imaging lesion and contrast enhancement may represent infectious intracranial aneurysm in infective endocarditis / S.-M. Cho, C. Rice, R. J. Marquardt [et al.] ; Infective Endocarditis Strokes and Imaging Characteristics (IESIC) group. – DOI 10.1159/000479706 // Cerebrovascular diseases. – 2017. – Vol. 44, № 3/4. – P. 210–216. – URL: <https://karger.com/ced/article-abstract/44/3-4/210/68879/Magnetic-Resonance-Imaging-Susceptibility-Weighted?redirectedFrom=fulltext> (дата обращения: 18.05.2023).

75. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis / F. K. Hui, M. Bain, N. A. Obuchowski [et al.]. – DOI 10.1136/neurintsurg-2014-011124 // Journal of neurointerventional surgery. – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 449–452. – URL: <https://jniss.bmj.com/content/7/6/449.long> (дата обращения: 18.05.2023).

76. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study / R. Sonnevile, M. Mirabel, D. Hajage [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e3182120b41 // Critical care medicine. – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1474–1481. – URL:

[https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2011/06000/Neurologic\\_complications\\_and\\_outcomes\\_of\\_infective.35.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2011/06000/Neurologic_complications_and_outcomes_of_infective.35.aspx) (дата обращения: 18.05.2023).

77. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery / N. A. Morris, M. Matiello, J. L. Lyons, M. A. Samuels. – DOI 10.1177/1941874414537077 // *The Neurohospitalist*. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 213–222. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1941874414537077> (дата обращения: 18.05.2023).

78. Neurologic complications of infective endocarditis: recent findings / M. Cantier, M. Mazighi, I. Klein [et al.]. – DOI 10.1007/s11908-017-0593-6 // *Current infectious disease reports*. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 41. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-017-0593-6> (дата обращения: 18.05.2023).

79. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland / M. Heiro, J. Nikoskelainen, E. Engblom [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.160.18.2781 // *Archives of internal medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 18. – P. 2781–2787. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485459> (дата обращения: 18.05.2023).

80. Neurological complications and clinical outcomes of infective endocarditis / A. S. Das, M. McKeown, S. A. Jordan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106626 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2022. – Vol. 31, № 8. – P. 106626. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052305722003202?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

81. Neurological complications of endocarditis: a multidisciplinary review with focus on surgical decision making / T. S. Carneiro, E. Awtry, N. Dobrilovic [et al.]. – DOI 10.1055/s-0039-1688826 // *Seminars in neurology*. – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 495–506. – URL: <https://www.thieme->



connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1688826 (дата обращения: 18.05.2023).

82. Neurological complications of infective endocarditis / F. D. Sotero, M. Rosário, A. C. Fonseca, J. M. Ferro. – DOI 10.1007/s11910-019-0935-x // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – Vol. 19, № 5. – P. 23 (дата обращения: 18.05.2023).

83. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study / E. Garcia-Cabrera, N. Fernandez-Hidalgo, B. Almirante [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 23. – P. 2272–2284.

84. Neurological outcomes of patients with mycotic aneurysms in infective endocarditis / H. Shi, N. S. Parikh, C. Esenwa [et al.]. – DOI 10.1177/1941874420931233 // *The Neurohospitalist*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 5–11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8022178/> (дата обращения: 18.05.2023).

85. Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study / Y. Okita, K. Minakata, S. Yasuno [et al.]. – DOI 10.1093/ejcts/ezw035 // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 50, № 2. – P. 374–382. – URL: <https://academic.oup.com/ejcts/article/50/2/374/2237751?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

86. Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry / W. K. F. Kong, A. Salsano, D. R. Giacobbe [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac307 // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43, № 29. – P. 2770–2780. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9459867/> (дата обращения: 18.05.2023).

87. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian study on endocarditis (SEI) / M.

Rizzi, V. Ravasio, A. Carobbio [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2334-14-230 // BMC infectious diseases : electronic journal. – Vol. 14. – P. 230. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-230>. – Дата публикации: 29.04.2014.

88. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort / S. Hubert, F. Thuny, N. Resseguier [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.07.029 // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 15. – P. 1384–1392. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713028726> (дата обращения: 18.05.2023).

89. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: a Danish nationwide study / L. Østergaard, N. E. Bruun, M. Voldstedlund [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehz327 // European heart journal. – 2019. – Vol. 40, № 39. – P. 3237–3244. – URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/39/3237/5506734?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

90. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis / J. S. Li, D. J. Sexton, N. Mick [et al.]. – DOI 10.1086/313753 // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 633–638. – URL: <https://academic.oup.com/cid/article/30/4/633/419335?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

91. Prosthetic valve endocarditis: what is the evidence for anticoagulant therapy? / J. W. Yau, P. Lee, A. Wilson, A. J. Jenkins. – DOI 10.1111/j.1445-5994.2011.02580.x // Internal medicine journal. – 2011. – Vol. 41, № 11. – P. 795–797. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2011.02580.x> (дата обращения: 18.05.2023).

92. Ragulojan, R. Systematic review of endovascular, surgical, and conservative options for infectious intracranial aneurysms and cardiac considerations / R. Ragulojan, S. Grupke, J. F. Fraser. – DOI

10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.035 // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 838–844. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052305718306876?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

93. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis / G. Habib, L. Badano, C. Tribouilloy [et al.] ; European Association of Echocardiography. – DOI 10.1093/ejechocard/jeq004 // European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 202–219. – URL: <https://academic.oup.com/ehjcimaging/article/11/2/202/2397036> (дата обращения: 18.05.2023).

94. Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis / C. Deprèle, Ph. Berthelot, F. Lemetayer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2004.00735.x // Clinical microbiology and infection. – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 46–53. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14636934?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

95. Schlesinger, L. S. Staphylococcus aureus meningitis: a broad-based epidemiologic study / L. S. Schlesinger, S. C. Ross, D. R. Schaberg. – DOI 10.1097/00005792-198703000-00006 // Medicine. – 1987. – Vol. 66, № 2. – P. 148–156. – URL: [https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1987/03000/Staphylococcus\\_aureus\\_Meningitis\\_\\_A\\_Broad\\_Based.6.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1987/03000/Staphylococcus_aureus_Meningitis__A_Broad_Based.6.aspx) (дата обращения: 18.05.2023).

96. Spondylodiscitis complicating infective endocarditis / A. Carbone, A. Lieu, B. Mouhat [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2019-316492 // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 24. – P. 1914–1918. – URL: <https://heart.bmj.com/content/106/24/1914> (дата обращения: 18.05.2023).

97. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study / H. A. Cooper, E. C. Thompson, R. Laurenco [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432

// *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 7. – P. 585–591. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432> (дата обращения: 18.05.2023).

98. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients / M. Misfeld, F. Girkbach, C. D. Etz [et al.]. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2013.10.076 // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 147, № 6. – P. 1837–1844. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522313015031?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

99. Surgical timing in patients with infective endocarditis and with intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / R. Musleh, P. Schlattmann, T. Caldonazo [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.024401 // *Journal of the American Heart Association : electronic journal*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9238556/>. – Дата публикации: 13.05.2022.

100. Symptomatic and asymptomatic neurological complications of infective endocarditis: impact on surgical management and prognosis / C. Selton-Suty, F. Delahaye, P. Tattevin [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0158522 // *PloS one : electronic journal*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0158522. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158522>. – Дата публикации: 11.07.2016.

101. Symptomatic peripheral mycotic aneurysms due to infective endocarditis: a contemporary profile / I. González, C. Sarriá, J. López [et al.]. – DOI 10.1097/MD.000000000000014 // *Medicine*. – 2014. – Vol. 93, № 1. – P. 42–52. – URL: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2014/01000/Symptomatic\\_Peripheral\\_Mycotic\\_Aneurysms\\_Due\\_to.5.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2014/01000/Symptomatic_Peripheral_Mycotic_Aneurysms_Due_to.5.aspx) (дата обращения: 18.05.2023).

102. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century / J. Ambrosioni, M. Hernandez-Meneses, A. Téllez [et al.]. – DOI 10.1007/s11908-017-0574-9 // *Current infectious disease reports*. – 2017. – Vol.

19, № 5. – P. 21. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-017-0574-9> (дата обращения: 18.05.2023).

103. The clinical significance of cerebral microbleeds in Infective endocarditis patients / R. Murai, S. Kaji, T. Kitai [et al.]. – DOI 10.1053/j.semtcvts.2018.09.020 // *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 51–58. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043067918302120?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

104. The global, regional, and national burden and trends of infective endocarditis from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019 / H. Chen, Y. Zhan, K. Zhang [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2022.774224 // *Frontiers in medicine : electronic journal*. – 2022. – Vol. 9. – P. 774224. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.774224/full>. – Дата публикации: 09.03.2022.

105. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis / M. Wilbring, L. Irmischer, K. Alexiou [et al.]. – DOI 10.1093/icvts/ivu039 // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 740–747. – URL: <https://academic.oup.com/icvts/article/18/6/740/646871?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

106. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis / Y. N'Guyen, X. Duval, M. Revest ; AEPEI study group. – DOI 10.1080/07853890.2016.1235282 // *Annals of medicine*. – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 117–125. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2016.1235282> (дата обращения: 18.05.2023).

107. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011 / S. Pant, N. J. Patel, A. J. Deshmukh [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.03.518 // *Journal of the American*

College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65, № 19. – P. 2070–2076. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715014370?via%3Dihub> (дата обращения: 18.05.2023).

108. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review / J. Champey, P. Pavese, H. Bouvaist [et al.]. – DOI 10.1007/s10096-015-2523-6 // European journal of clinical microbiology and infectious diseases. – 2016. – Vol. 35, № 2. – P. 159–168. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-015-2523-6> (дата обращения: 18.05.2023).

109. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes / D. Yoshioka, K. Toda, T. Sakaguchi [et al.]. – DOI 10.1093/ejcts/ezt547 // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 45, № 6. – P. 1082–1088. – URL: <https://academic.oup.com/ejcts/article/45/6/1082/409499?login=true> (дата обращения: 18.05.2023).

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

### Модифицированные критерии Duke для диагностики инфекционного эндокардита

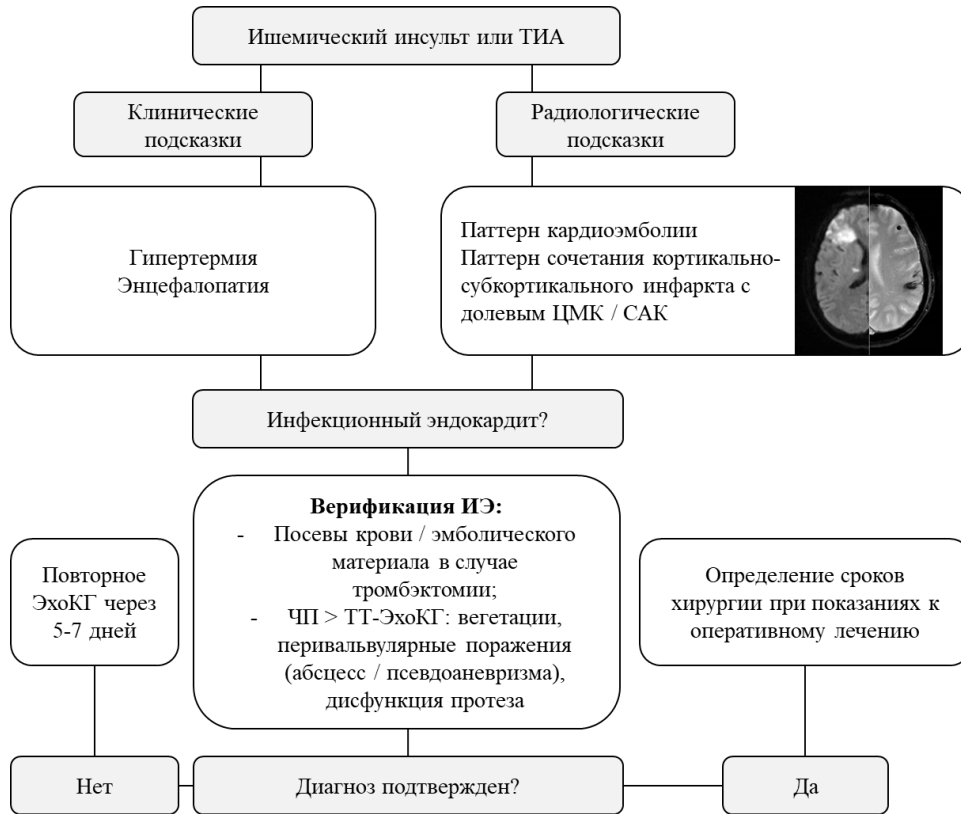
«Большие» критерии ИЭ	
Положительные посевы крови	Микроорганизмы, этиологические по ИЭ (Staphylococcus aureus, Streptococci (viridans, gallolyticus), НАСЕК, внебольничные Enterococci и др.); один положительный посев на Coxiella burnnetti или титр антител фазы 1 IgG 1 фазы более 1:800);
Визуализационные признаки	ЭхоКГ: вегетации, абсцесс / псевдоаневризма, фистула, перфорация клапана или аневризма, новая частичная несостоятельность протеза клапана; КТ: паравальвулярные поражения; 18F-ФДГ ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ радиомеченными лейкоцитами: аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана
«Малые» критерии	
Предрасположенность	Предрасполагающие к ИЭ особенности сердца или использование внутривенных препаратов/наркотиков
Лихорадка	Температура выше 38 °С
Сосудистые феномены	Артериальные эмболии (в т.ч. асимптомные), септические инфаркты легкого, инфекционные аневризмы, ВЧК, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Janeway
Иммунологические феномены	Гломерулонефрит, узелки Osler, пятна Roth, ревматоидный фактор
Микробиологические данные	Положительный посев крови, который не удовлетворяет большим критериям; серологические данные активной инфекции микроорганизмом, который входит в число вызывающих ИЭ
Определение вероятности ИЭ	
Достоверный ИЭ	<p>Патологические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- микроорганизмы, выявленные в посеве или при гистологическом исследовании вегетаций, эмболизированной вегетации или образца внутрисердечного абсцесса;</li> <li>- вегетации или внутрисердечный абсцесс, подтвержденный гистологическим исследованием, показавшим активный эндокардит</li> </ul> <p>Клинические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 больших;</li> <li>- или 1 большой и 3 малых;</li> <li>- или 5 малых критериев.</li> </ul>

Вероятный ИЭ	- 1 большой критерий и 1 малый; - или 3 малых критерия
Отвергнутый ИЭ	- четкий альтернативный диагноз; - или разрешение симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне антибактериальной терапии в течение 4 дней или меньше; - или отсутствие патологического доказательства ИЭ при хирургии или на вскрытии при антибиотикотерапии 4 дня или меньше; - или отсутствие удовлетворения критериям возможного ИЭ

Примечание: НАСЕК – *Naemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.



## Алгоритм диагностики инфекционного эндокардита у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой



Примечание: выбор сроков хирургии на рисунке 12.