

ДЁМИН ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**КЛИНИЧЕСКАЯ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА СЕПТИЧЕСКОГО ЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.24. Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – доктор медицинских наук А.С. Благоданова)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь)

**Кулеш Алексей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (г. Казань)

**Хасанова Дина Рустемовна**

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород)

**Григорьева Вера Наумовна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

Защита состоится «27» февраля 2024 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) и на сайте [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru), с авторефератом на сайтах [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru) и [www.vak.minobrnauki.gov.ru](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Шулятникова Оксана Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность 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 (García-Cabrera E., 2013; Rizzi M., 2014). К другим, более редким, типам неврологических осложнений относятся внутримозговые (внутричерепные, субарахноидальные) кровоизлияния (ВЧК), инфекционные аневризмы, менингиты, энцефалиты и абсцессы (Das A.S., 2022). 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 (Bettencourt S., 2020).

Верификация ИЭ может быть сложной задачей, при этом задержка в установлении диагноза и развитие эмболических событий приводят к повышению риска неблагоприятного исхода (Chen C.C., 2020). Неврологические осложнения могут влиять на первичную диагностику ИЭ, особенности ведения пациентов в остром периоде заболевания и сроки оперативного лечения (García-Cabrera E., 2013). 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 (Yang A., 2019; Bettencourt S., 2020). 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.

**Степень разработанности темы исследования.** 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). Кроме того, в отечественной литературе ранее не были представлены данные, детализирующие неврологические осложнения ИЭ. Таким образом, эпидемиология нейроосложнений эндокардита требует дальнейшего изучения.

Диагностика септической церебральной эмболии на фоне ИЭ является сложной задачей практической неврологии. Полиморфизм клинических проявлений в совокупности с

трудностью верификации ИЭ обуславливает поиск опорных подсказок для своевременной диагностики заболевания. Ранее опубликованные исследования по нейрорадиологии ИЭ (Okazaki S., 2013; Valenzuela I., 2018) продемонстрировали, что очаги инфарктов соответствуют основным критериям кардиоэмболии, что важно, но недостаточно для определения ИЭ-ассоциированных церебральных поражений.

В литературе описывается широкий перечень предикторов септической церебральной эмболии при ИЭ. Среди основных факторов риска определен размер вегетаций, однако пороговые значения существенно варьировали от  $>10$  мм (Yang A., 2019) до  $\geq 30$  мм (García-Cabrera E., 2013). Недостаточное внимание уделялось мобильности и множественности вегетаций, при этом по данным единственного исследования Deprèle C. (2004), учитывающего данный параметр, мобильные вегетации повышали риск эмболии в 10 раз. Данные по другим факторам риска (ИЭ митрального клапана, возбудитель *S. aureus*, многоклапанный / протезный ИЭ, абсцесс клапана, предшествующая эмболия) в литературе являются противоречивыми (Misfeld M, 2014; Sorabella R.A., 2015).

Продемонстрированы различные влияния церебральных неврологических осложнений (ЦНО) на краткосрочные и долгосрочные исходы ИЭ – от отсутствия влияния на периоперационную и отдаленную летальность (Ghoreishi M., 2018) до двукратного повышения риска неблагоприятного исхода (Pericart L., 2016).

Таким образом, изучение и детализация септической церебральной эмболии является актуальной проблемой современной неврологии, что обосновывает необходимость проведения соответствующих исследований.

**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 достижения цели были сформулированы 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.

**Научная новизна 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.

Установлены клиничко-демографических особенностей пациентов с неврологическими осложнениями, в частности редкость 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.

**Теоретическая значимость работы.** Результаты исследования подтверждают полиморфность клинических проявлений септической церебральной эмболии, определяют ее нейровизуализационный профиль и предикторы развития, что вносит вклад в понимание характера патологических процессов при данной нозологии.

**Практическая значимость работы.** Выделены клиничко-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 развитие подобных осложнений не влияет на госпитальный прогноз при оказании комплексной (в т.ч. хирургической) помощи, одногодичные и отдаленные показатели выживаемости и риск отдаленного инсульта у пациентов с инфекционным эндокардитом.

**Методология и методы исследования.** Гипотеза сформулирована на основе анализа практики и изучения научных публикаций по теме работы. Исследование носило ретроспективный характер и выполнялось на базе в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) с 2015 по 2022 год.

Объект исследования – пациенты с «левосторонним» (поражение аортального и/или митрального клапанов) ИЭ с развитием и отсутствием септической церебральной эмболии.

Предмет исследования – клинико-нейровизуализационные показатели септической

церебральной эмболии и лабораторно-инструментальные показатели ИЭ. Результаты работы получены с применением комплекса методов, включающих рутинные клинические, инструментальные (эхокардиография, нейровизуализация), лабораторные обследования, осмотр пациентов по шкалам, определение госпитальных и отдаленных результатов. Выводы сформулированы на основе статистического анализа полученных данных.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** По формально-сущностному наполнению диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки) по направлению исследований «Сосудистые заболевания нервной системы» (п. 3), что отображено в автореферате и материалах диссертации.

**Связь диссертационной работы с научными программами.** Тема диссертации включена в основной план НИР ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (№ государственной регистрации 121040500256-2).

**Степень достоверности полученных результатов.** Достоверность результатов подтверждает дизайн когортного ретроспективного исследования, репрезентативность выборки, использование современных клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

Анализ данных включал применение методов линейной статистики и машинного обучения. 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. Для определения предикторов септической церебральной эмболии выполнялся однофакторный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и определения доверительных интервалов (95% ДИ). Для интеграции выявленных предикторов осуществлялось построение модели машинного обучения с использованием алгоритма логистической регрессии. Визуализация полученных результатов осуществлялась с использованием ROC-анализа с вычислением площади под характеристической кривой (AUC). Для оценки госпитальных и отдаленных результатов использовалась логистическая регрессия Кокса. Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при  $p < 0,05$ . Время до первого клинического события в отдаленном периоде было оценено с использованием метода Каплана–Майера.

**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.

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

**Апробация результатов 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 (K1, K2) и 3 – в изданиях международной базы данных Scopus (K1), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

**Объем и структура 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.

Автор благодарит за помощь в реализации исследования 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 (г. Астрахань) Энгиноева Сослана Тайсумовича, ассистента кафедры медицинской кибернетики и



информатики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва) Астанина Павла Андреевича.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** 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). Проводилось сплошное включение пациентов с января 2015 года по октябрь 2022 года.

Критериями включения в исследование явились: достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца (аортальный и/или митральный клапаны); наличие комплексной (клинической, эхокардиографической, лабораторной) оценки ИЭ; при анамнезе церебральных осложнений – наличие данных КТ и/или МРТ; возраст пациентов  $\geq 18$  лет. В исследование не включались пациенты с изолированным ИЭ правых отделов сердца (трикуспидальный клапан, ЭКС-ассоциированный эндокардит), небактериальным тромбэндокардитом, хроническим ИЭ (последствия перенесенного ИЭ). В зависимости от наличия неврологических осложнений пациенты были разделены на две группы: пациенты с симптомными неврологическими осложнениями (n=57); пациенты без симптомных неврологических осложнений (n=165) (рис. 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

## Результаты исследования и их обсуждение

**Распространенность неврологических осложнений «левостороннего» ИЭ.** 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. 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. ВЧК (n=12) были представлены внутримозговыми кровоизлияниями (ВМК) (n=3) и субарахноидальными кровоизлияниями (САК) (n=9). У двух пациентов с ВЧК верифицирована инфекционная аневризма (16,7%). Среди инфекционных церебральных осложнений (n=6) были выявлены менингит (n=1), менингоэнцефалит (n=3) и абсцесс головного мозга (n=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 2. Большинство церебральных эмболий произошло в первый месяц заболевания – 22 эпизода (46,8%) с максимальным эмболическим риском на первой неделе (16 эпизодов, 34,0%). ВМК (n=3) развивались 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.

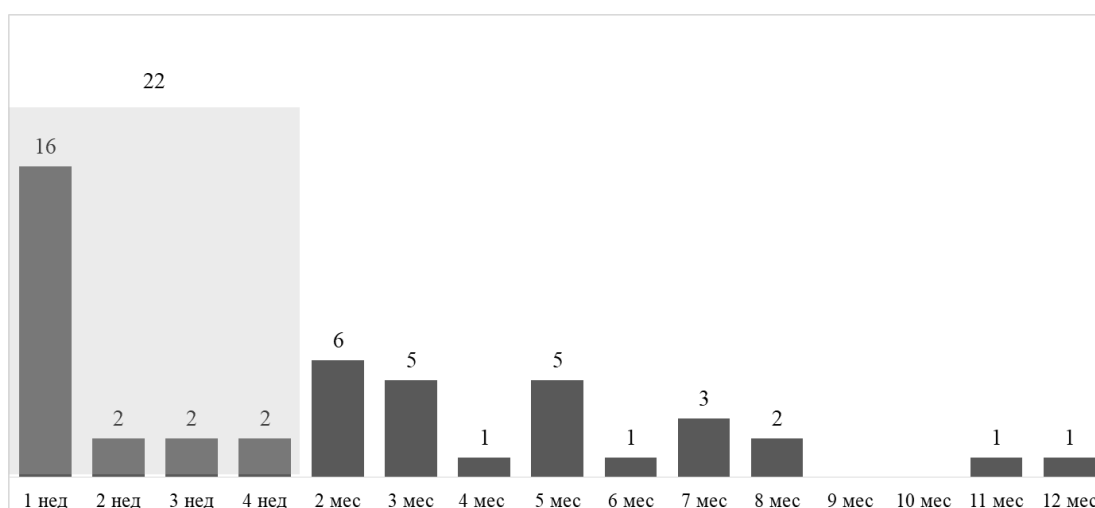


Рисунок 2 - Диаграмма, демонстрирующая время развития церебральной эмболии по отношению к дебюту симптомов инфекционного эндокардита.

В 5,9% случаев (n=13) церебральные осложнения выступили первым симптомом ИЭ. 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.

**Клинико-демографические характеристики.** Исследуемая когорта пациентов с ИЭ (n=222) была разделена 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 1. Пациенты не отличались по основным клинико-демографическим параметрам (пол, возраст, сердечно-сосудистая коморбидность), за исключением ожирения (чаще встречалось в группе без неврологических осложнений – 27,3% против 12,3%, p=0,028). Не было различий по тяжелой сердечной недостаточности, а также риску летального исхода после операции на сердце по шкале EuroSCORE II. Также не выявлено различий по приему антитромботической терапии. 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%).

Эхокардиографические и лабораторные показатели представлены в таблице 2. Не было зарегистрировано различий по частоте протезного ИЭ, вовлеченного клапана, перивальвулярных или клапанных поражений, а также дисфункции левого желудочка. 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 1 – 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
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	7 (3,2)	6 (3,6)	1 (1,8)	0,681

артерий (стеноз $\geq 50\%$ ), абс. (%)				
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
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

Таблица 2 – 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 (Ме [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
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, $\times 10^9 / \text{л}$ (Me [Q1-Q3])	9,95 [8,2; 13,2]	9,7 [7,8; 12,7]	11,0 [8,7; 14,4]	0,054
Положительный посев, абс. (%)	96 (43,2)	68 (41,2)	28 (49,1)	0,353
Enterococcus faecalis, абс. (%)	35 (15,8)	25 (15,1)	10 (17,5)	0,669
Staphylococcus aureus, абс. (%)	15 (6,8)	9 (5,5)	6 (10,5)	0,221

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.

**Клинические особенности неврологических осложнений.** Частота встречаемости клинических неврологических синдромов у пациентов с ИЭ-ассоциированным ИИ представлены на рисунке 3. Распределение объективной тяжести ИИ по шкале NIHSS представлена на рисунке 4. 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. 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.

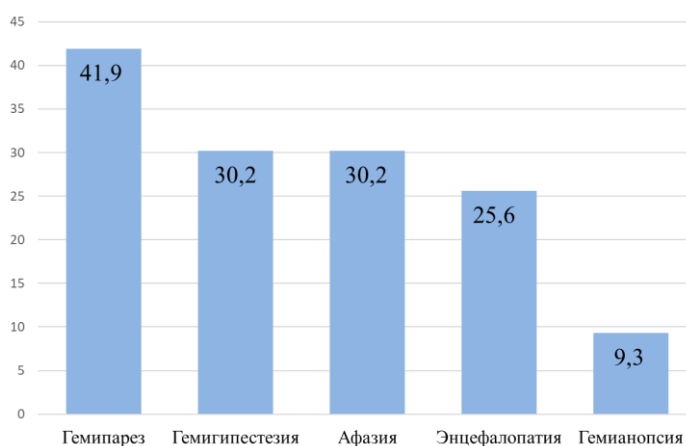


Рисунок 3 - Клинические синдромы у пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита (%)

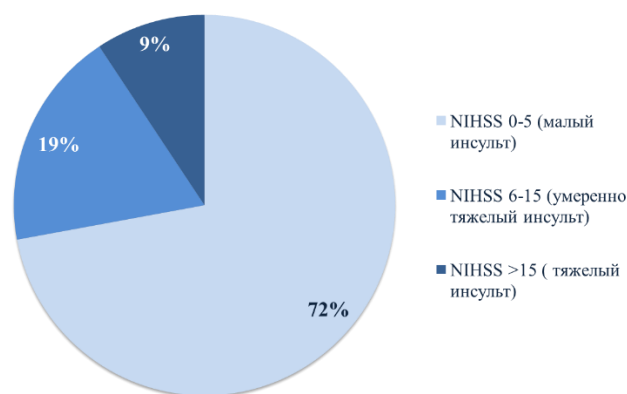


Рисунок 4 - Распределение тяжести инсульта по шкале NIHSS.

**Нейровизуализационные особенности инсультов.** Данные нейровизуализации (МРТ, КТ) пациентов, перенесших ИИ, представлены в таблице 3. 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 48,8% 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 3 – 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-базиллярном 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 (48,8)
	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. Инфекционные аневризмы в группе пациентов с неврологическими 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%.

**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 5).

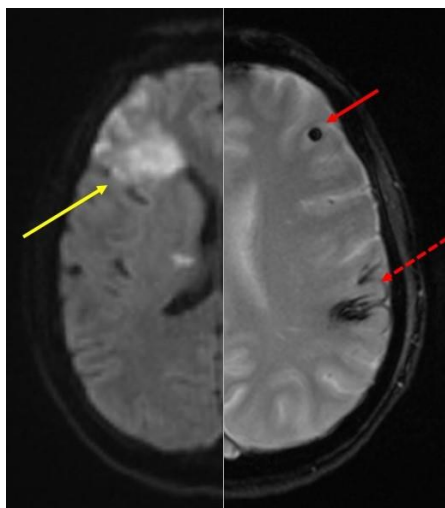


Рисунок 5 - Паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта (желтая стрелка указывает на острые ишемические изменения на МРТ-DWI) и церебральных микрокровоизлияний (сплошная красная стрелка) или субарахноидального кровоизлияния (пунктирная красная стрелка на МРТ-T2\*)

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. 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). 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, который может использоваться как инструмент интерпретации клинических данных.

**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 4. 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  $\geq 10 \times 10^9 / л$  (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 4 – Первичная оценка прогностической ценности потенциальных предикторов симптомных церебральных 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
Вегетации >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). 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  $X_1-5$  – значения предикторов модели (таблица 5).

Таблица 5 - Предикторы логистической регрессионной модели прогнозирования наличия симптомных церебральных 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, $\times 10^9 / \text{л}$	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. Точность модели составила

83% для тестовой выборки, что свидетельствует о высоком качестве классификации (таблица 6).

Таблица 6 - 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 6 следует, что полученная модель обеспечивает высокое качество персонафицированной оценки вероятности наличия симптомных неврологических осложнений у пациента. Дополнительно данный факт подтверждается результатами ROC-анализа (рисунок 6). Площадь под характеристической кривой (AUC) составила 0,830 [0,648; 0,935].

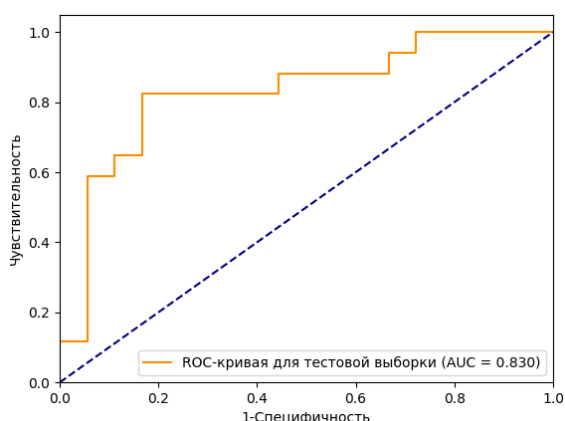


Рисунок 6 - Результаты ROC-анализа для модели прогнозирования развития симптомных неврологических осложнений (тестовая выборка)

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

**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. Данные однофакторного и многофакторного анализов представлены в таблице 7. 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 7 – 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 x10 <sup>9</sup> / л	2,101 [1,001; 4,411]	0,050		
Веgetации, мм	1,084 [1,039; 1,131]	<0,001		
Веgetации >10 мм	4,908 [2,404; 10,014]	<0,001	3,552 [1,066; 11,846]	0,039
Мобильные веgetации	7,797 [2,680; 22,692]	<0,001	6,112 [1,105; 33,784]	0,038
Множественные веgetации	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 веgetации эмбологенных характеристик – главный фактор, определяющий риск инсульта у пациентов с «левосторонним» ИЭ.

**Влияние церебральных неврологических осложнений на течение заболевания и результаты комплексного (в т.ч. хирургического) лечения.** 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 ВМК прошли оперативное лечение в сроке ≥4 недель от ВЧК. У пациентов с анамнезом ИЭ-ассоциированного инсульта не было зарегистрировано случаев экспансии зоны поражения или геморрагической трансформации очага ишемии. Среди послеоперационных осложнений чаще наблюдались делирий (19,8%) и кровотечение, потребовавшее рестернотомии (10,4%). Распределение частоты послеоперационных осложнений между пациентами обеих групп представлено на рисунке 7.

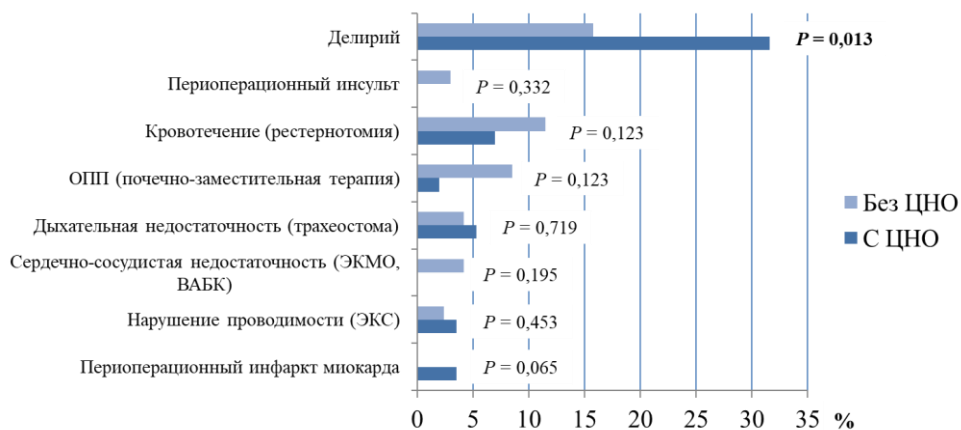


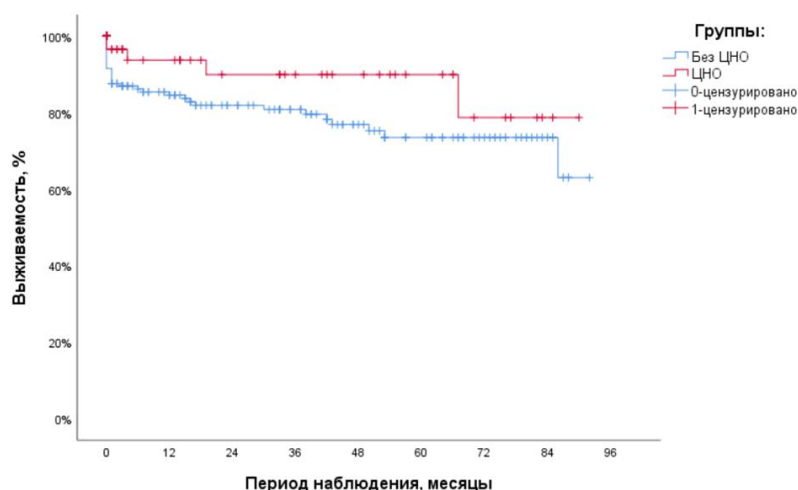
Рисунок 7. Распределение частоты послеоперационных осложнений между пациентами с наличием и отсутствием неврологических осложнений

Риск периоперационного инсульта и соматических осложнений не различался в обеих группах, однако у пациентов с церебральными осложнениями чаще развивался делирий, определяемый методом 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% ( $n=19$ ): в группе без церебральных осложнений – 10,3% ( $n=17$ ), в группе с церебральными осложнениями – 3,5% ( $n=2$ ) ( $p=0,648$ ). Не было зарегистрировано случаев летального исхода из-за периоперационных неврологических осложнений. Предикторами госпитальной летальности по данным многофакторного анализа 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;  $p<0,001$ ). 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 больший временной промежуток 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 8). 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,  $p=0,1$ ). По данным многофакторного анализа предикторами отдаленной летальности были протезный ИЭ (ОШ 4,326; 95% ДИ: 1,084–17,271;  $p=0,038$ ) и острое повреждение почек, потребовавшее почечно-заместительной терапии (ОШ 17,181; 95% ДИ: 1,230–239,847,  $p=0,035$ ). Также неврологические осложнения не оказали влияния на риск отдаленного инсульта, наблюдавшегося у 10 пациентов (в 9 случаях ИИ, в 1 – ВЧК). Свобода от инсульта (без учета периоперационных инсультов) в течение 7 лет наблюдения составила 84,2% в группе с неврологическими осложнениями и 86,7% в группе без данных осложнений (Log-rank test,  $p=0,9$ ). 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.



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

Рисунок 8. Графики Каплан-Майера для выживаемости в зависимости от наличия церебральных осложнений (синие линии – отсутствие ЦНО, красные линии – наличие ЦНО)

### 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 клинико-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 особенности септического эмболического инсульта – так, при инфекционном эндокардите часто наблюдается специфический паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями и/или субарахноидальным кровоизлиянием.

4. Рекомендовано использовать 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. Необходимо учитывать, что неврологические осложнения не ухудшают результаты комплексного (в т.ч. кардиохирургического) лечения по показателю выживаемости и не сопряжены с экспансией инсульта или геморрагической трансформацией при соблюдении сроков оперативного лечения, но приводят к повышению частоты послеоперационного делирия.

6. Необходимо учитывать, что наличие неврологических осложнений не ухудшает отдаленный прогноз пациентов после комплексного (в т.ч. кардиохирургического) лечения по показателям выживаемости и инсульта.

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. 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. (ВАК, К1).

2. 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. (ВАК, К1).

3. 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. (ВАК, К2).

4. 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. (ВАК, К1).

5. 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.

6. Дёмин Д.А. Клинический полиморфизм неврологических осложнений инфекционного эндокардита / Д.А. Дёмин, А.А. Кулеш // Неврологические чтения в Перми: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2022. – С. 48–53.

7. Дёмин Д.А. Влияние церебральных неврологических осложнений на течение послеоперационного периода при хирургическом лечении «левостороннего» инфекционного эндокардита / Д.А. Дёмин. – 100-летие Пермского медицинского журнала: материалы конференции с международным участием, посвященной 100-летию «Пермского медицинского журнала». – Пермь, 2023. – С. 118–120.

8. Дёмин Д.А. Радиологический профиль ишемического инсульта на фоне инфекционного эндокардита / Д.А. Дёмин. – 100-летие Пермского медицинского журнала: материалы конференции с международным участием, посвященной 100-летию «Пермского медицинского журнала». – Пермь, 2023. – С. 121–123.



## **Список сокращений и условных обозначений**

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИЭ – инфекционный эндокардит

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОПП – острое повреждение почек

ОР – отношение рисков

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

СМА – средняя мозговая артерия

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТТ-ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦМК – церебральные микрокровоизлияния

ЦНО – церебральные неврологические осложнения

ЧП-ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

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

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

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

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национального института здоровья

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

---

Подписано в печать 22.11.2023. Тираж 100 экз.  
Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×90/16. Заказ № 322.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии издательства Пермского национального  
исследовательского политехнического университета  
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.  
Тел.: (342) 219-80-33