

## ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

# ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.А. Дёмин<sup>1</sup>, А.А. Кулеш<sup>2,3</sup>, С.Т. Энгиноев<sup>1,4</sup>, В.В. Демецкая<sup>1</sup>, Д.Ю. Козьмин<sup>1,4</sup>, Е.В. Дёмина<sup>1</sup>, Д.Р. Стомпель<sup>1</sup>, П.А. Астанин<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>3</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», Пермь, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Церебральные неврологические осложнения (ЦНО) — самая частая форма экстракардиальных проявлений инфекционного эндокардита (ИЭ). Они имеют важные клинические последствия, что объясняет необходимость их изучения.

**Цель исследования:** оценить симптомные ЦНО (распространенность, предикторы, влияние на прогноз) у пациентов с «левосторонним» ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение, по данным регистра федерального центра сердечно-сосудистой хирургии.

**Материал и методы.** Ретроспективный обзор данных из госпитальной информационной системы был проведен в одном из федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения РФ. У пациентов с достоверным/вероятным «левосторонним» (аортальный и/или митральный клапаны) острым/подострым ИЭ в возрасте  $\geq 18$  лет была проведена оценка частоты ЦНО и их подтипов, определены предикторы и влияние на прогноз болезни. Различия между группами пациентов в зависимости от статуса наличия ЦНО оценивались с помощью критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Бинарные таблицы сопряженности дополнительно анализировались с целью вычисления отношения шансов (ОШ). Также производилось построение интегральных прогностических моделей с использованием алгоритма логистической регрессии. Для оценки влияния ЦНО на выживаемость пациентов применялся анализ Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости.

**Результаты.** Для анализа было использовано 222 случая ИЭ у 216 пациентов. Частота ЦНО составила 25,7% (19,4% — ишемический инсульт, 5,4% — внутричерепное кровоизлияние, 2,7% — менингит, энцефалит и/или абсцесс). Предикторами ЦНО были эмбологенные вегетации: размер  $> 10$  мм (ОШ 6,3; 95% ДИ: 3,0–13,0), мобильные (ОШ 8,5; 95% ДИ: 3,2–22,3) и множественные (ОШ 4,9; 95% ДИ: 2,1–11,4); уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 2,1, 1,1–3,8), а также системные эмболии (ОШ 3,6; 95% ДИ: 1,6–7,9). Точность логистической регрессионной модели, полученной с использованием вышеперечисленных предикторов, составила 83% (на тестовой выборке). Влияния ЦНО на прогноз (госпитальная и отдаленная летальность, инсульт в отдаленном периоде) выявлено не было.

**Заключение.** Неврологические осложнения имеют высокую распространенность, возникая у каждого четвертого пациента с «левосторонним» ИЭ. Ишемический инсульт — самый частый подтип ЦНО, при этом характеристики вегетаций являются определяющим показателем эмбологенного потенциала эндокардита. Влияния на прогноз (госпитальная и отдаленная летальность) у пациентов, прошедших кардиохирургическое лечение, выявлено не было.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит; неврологические осложнения; инсульт.

**Для цитирования:** Дёмин Д.А., Кулеш А.А., Энгиноев С.Т., Демецкая В.В., Козьмин Д.Ю., Дёмина Е.В., Стомпель Д.Р., Астанин П.А. Оценка церебральных неврологических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):14–21. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-14-21

**Для корреспонденции:** Кулеш Алексей Александрович, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

### Информация об авторах

Дёмин Д.А., <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Кулеш А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Энгиноев С.Т., <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>

Демецкая В.В., <https://orcid.org/0000-0003-1506-179X>

Козьмин Д.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-6999-9671>

Демина Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-7097-296X>  
Стомпель Д.Р., <https://orcid.org/0000-0002-2400-8045>  
Астанин П.А., <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

# EVALUATION OF CEREBRAL NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

D.A. Demin<sup>1</sup>, A.A. Kulesh<sup>2,3</sup>, S.T. Enginoyev<sup>1,4</sup>, V.V. Demetskaya<sup>1</sup>, D.Yu. Kozmin<sup>1,4</sup>, E.V. Demina<sup>1</sup>, D.R. Stompel<sup>1</sup>, P.A. Astanin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 4, Perm, Russia

<sup>4</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>5</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

**Abstract.** Cerebral neurological complications (CNC) are the most common form of infective endocarditis (IE) extra-cardiac manifestations. They have important clinical implications, which justifies the need to study them.

**Purpose of the study:** to evaluate symptomatic CNC (prevalence, predictors, effect on the prognosis) in patients with “left-sided” IE who have undergone cardiac surgery, according to the register of the Federal Center for Cardiovascular Surgery.

**Materials and methods.** A retrospective review of data from the hospital information system was carried out in one of the Federal Centers for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. In patients with significant/probable “left-sided” (mitral and/or aortic valves) acute/subacute IE at age of  $\geq 18$  years, the frequency of CNC and their subtypes was assessed, predictors and effect on the prognosis of the disease were determined. Differences between groups of patients depending on the status of the presence of CNC were assessed using the  $\chi^2$  test, Fisher’s exact test and the Mann–Whitney test. Binary cross tables were further analyzed to calculate the odds ratio (OR). Integral predictive models were also built using the logistic regression algorithm. To assess the effect of CNC on patient survival, Kaplan–Meier analysis was used with the construction of survival curves.

**Results.** For the analysis, 222 cases of IE in 216 patients were used. The incidence of CNC was 25.7% (19.4% — ischemic stroke, 5.4% — intracranial hemorrhage, 2.7% — meningitis, encephalitis and/or abscess). CNC predictors were embologenic vegetations: size  $> 10$  mm (OR 6.3; 95% CI: 3.0–13.0), mobile (OR 8.5; 95% CI: 3.2–22.3) and multiple (OR 4.9; 95% CI: 2.1–11.4) vegetation; the level of white blood cells  $\geq 10 \times 10^9/L$  (OR 2.1, 1.1–3.8), as well as systemic embolism (OR 3.6; 95% CI: 1.6–7.9). The accuracy of the logistic regression model obtained using the above predictors was 83% (on the test set). No effect of CNC on the prognosis (in-hospital and long-term mortality, stroke in the long-term period) was found.

**Conclusion.** Neurological complications have a high prevalence, occurring in one in four patients with “left-sided” IE. Ischemic stroke is the most common subtype of CNC, and vegetation characteristics are a determining factor of the embologenic potential of endocarditis. There was no effect on the prognosis (in-hospital and long-term mortality) in patients undergoing cardiac surgery.

**Key words:** infective endocarditis; neurological complications; stroke.

**For citation:** Demin D.A., Kulesh A.A., Enginoyev S.T., Demetskaya V.V., Kozmin D.Yu., Demina E.V., Stompel D.R., Astanin P.A. Evaluation of cerebral neurological complications in patients with infective endocarditis: results of a single-center retrospective study. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2023;28(3):14–21. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-14-21

**For correspondence:** Kulesh Alexey Aleksandrovich, e-mail: [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

## Information about authors

Demin D.A., <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>

Kulesh A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Enginoyev S.T., <https://orcid.org/0000-0002-8376-3104>

Demetskaya V.V., <https://orcid.org/0000-0003-1506-179X>

Kozmin D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6999-9671>

Demina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-7097-296X>

Stompel D.R., <https://orcid.org/0000-0002-2400-8045>

Astanin P.A., <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Received 14.02.2023

Accepted 27.03.2023

**Сокращения:** ВЧК — внутречерепное кровоизлияние; ДИ — доверительный интервал; ИИ — ишемический инсульт; ИЭ — инфекционный эндокардит; КТ — компьютерная томография;

МРТ — магнитно-резонансная томография; ОШ — отношения шансов; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ЦНО — церебральные неврологические осложнения; ЭКС — электрокардиостимулятор;

EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II) — Европейская система оценки риска летального исхода при операциях на сердце.

**Введение.** Инфекционный эндокардит (ИЭ), несмотря на совершенствование диагностических и лечебных опций, остается серьезной клинической проблемой с высоким уровнем летальности, достигающим 30% [1,2]. ИЭ является внутрисердечным инфекционным заболеванием с полиорганными осложнениями, среди которых наиболее часто встречаются поражения головного мозга [1]. Они представлены широким спектром клинических проявлений и включают в себя ишемический инсульт (ИИ) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), внутримозговые кровоизлияния (ВЧК), инфекционные аневризмы и воспалительные поражения мозга и/или его оболочек (менингит, энцефалит, абсцесс) [3,4]. Наличие церебральных неврологических осложнений (ЦНО) может влиять на первичную диагностику ИЭ, особенности лечебной тактики в остром периоде заболевания, сроки хирургического вмешательства и прогноз. Таким образом, потребность изучения ЦНО продиктована их высокой клинической значимостью, что и послужило поводом к настоящему исследованию.

**Цель исследования:** оценить симптомные ЦНО (распространенность, предикторы, влияние на прогноз) у пациентов с «левосторонним» ИЭ, прошедших кардиохирургическое лечение, по данным регистра федерального центра сердечно-сосудистой хирургии.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 222 случая ИЭ у 216 пациентов (в 6 случаях наблюдался повторный ИЭ), прошедших кардиохирургическое лечение в период с января 2015 г. по ноябрь 2022 г. Критерии включения в исследование: возраст пациентов  $\geq 18$  лет, достоверный или вероятный (критерии Duke) ИЭ левых отделов сердца — аортальный и/или митральный клапаны. В исследование не включались пациенты с изолированным ИЭ правых отделов сердца (трикуспидальный клапан, ЭКС-ассоциированный эндокардит), небактериальным тромбэндокардитом и хроническим ИЭ (последствиями перенесенного ИЭ). Данные были получены из госпитальной информационной системы и включали демографические параметры, коморбидность, физикальные, эхокардиографические и нейровизуализационные показатели, а также расчет шкалы EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II), которая применяется для определения риска летального исхода при операциях на сердце.

**Эхокардиография.** Учитывая, что в исследование включались пациенты, прошедшие кардиохирургическое лечение, трансторакальная (до- и послеоперационная) и интраоперационная чреспищеводная эхокардиография (аппараты Phillips iE33, Phillips Affiniti 70, Phillips Epiq 5) была доступна для всех пациентов. Чреспищеводное исследование перед и во время операции выполняется рутинно согласно

внутреннему протоколу. Проводилась всесторонняя оценка вегетаций с определением их длины (измерялась в различных плоскостях, при этом использовался максимальный размер, при отсутствии вегетаций длина соответствовала «0»), количества (одиночная/множественные) и мобильности. Также оценивались перивальвулярные (абсцесс, псевдоаневризма, фистула) и клапанные (перфорация, абсцесс створок, отрыв хорд, регургитация, дисфункция протеза) поражения.

**Микробиологическое исследование.** Микробиологическую информацию получали из посевов крови (трехкратный забор из разных вен) и интраоперационных образцов резецированных тканей сердца во время операции.

**Нейровизуализация.** Рутинная нейровизуализация не проводилась, показаниями к ее выполнению были 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 1,5 Тесла), 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). При выполнении МРТ рутинно проводилась времяпролетная МР-ангиография (Time-Of-Flight, TOF). При наличии субарахноидального кровоизлияния и/или сомнительных результатах МР-ангиографии проводилась КТ-ангиография для выявления инфекционных аневризм.

**Определение симптомных церебральных неврологических осложнений.** В исследовании оценивались только симптомные ЦНО, 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, церебральных микрокровоизлияний). У пациентов с сочетанием  $\geq 2$  осложнений учитывались оба события при симптомности хотя бы одного из них.

**Оценка исходов.** Госпитальная летальность определялась как смерть, наступившая во время госпитализации или в течение 30 дней после выписки (если она была связана с эпизодом ИЭ). Оценка отдаленных результатов проводилась отделом удаленного наблюдения за пациентами (анкетирование, телефонные опросы, очные визиты).

**Статистическая обработка.** 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

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

| Показатель                                                                           | Общая группа, <i>n</i> = 222 | Пациенты без ЦНО, <i>n</i> = 165 | Пациенты с ЦНО, <i>n</i> = 57 | <i>P</i> -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 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> (Me [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           |
| EuroSCORE II, баллы (Me [Q1–Q3])                                                     | 3,5 [2,2; 8,175]             | 3,7 [2,2; 8,7]                   | 3,2 [2,2; 6,5]                | 0,263           |

Примечание: ЦНО — церебральные неврологические осложнения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; EuroSCORE II — шкала определения риска летального исхода при операциях на сердце (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II).

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients

| Criterion                                                                              | Total, <i>n</i> = 222 | Patients without CNC, <i>n</i> = 165 | Patients with CNC, <i>n</i> = 57 | <i>P</i> -Value |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Age, years (Me [Q1–Q3])                                                                | 53 [38.0; 61.0]       | 54.0 [39.0; 62.0]                    | 48.0 [37.0; 58.0]                | 0.165           |
| Female, abs. (%)                                                                       | 58 (26.1)             | 43 (26.1)                            | 15 (26.3)                        | 1.000           |
| Arterial hypertension, abs. (%)                                                        | 79 (35.6)             | 60 (36.4)                            | 19 (33.3)                        | 0.749           |
| IHD (angina, history of MI, myocardial revascularization), abs. (%)                    | 26 (11.7)             | 22 (13.3)                            | 4 (7.0)                          | 0.240           |
| Diabetes mellitus, abs. (%)                                                            | 22 (9.9)              | 19 (11.5)                            | 3 (5.3)                          | 0.208           |
| Atrial fibrillation, abs. (%)                                                          | 34 (15.3)             | 24 (14.5)                            | 10 (17.5)                        | 0.670           |
| Atherosclerosis of brachiocephalic arteries (stenosis $\geq 50\%$ ), abs. (%)          | 7 (3.2)               | 6 (3.6)                              | 1 (1.8)                          | 0.681           |
| History of stroke (before the development of infective endocarditis), abs. (%)         | 12 (5.4)              | 10 (6.1)                             | 2 (3.5)                          | 0.735           |
| Obesity (BMI $\geq 30$ ), abs. (%)                                                     | 52 (23.4)             | 45 (27.3)                            | 7 (12.3)                         | 0.028           |
| Creatinine clearance (Cockcroft–Gault formula), ml/min/1.73m <sup>2</sup> (Me [Q1–Q3]) | 79.5 [58.0; 107.0]    | 77.0 [61.0; 99.0]                    | 91.0 [56.0; 111.0]               | 0.316           |
| History of cancer, abs. (%)                                                            | 9 (4.1)               | 6 (3.6)                              | 3 (5.3)                          | 0.697           |
| Medical care that increases the risk of IE, abs. (%)                                   | 56 (25.2)             | 42 (25.5)                            | 14 (24.6)                        | 1.000           |
| History of intravenous drug use, abs. (%)                                              | 9 (4.1)               | 7 (4.2)                              | 2 (3.5)                          | 1.000           |
| Active smoking, abs. (%)                                                               | 44 (19.8)             | 28 (17.0)                            | 16 (28.1)                        | 0.083           |
| EuroSCORE II, points (Me [Q1–Q3])                                                      | 3.5 [2.2; 8.175]      | 3.7 [2.2; 8.7]                       | 3.2 [2.2; 6.5]                   | 0.263           |

Note: CNC — cerebral neurological complications; IHD — ischemic heart disease; MI — myocardial infarction; BMI — body mass index; EuroSCORE II — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II.

стро́го непараметрические методы. В рамках описательной статистики рассчитывались медиана и межквартильный размах (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Для оценки различий между группами использовался критерий Манна–Уитни. Для описания качественных (бинарных) признаков применялись критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера (если хотя бы одно из значений ячеек таблицы сопряженности было менее 5). Вышеперечисленные этапы анализа производились в программном пакете SPSS 23 (Chicago, IL, USA). Далее для определения потенциальных предикторов симптомов ЦНО рассчитывались отношения шансов (ОШ) с определением доверительных интервалов (95% ДИ). Для интеграции выявленных предикторов 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). Статистически значимых различий в структуре распространенности симптоматических ЦНО между искусственно полученными наборами данных не было выявлено ( $p = 0,855$ ). 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).

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 > 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   |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (Ме [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   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)         | 15 (6,8)              | 9 (5,5)                   | 6 (10,5)               | 0,221   |

Примечание: ЦНО — церебральные неврологические осложнения; ИЭ — инфекционный эндокардит.

Table 2

Echocardiographic and laboratory characteristics of patients

| Criterion                                             | Total, n = 222   | Patients without CNC, n = 165 | Patients with CNC, n = 57 | P-Value |
|-------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------|---------|
| Prosthetic IE, abs. (%)                               | 41 (18.5)        | 32 (19.4)                     | 9 (15.8)                  | 0.693   |
| IE of the aortic valve, abs. (%)                      | 132 (59.5)       | 103 (62.4)                    | 29 (50.9)                 | 0.159   |
| IE of the mitral valve, abs. (%)                      | 134 (60.4)       | 100 (60.6)                    | 34 (59.6)                 | 1.000   |
| IE of aortic and mitral valves, abs. (%)              | 45 (20.3)        | 39 (23.6)                     | 6 (10.5)                  | 0.036   |
| Vegetation > 10 mm, abs. (%)                          | 93 (41.9)        | 50 (30.3)                     | 43 (75.4)                 | < 0.001 |
| Multiple vegetations, abs. (%)                        | 148 (66.7)       | 98 (59.4)                     | 50 (87.7)                 | < 0.001 |
| Mobile vegetation, abs. (%)                           | 143 (64.4)       | 91 (55.2)                     | 52 (91.2)                 | < 0.001 |
| Perivalvular lesions, abs. (%)                        | 52 (23.4)        | 44 (26.7)                     | 8 (14.0)                  | 0.069   |
| Leaflet abscess/perforation (%)                       | 87 (39.2)        | 70 (42.4)                     | 17 (29.8)                 | 0.116   |
| White blood cell, $\times 10^9/\text{L}$ (Me [Q1–Q3]) | 9.95 [8.2; 13.2] | 9.7 [7.8; 12.7]               | 11.0 [8.7; 14.4]          | 0.054   |
| Positive blood culture test, abs (%)                  | 96 (43.2)        | 68 (41.2)                     | 28 (49.1)                 | 0.353   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , abs (%)                | 15 (6.8)         | 9 (5.5)                       | 6 (10.5)                  | 0.221   |

Note: CNC — cerebral neurological complications; IE — infective endocarditis.

Оценку ОШ и построение моделей машинного обучения осуществляли с использованием библиотек языка программирования Python 3.9 (Sklearn, Pandas, NumPy). Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Симптомные ЦНО наблюдались в 57 случаях левостороннего ИЭ (25,7%). Чаще наблюдался ИИ — у 43 пациентов (19,4%). ТИА развилась у 4 пациентов (1,8%), ВЧК — у 12 (5,4%), в 2 случаях выявлен разрыв инфекционных аневризм), воспалительные поражения (менингит, энцефалит, абсцесс) — у 6 (2,7%). Восемь пациентов (3,6%) имели сочетание разных типов ЦНО. В 5,9% случаев церебральные осложнения выступили первым симптомом ИЭ. Демографические и клинические характеристики пациентов с ЦНО и без таковых представлены в табл. 1, эхокардиографические и лабораторные показатели — в табл. 2.

Предикторами ЦНО выступили вегетации > 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;  $p = 0,003$ ) (табл. 3). Не было выявлено различий между частотой ЦНО при ИЭ нативных и протезированных клапанов, а также между аортальной и митральной локализацией инфекционного поражения. Лечение антитромботическими препаратами не было связано со снижением частоты ЦНО.

Для интегральной оценки выделенных ранее предикторов было осуществлено построение логистической регрессионной модели. Полученная прогностическая модель может быть представлена в виде уравнения:

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

где P — вероятность наличия симптомного ЦНО у пациента, а  $X_{1-5}$  — значения предикторов модели (табл. 4).

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

Таблица 3

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   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 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   |

Примечание: ИЭ — инфекционный эндокардит.

Таблица 4

Предикторы логистической регрессионной модели прогнозирования наличия симптомных церебральных неврологических осложнений

| Код            | Расшифровка кода                  | Тип признака   |
|----------------|-----------------------------------|----------------|
| X <sub>1</sub> | Вегетации, мм                     | Количественный |
| X <sub>2</sub> | Мобильные вегетации               | Бинарный       |
| X <sub>3</sub> | Множественные вегетации           | Бинарный       |
| X <sub>4</sub> | Системные эмболии                 | Бинарный       |
| X <sub>5</sub> | Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | Количественный |

При  $p \geq 0,5$  вероятность наличия симптомных ЦНО 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 (табл. 5).

Из данных табл. 5 следует, что полученная модель обеспечивает высокое качество персонализированной оценки вероятности наличия симптомных ЦНО у пациента. Дополнительно данный факт подтверждается результатами ROC-анализа (рис. 1). Площадь под характеристической кривой (AUC) составила 0,830 [0,648; 0,935].

Госпитальная летальность составила 8,6%, при этом не было различий между пациентами с симптомными ЦНО и без таковых — 3,5% и 10,3% соответственно ( $p = 0,648$ ). Наличие симптомных церебральных осложнений также не оказало влияния на показатель отдаленной летальности (рис. 2А, см. 2-ю стр. обложки). Выживаемость в течение 1 года составила 84,2% в группе без ЦНО и 93,4% в группе с ЦНО, 8-летняя выживаемость — 60,1% и 80% соответственно (Log-rank test,  $p = 0,1$ ). Предикторами отдаленной летальности выступили 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

Table 3

Primary assessment of the predictive value of potential predictors of symptomatic cerebral neurological complications

| Criterion                                       | Odds ratio [95% confidence interval] | P-Value |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Native valve IE                                 | 1.283 [0.571; 2.884]                 | 0.693   |
| Prosthetic IE                                   | 0.779 [0.347; 1.751]                 | 0.693   |
| IE of the aortic valve                          | 0.623 [0.34; 1.144]                  | 0.159   |
| IE of the mitral valve                          | 0.961 [0.52; 1.776]                  | 1       |
| IE of aortic and mitral valves                  | 0.38 [0.152; 0.953]                  | 0.036   |
| Vegetation > 10 mm                              | 6.273 [3.029; 12.988]                | < 0.001 |
| Mobile vegetation                               | 8.457 [3.214; 22.257]                | < 0.001 |
| Multiple vegetations                            | 4.883 [2.088; 11.423]                | < 0.001 |
| Perivalvular lesions                            | 0.449 [0.197; 1.023]                 | 0.069   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                    | 2.039 [0.692; 6.007]                 | 0.221   |
| White blood cell $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ | 2.057 [1.107; 3.821]                 | 0.031   |
| Systemic embolism                               | 3.571 [1.616; 7.895]                 | 0.003   |
| Antithrombotic therapy                          | 1.637 [0.865; 3.097]                 | 0.158   |

Note: IE — infective endocarditis.

Table 4

Predictors of the logistic regression model for predicting the presence of symptomatic cerebral neurological complications

| Code           | Code decryption                          | Type         |
|----------------|------------------------------------------|--------------|
| X <sub>1</sub> | Vegetation > 10 mm                       | Quantitative |
| X <sub>2</sub> | Mobile vegetation                        | Binary       |
| X <sub>3</sub> | Multiple vegetations                     | Binary       |
| X <sub>4</sub> | Systemic embolism                        | Binary       |
| X <sub>5</sub> | White blood cell, $\times 10^9/\text{L}$ | Quantitative |

(ОШ 17,181; 95% ДИ: 1,230–239,847,  $p = 0,035$ ). Также наличие симптомных ЦНО не оказало влияния на риск инсульта в отдаленном периоде (рис. 2Б, см. 2-ю стр. обложки). Свобода от инсульта (без учета периоперационных инсультов) в течение 8 лет наблюдения в группе с симптомными ЦНО составила

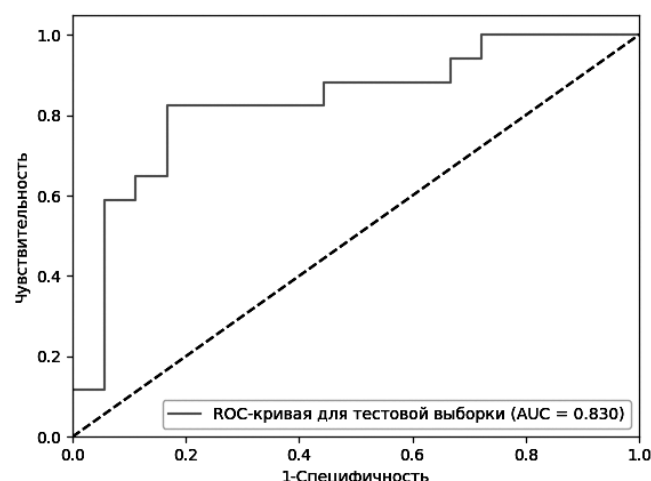


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для модели прогнозирования развития симптомных ЦНО (тестовая выборка)  
Fig. 1. Results of ROC analysis for the model for predicting the development of symptomatic CNC (test sample)

Таблица 5

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]                             |

Table 5

Metrics of forecasting quality

| № | Metric, %                 | Metric level [95% доверительный интервал] |
|---|---------------------------|-------------------------------------------|
| 1 | Accuracy                  | 82.9 [64.1; 93.7]                         |
| 2 | Sensitivity               | 83.3 [65.1; 93.9]                         |
| 3 | Specificity               | 82.4 [63.1; 93.6]                         |
| 4 | Positive predictive value | 83.3 [65.1; 93.9]                         |
| 5 | Negative predictive value | 82.4 [63.1; 93.6]                         |

84,2%, в группе без таковых осложнений — 86,7% (Log-rank test,  $p = 0,9$ ).

**Обсуждение.** В данном ретроспективном исследовании частота симптомных ЦНО у пациентов с «левосторонним» ИЭ составила 25,7%. Это соотносится с результатами крупного ( $n = 1345$ ) исследования E. García-Cabrera и соавт., в котором неврологические осложнения также наблюдались у каждого четвертого пациента [1]. Наиболее частым ЦНО был ИИ — 19,4% случаев, что также аналогично предыдущим исследованиям, сообщаящим о частоте 13–25% [1, 5]. Различия в нейроэпидемиологии ИЭ зависят от многих факторов и во многом объясняются критериями включения в исследования (любой ИЭ или только «левосторонний», все пациенты с ИЭ или прошедшие оперативное лечение и т.д.). По данным Italian Study on Endocarditis (2014), включающем 1306 пациентов с «левосторонним» ИЭ, частота ИИ составила 13% [5].

В 5,9% случаев церебральные осложнения были первым симптомом ИЭ, что диктует необходимость высокой клинической настороженности в отношении эндокардита при оказании экстренной неврологической помощи. В исследовании E. García-Cabrera и соавт. дебют ИЭ с развития ИИ наблюдался в 7% случаев [1].

Предикторами ЦНО в нашем исследовании были эмбологенные вегетации ( $> 10$  мм/мобильные/множественные), уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ , а также системные эмболии. Длина вегетаций как предиктор ЦНО продемонстрирована в ряде исследований, при этом указываются различные пороговые значения:  $> 10$  мм [6],  $\geq 13$  мм [5],  $\geq 15$  мм [7],  $\geq 30$  мм [1]. В других исследованиях, напротив, не было продемонстрировано значимой связи между длиной вегетаций и эмболическим риском, что могло быть связано с низкой частотой ее документации и/или выполнения чреспищеводной эхокардиографии [8, 9]. В нашей работе, включающей только пациентов,

прошедших кардиохирургическое лечение, данные чреспищеводного исследования были доступны во всех случаях ИЭ. Выявленная ассоциация ЦНО с системными эмболиями отражает их общую патогенетическую основу, заключающуюся в пассаже инфицированного материала в головной мозг, висцеральные органы (почки, селезенка) и периферические артерии.

Мы не выявили различий между аортальным и митральным клапаном, как предыдущие исследования [1, 6, 9]. Мы также не выявили связи между ЦНО и возбудителем ИЭ. В ряде крупных исследований сообщалось о том, что инфекция *Staphylococcus aureus* ассоциируется с развитием ЦНО, в частности с ИИ, что объясняется его высокой вирулентностью и способностью индуцировать агрегацию тромбоцитов [1, 5, 6]. При этом в исследовании Euro Heart Survey *Staphylococcus aureus* был самым частым возбудителем — он встречался у каждого третьего пациента [10]. Мы идентифицировали *Staphylococcus aureus* только в 6,8% случаев ИЭ при общей частоте положительного посева 43,2%. Учитывая, что частота ЦНО и ИИ не отличалась от результатов предыдущих крупных исследований, это свидетельствует о том, что иной микробиологический профиль эндокардита также несет высокий эмболический потенциал. Из лабораторных показателей предиктором ЦНО выступило повышение уровня лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ , что ранее не описывалось в качестве фактора риска. Данная ассоциация отражает более высокую воспалительную активность эндокардита у пациентов, перенесших ЦНО.

Ряд исследований продемонстрировал, что наличие неврологических осложнений — предиктор госпитальной и отдаленной летальности [11–13], что не соотносится с результатами нашего исследования. Это могло быть связано с тем, что пациенты, имеющие тяжелые неврологические осложнения, реже получают кардиохирургическую помощь и, соответственно, имеют худший прогноз. Так, в исследовании C. Selton-Suty и соавт., включающем пациентов с «левосторонним» ИЭ ( $n = 283$ ), симптомные церебральные эмболии повышали риск как госпитальной (ОШ 2,7), так и 1-годовой летальности (ОШ 2,5), при этом частота оказания хирургической помощи составляла в этой группе только 43% (у пациентов с асимптомной церебральной эмболией — 77%,  $p < 0,001$ ) [11]. Однако в крупном ( $n = 963$ ) исследовании E. Salaun и соавт. частота 1-годовой летальности у пациентов с ИИ и без неврологических осложнений не отличалась — 26 и 18% соответственно ( $p = 0,2$ ), при этом 3/4 пациентов в каждой группе прошли кардиохирургическое лечение [14]. Таким образом, важен не только учет ЦНО, но и оценка связи тяжести их проявлений с выполнением оперативного вмешательства, что и определяет отдаленный прогноз пациентов.

**Ограничение исследования.** Мы провели одноцентровое исследование с ретроспективным анализом данных. Отсутствие рутинной нейровизуализации не позволило оценить истинную

распространенность церебральных осложнений. Высокая частота ИЭ с неидентифицированным возбудителем, вероятно связанная с частым началом антибактериальной терапии до забора крови на посевы, не позволила детально оценить связь ЦНО с микробным профилем эндокардита. Мы не учитывали случаи без кардиохирургического лечения. Часть пациентов с ЦНО могла иметь прехирургическую летальность, связанную как с самими церебральными поражениями, так и с задержкой оперативного лечения.

**Заключение.** Неврологические осложнения имеют высокую распространенность, возникая у каждого четвертого пациента с «левосторонним» ИЭ. Самым частым подтипом ЦНО является ИИ. К предикторам ЦНО относятся характеристики вегетаций, определяющие их эмбологенность (размер > 10 мм, мобильность и множественность), уровень лейкоцитов  $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ , а также наличие системных эмболий. Влияния на прогноз (госпитальная и отдаленная летальность, инсульт в отдаленном периоде) у пациентов, прошедших кардиохирургическое лечение, выявлено не было.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с настоящим исследованием.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A et al.; Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272–84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813>
- Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H et al.; Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) (see Acknowledgment). Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1816. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001816>
- Morris NA, Matiello M, Lyons JL, Samuels MA. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. *Neurohospitalist*. 2014;4(4):213–22. <https://doi.org/10.1177/1941874414537077>
- Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(5):23. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0935-x>
- Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R et al.; Investigators of the Italian Study on Endocarditis. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 2014;14:230. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-230>
- Valenzuela I, Hunter MD, Sundheim K, Klein B, Dunn L, Sorabella R et al. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis. *Intern Med J*. 2018;48(9):1072–1080. <https://doi.org/10.1111/imj.13958>
- Das AS, McKeown M, Jordan SA, Li K, Regenhardt RW, Feske SK. Risk factors for neurological complications in left-sided infective endocarditis. *J Neurol Sci*. 2022;442:120386. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120386>
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2781–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.18.2781>
- Monteiro TS, Correia MG, Golebiovski WF, Barbosa GIF, Weksler C, Lamas CC. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):240–247. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.006>
- Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005;91(5):571–5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.032128>
- Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, Federspiel C, Le Moing V, Chirouze C et al.; AEPEI (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse). Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis: Impact on Surgical Management and Prognosis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158522>
- Pericart L, Fauchier L, Bourguignon T, Bernard L, Angoulvant D, Delahaye F et al. Long-Term Outcome and Valve Surgery for Infective Endocarditis in the Systematic Analysis of a Community Study. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):496–504. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.010>
- Моисеев ВС, Кобалава ЖД, Писарюк АС, Мильто АС, Котова ЕО, Караулова ЮЛ и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66–75 [Moiseev VS, Kobalava ZD, Pisaryuk AS, Milto AS, Kotova EO, Karaulova YL et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66–75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>
- Salaun E, Touil A, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Robinet-Borgomano E, et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(12):712–721. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.009>

Поступила 14.02.2023

Принята к печати 27.03.2023