

Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор)

Писарюк А.С.^{1,2*}, Замарашкина В.А.¹, Сафарова Н.Б.³, Поваляев Н.М.¹, Котова Е.О.¹, Бабухина Ю.И.⁴, Кольцова Е.М.^{5,6}, Кобалава Ж.Д.¹

¹ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова», Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

⁵ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва, Россия

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Более 75 лет назад началось изучение возможности применения анти тромботической терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом. С тех пор понимание патогенеза болезни и эмболических осложнений при инфекционном эндокардите привело к появлению понятия «иммунотромбоз» – механизма, который позволяет патогенам укрываться от иммунной системы, активно размножаться, приводя к увеличению вегетации в размере и ее фрагментации. Небольшие экспериментальные и клинические исследования о возможности коррекции нарушений системы гемостаза, которые выполнялись в 20 веке, имеющие хорошее патогенетическое обоснование, не показали значимых положительных результатов, которые могли бы повлиять на клиническую практику. Последние годы переосмысление проблемы коагуляции при инфекционном эндокардите возобновило интерес к системе свертывания крови как потенциальной мишени для новых лекарственных препаратов, которые еще не изучались у таких больных. В данном обзоре будут рассмотрены последние представления о роли состояния системы гемостаза в патофизиологии инфекционного эндокардита, ее влиянии на развитие эмболических осложнений, диагностика, лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, иммунотромбоз, гемостаз, эмболические события, биомаркеры системы гемостаза, профилактика эмболий, анти тромботическая терапия.

Для цитирования: Писарюк А.С., Замарашкина В.А., Сафарова Н.Б., Поваляев Н.М., Котова Е.О., Бабухина Ю.И., Кольцова Е.М., Кобалава Ж.Д. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(3):320-331. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-14.

Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review)

Pisaryuk A.S.^{1,2*}, Zamarashkina V.A.¹, Safarova N.B.³, Povalyayev N.M.¹, Kotova E.O.¹, Babukhina U.I.⁴, Koltsova E.M.^{5,6}, Kobalava Zh.D.¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Moscow City Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ A.N. Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

⁵ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

⁶ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

The issue of antithrombotic therapy in patients with infective endocarditis has been studied for over 75 years. During that time studying of pathogenesis of the disease and its embolic complications, lead to the introduction of the concept of "immunothrombosis". That mechanism allows infective agents (mostly bacteria) to be cloaked from the immune system and to multiply freely, leading to growth of vegetation, thus resulting in higher chance of fragmentation. Small-scale experimental and clinical studies on the correction of hemostatic disorders in infective endocarditis, that were performed in 20th century, didn't show any significant results, that could affect clinical practice. However, reinterpretation of available data on coagulative system will allow to have elements of hemostasis as an application point in treating infective endocarditis. The article will discuss latest insights on the role of hemostasis system in pathophysiology of infective endocarditis, its effects on the development of the embolic complications, perspectives for diagnostics and treatment.

Key words: infective endocarditis, immunothrombosis, hemostasis, embolic events, biomarkers of coagulation and fibrinolysis, prevention of embolism, antithrombotic therapy.

For citation: Pisaryuk A.S., Zamarashkina V.A., Safarova N.B., Povalyayev N.M., Kotova E.O., Babukhina U.I., Koltsova E.M., Kobalava Zh.D. Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(3):320-331. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-14.

Received/Поступила: 09.01.2022

Accepted/Принята в печать: 07.02.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
pisaryuk_as@pfur.ru

Введение

Несмотря на все достижения в области диагностики и лечения инфекционного эндокардита (ИЭ) на протяжении последних десятилетий, сохраняется неизменно высокий уровень госпитальной летальности от 17,1% до 31,3% [1-3]. По данным официальной статистики в России в 2010-2020 гг. госпитальная летальность в стационарах составила 23,11%, в г. Москва – 34,71% [4]. Значительный вклад в структуру летальности вносят частые эмболические события (ЭС) [5]. На каждом этапе болезни вовлечена система свертывания крови: при адгезии бактерий к створкам клапана и образовании вегетации, увеличении вегетации в размере, фрагментации вегетации с эмболическими событиями и деструкции створок клапана. Таким образом, нарушения в системе гемостаза являются привлекательной мишенью для антитромботических препаратов, в то же время высокий риск геморрагических осложнений ограничивает их применение. Первое исследование о добавлении к лечению пациентов с ИЭ гепарина было опубликовано в 1943 г. [6,7], с тех пор понимание роли нарушения системы гемостаза в патогенезе развития болезни и ее осложнений стало гораздо глубже, однако принципы коррекции этих нарушений продолжают вызывать все больше вопросов, несмотря на накопленные экспериментальные и клинические данные. В данной статье будут рассмотрены представления о роли состояния системы гемостаза в патофизиологии ИЭ, ее влиянии на развитие эмболических осложнений, диагностика, лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза у таких больных.

Методология

Поиск литературы проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE (Excerpta Medica) и Cochrane Central Register of Controlled Trials. В качестве поискового запроса для антитромботической терапии использовались термины “antiplatelet agents” OR “anticoagulants” OR “fibrinolytic agents” AND “endocarditis”. Дата последнего поиска – 09.01.2022 г. Препараты, включенные в поисковый запрос – антикоагулянты (UFH, LMWH, warfarin, dicumarol, dabigatran, apixaban, rivaroxaban), антиагреганты (aspirin, clopidogrel, abciximab, ticagrelor, ticlopidine, dipyridamole, pentoxifylline, tirofiban, eptifibatide, abciximab, sulfapyrazone), фибринолитики (urokinase, alteplase) использовались в экспериментальных исследованиях на животных, или назначались пациентам с этическим одобрением, или изучались в подгруппах больных, которым назначались данные препараты по другим показаниям. Из 926 исследований, полученных при запросе, для обзора была отобрана 31 работа: экспериментальные исследования на животных, серии наблюдений, ретроспективные и

проспективные когортные исследования, рандомизированные исследования, один мета-анализ с любым уровнем статистической обработки. По остальным разделам обзора выполнялись стандартные без систематизации поисковые запросы.

Патофизиологические механизмы локального нарушения гемостаза и формирования клапанных вегетаций с участием возбудителей инфекционного эндокардита

Характерной особенностью ИЭ является наличие инфицированной вегетации, формирующейся на эндокарде. При локальной активации системы гемостаза образуется тромбоцитарный микротромб, являющийся потенциальной основой для мелкой стерильной эндокардиальной вегетации. Стерильная вегетация может инфицироваться бактериями, находящимися в кровотоке, либо в свободном состоянии, либо в связанном с неактивированными тромбоцитами или антителами [8]. Крайне важны условия, способствующие образованию вегетации и вклад в этот процесс звеньев системы гемостаза (рис. 1) [8-17].

В настоящее время ИЭ рассматривается как уникальная модель тромбовоспалительного заболевания эндокарда, отражающая тесную связь между системой гемостаза и врожденным иммунитетом, которую обозначают термином «иммунотромбоз» [14]. Иммуноотромбоз представляет собой физиологический процесс активации эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, приводящий к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil Extracellular Traps – NETs), служащих для захвата и уничтожения бактерий, попавших в кровоток. Иммуноотромбоз вызывает местную активацию свертывания крови для борьбы с бактериальной инфекцией и считается одним из механизмов врожденного иммунного ответа. При этом важно, чтобы возникающая защитная реакция организма была адекватна вызвавшему ее стимулу. При инфекциях с острой формой течения этот баланс часто нарушается, вследствие этого многие из них осложняются либо кровотечением, либо тромбозом. ИЭ представляет собой пример такого дисбаланса. В случае ИЭ вместо того, чтобы сдерживать инфекцию, иммуноотромбоз непреднамеренно создает оптимальные условия для укрытия патогена от иммунной системы и позволяет некоторым бактериям расти практически беспрепятственно, приводя к септическим осложнениям и ЭС (рис. 2) [14].

Бактериемия является обязательным условием для возникновения инфекции эндокарда клапанных структур и пристеночного эндокарда сердца. Однако из всех видов микроорганизмов, попадающих в кровоток, только ограниченное число грамположительных бактерий легко колонизирует эндокард. Большинство слу-

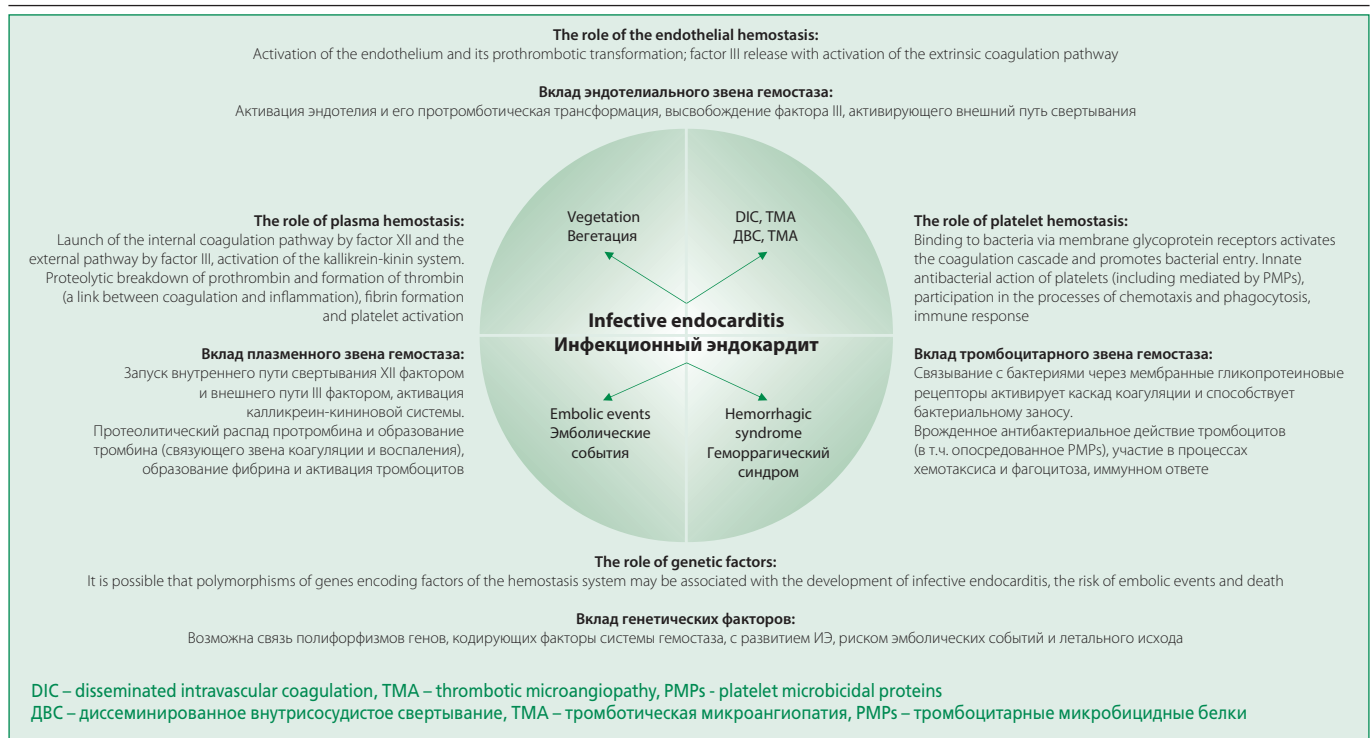


Figure 1. The role of platelets, coagulation cascade, endothelium and genetics in the process of vegetation formation and clinical manifestations of hemostasis disorders in patients with infective endocarditis

Рисунок 1. Вклад звеньев системы гемостаза в процесс формирования вегетации и клинические проявления нарушений в системе гемостаза у пациентов с ИЭ

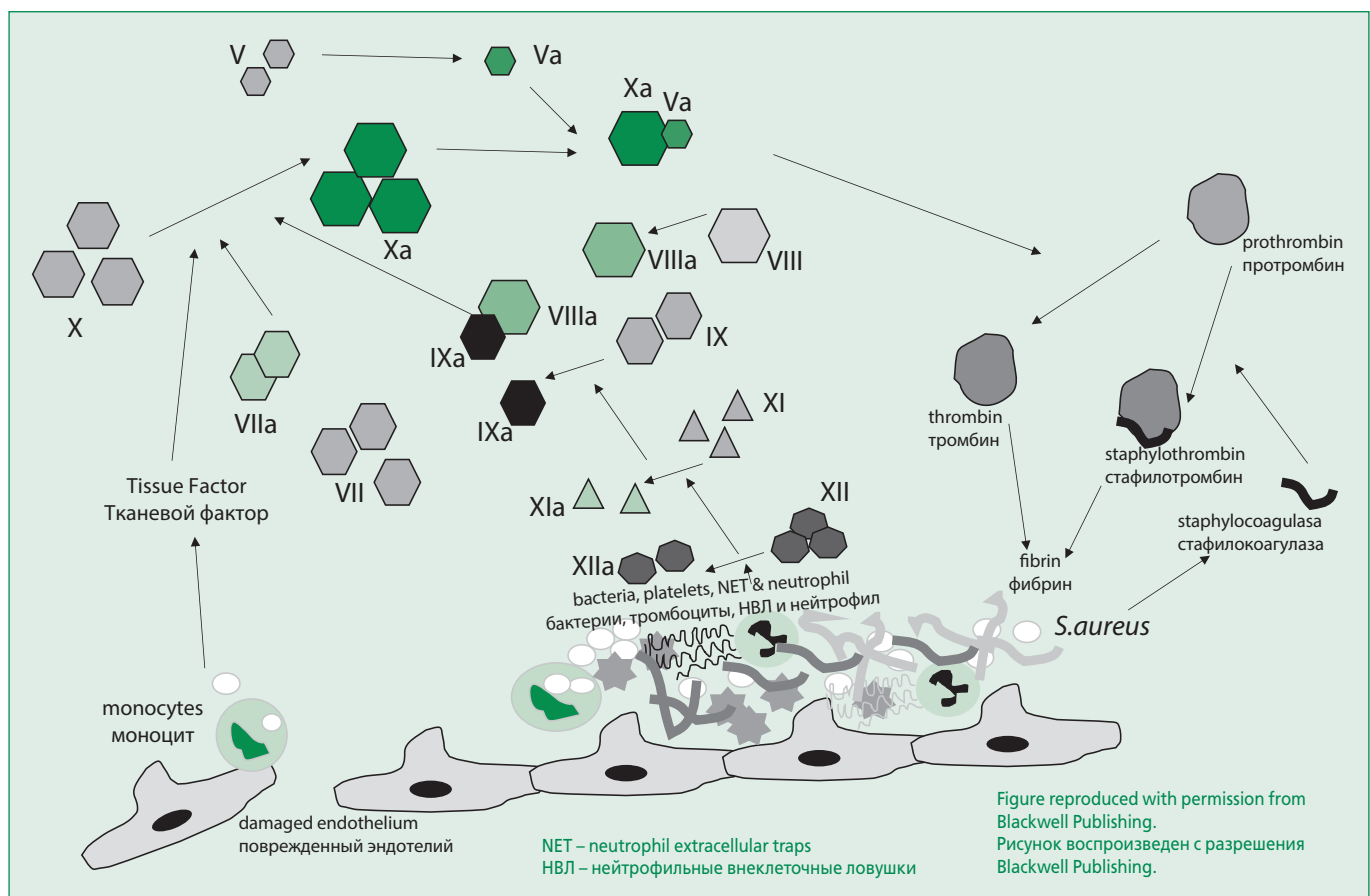


Figure 2. Pathogenesis of vegetation formation by immunothrombosis in infective endocarditis caused by *S. aureus* [14]

Рисунок 2. Патогенез образования вегетации путем имунотромбоза при ИЭ, вызванном *S. aureus* [14]

чаев ИЭ вызываются стафилококками, стрептококками, либо энтерококками. Грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* и др.) могут быть причиной сепсиса, но редко вызывают ИЭ [14]. Возбудителями ИЭ могут быть различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы [18].

У здоровых людей эндотелий сердечного клапана обладает высокой устойчивостью к инфекции, и ИЭ развивается редко. Ранее считалось, что ИЭ возникает только на поврежденных клапанах сердца (например, при ревматическом или врожденном пороке), когда возникают турбулентный ток крови, повреждающий эндотелий, а также области медленного кровотока, который увеличивает время контакта между эндотелием, бактериями и циркулирующими белками. В настоящее время ревматическая болезнь сердца стала редкой, и появились новые факторы риска ИЭ: протезирование клапанов, наличие кардиостимуляторов и внутрисердечных устройств, дегенеративные заболевания клапанов, внутривенное употребление наркотиков. Почти половина пациентов с ИЭ имеют структурно нормальные клапаны до развития заболевания, поэтому возникла новая концепция, согласно которой не только повреждение, но и воспаление эндотелия делает клапаны уязвимыми для инфекции (особенно для *Staphylococcus aureus*, инфицирование стрептококками в этом случае встречается намного реже) [14]. Однако было показано, что Cbm+/PA- штаммы *Streptococcus mutans* (патоген, вызывающий кариес) являются высоковирулентными штаммами, также приводящими к развитию ИЭ. Эти штаммы имеют значительно более высокие скорости связывания фибриногена и индуцируют повышенный уровень агрегации тромбоцитов в присутствии фибриногена [19].

В модели *Streptococcus mutans* ИЭ в организме крысы были выявлены слои NETs, соединяющих и захватывающих бактериально-тромботические агрегаты внутри вегетации и способствующие их росту. Для формирования этих нейтрофильных ловушек необходимы активированные тромбоциты и специфические IgG-адсорбирующие бактерии. Профилактическое введение ДНКазы I (эндонуклеаза, расщепляющая фосфодиэфирные связи в ДНК) внутривенно перед инфицированием уменьшало размер вегетации и количество бактерий в вегетации, а также уменьшало недостаточность аортального клапана. Введение ДНКазы I через 4 ч после заражения в эксперименте также продемонстрировало терапевтический эффект – происходило уменьшение как размера вегетации, так и числа колонизирующих бактерий. Влияние ДНКазы I, вероятнее всего, было обусловлено не бактерицидным действием на *Streptococcus mutans*, а расщеплением NETs, формирующихся под действием активированных тромбоцитов. Этим исследованием C.J. Jung и соавт.

показали, что бактерии стимулируют образование NETs, вызывая повышение количества P-селектина на тромбоцитах, действующего такие сигнальные молекулы, как киназы семейства Src, PI3K и p38 MAPK. NETs, в свою очередь, служат каркасом для дальнейшего усиления захвата бактериально-тромботических агрегатов, способствуют их формированию и росту [20].

Staphylococcus aureus является главным патогеном, вызывающим ИЭ. *Staphylococcus aureus* может адгезироваться к клапану сердца без предшествующего клапанного заболевания, но точный механизм адгезии остается неизвестным. Последние данные свидетельствуют о том, что сверхбольшие мультимеры фактора Виллебранда (UL-vWF) могут способствовать бактериальной адгезии к интактному клапанному эндокарду (*Staphylococcus aureus* связывается с доменами A1 и A3 на молекулах UL-vWF) [21]. Коагулазы *Staphylococcus aureus* непосредственно индуцируют коагуляцию, активируя протромбин. *Staphylococcus aureus* также воздействует на процесс фибринолиза, вызывая активацию плазминогена через стафилокиназу. Кроме того, *Staphylococcus aureus* экспрессирует «фактор слипания» A (Clumping factor A – ClfA), фибриноген-связывающий адгезин, который связывает бактерии с тромбоцитами и индуцирует через рецептор $\alpha IIb\beta 3$ агрегацию и активацию тромбоцитов [22].

Прямое связывание *Staphylococcus aureus* с тромбоцитами является основным фактором вирулентности в патогенезе ИЭ и имеет решающее значение для патогенетических событий, происходящих после колонизации поверхности клапана, таких как образование вегетации и септических эмболов. В исследовании P.M. Sullam и соавт. использовали инсерционный мутагенез (транспозон Tn551) родительского штамма *Staphylococcus aureus* ISP479 для создания изогенного варианта (штамм PS12), который связывал тромбоциты минимально. По сравнению с ISP479 связывание PS12 с монослоями тромбоцитов было снижено на 67,2%. Также связывание PS12 с тромбоцитами в суспензии было снижено на 71,3% по данным проточной цитометрии. Помимо различий в связывании тромбоцитов, штаммы ISP479 и PS12 были фенотипически идентичны, что было определено многочисленными исследователями *in vitro*, включая экспрессию у них двух факторов вирулентности – фибриногена и связывания фибронектина. При тестировании у животных на модели кроликов, которым был инокулирован штамм PS12, была выявлена значительно меньшая вероятность развития ИЭ, более низкая плотность микроорганизмов в вегетациях и меньшая частота возникновения абсцессов почек по сравнению с животными, которым была инокулирована родительская линия [23].

Многие исследователи пришли к выводу, что фибронектин служит рецептором, который связывает бак-

терии с различными типами клеток. Область связывания *Staphylococcus aureus* с фибронектином находится в пределах N-терминального пептида и может подвергаться разрушению плазмином. *Staphylococcus aureus* со сниженной способностью связывания фибронектина плохо адгезируется к клапанным вегетациям. Фибриноген/фибронектин-связывающие белки FnBPA и FnBPB являются основными активирующими тромбоциты факторами на поверхности *Staphylococcus aureus*, взаимодействующими с поверхностными рецепторами тромбоцитов с образованием «мостиков» [24].

Известно, что тромбоциты смягчают патогенез эндовазальных инфекций за счет местной секреции антимикробных пептидов (tPMP). Профиль чувствительности *Staphylococcus aureus* к tPMP in vitro существенно влияет на ряд кардиологических и микробиологических параметров, связанных с тяжестью заболевания и прогнозом при ИЭ [25].

Изменения параметров гемостаза изучались при бактериемии, вызванной метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* (MSSA). В исследование было включено две группы пациентов: группа 1 – пациенты с ИЭ и MSSA-бактериемией (n=21), группа 2 – пациенты с тромботическими событиями (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркты паренхиматозных органов, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии) и MSSA-бактериемией без ИЭ (n=8). Для каждой группы были подобраны контрольные группы пациентов, соответствующие по возрасту и полу [для группы 1 – пациенты без ИЭ с MSSA-бактериемией (n=21), для группы 2 – пациенты без тромботических событий с MSSA-бактериемией (n=34)]. Результаты продемонстрировали, что как у пациентов с ИЭ по сравнению с контрольной группой отмечалась повышенная активность системы гемостаза в ранние сроки (пониженный уровень антитромбина III, повышенный уровень тромбин – антитромбина, удлинение АЧТВ), так и у пациентов с тромботическими событиями по сравнению с группой контроля также в ранние сроки наблюдались изменения системы гемостаза (повышение уровня тромбина-антитромбина). Авторы пришли к выводу, что изменения системы гемостаза при MSSA-бактериемии в ранние сроки болезни могут иметь прогностическое значение для определения риска развития ИЭ и/или тромботических событий [26].

Значение определения биомаркеров системы гемостаза для диагностики и прогнозирования риска эмболических событий при инфекционном эндокардите

Учитывая ключевую роль системы гемостаза в патогенезе развития ИЭ и ЭС, измерение циркулирующих

биомаркеров коагуляции и фибринолиза может быть полезным в диагностике и стратификации риска развития ЭС с целью их профилактики, однако в настоящее время эти параметры изучены недостаточно. В табл. 1 представлены сведения об имеющихся на данный момент исследованиях роли биомаркеров системы гемостаза при ИЭ.

Профилактика и лечение эмболических событий при инфекционном эндокардите: оценка риска, место антитромботической терапии, действующие стратегии

Профилактика эмболических осложнений является сложной задачей, пациенты часто поступают в стационар уже с развившейся эмболией. Эмболии возникают в 20-40% случаев ИЭ, но их частота снижается до 9-21% после начала антибактериальной терапии [5]. Эмболии могут протекать бессимптомно примерно у 20% пациентов с ИЭ, и должны быть диагностированы с помощью методов неинвазивной визуализации (головной мозг и селезенка являются наиболее частыми органами, подверженными эмболиям при ИЭ) [32].

Риск эмболий является очень высоким и в первые 2 нед антибактериальной терапии, что связано с размером и подвижностью вегетации. В связи с этим для профилактики эмболических осложнений рассматривается раннее хирургическое вмешательство (в первые дни антибактериальной терапии), значительно снижающее риск смерти у пациентов с большими вегетациями, в сравнении с консервативной терапией. Однако необходимо учитывать риск операции, клинический статус и сопутствующие заболевания пациента. Известно, что раннее хирургическое вмешательство снижает частоту эмболии у пациентов с ИЭ высокого риска, но количественная оценка эмболического риска остается сложной задачей, важной для принятия решений о дальнейшем ведении пациента [33]. В настоящее время существует два калькулятора для клинической оценки риска развития ЭС. Факторами, ассоциированными с ЭС, являются возраст, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, предшествующая эмболия, длина вегетации и *Staphylococcus aureus*. Используя эти переменные, была разработана многомерная модель прогнозирования эмболического риска. Она продемонстрировала высокую точность с индексом С 0,72 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-0,81) и значимо более высокой кумулятивной частотой ЭС, наблюдаемых у пациентов с высоко прогнозируемым эмболическим риском ($p < 0,0001$). Между прогнозируемыми с помощью калькулятора и наблюдаемыми ЭС была выявлена сильная корреляция (калькулятор Hubert) [34]. В другой модели калькулятора (Rizzi) были включены такие переменные, как размер вегетации ≥ 13 мм и возбудитель *Staphylococcus aureus*, они вместе исполь-

Table 1. Diagnostic and prognostic value of biomarkers of coagulation in infective endocarditis
Таблица 1. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров системы гемостаза при инфекционном эндокардите

Маркер	Диагностическое значение	Прогностическое значение	Комментарий
Д-димер	Повышение концентрации в плазме крови [27]	Уровень Д-димера >425 нг/дл продемонстрировал чувствительность 77% и специфичность 62% у больных ИЭ, и был предложен для прогнозирования риска эмболии	Потенциальная роль в прогнозировании эмболий. Необходимы дополнительные исследования
PF1+2	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
TAT	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [26,28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
PAI-1	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
β-TG	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
PF4	Повышение концентрации в плазме крови у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [28]	Нет данных	Предположение о потенциальной роли в прогнозировании эмболий на основании выявленной гиперкоагуляции
Антитромбин III	Активность снижена на 4-е сут, повышена на 90 -е сут у пациентов с бактериемией, у которых развился ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [26]	Изменения активности антитромбина III на 4-е сут может прогнозировать развитие ИЭ (p<0,05)	Потенциальная роль в прогнозировании развития ИЭ у пациентов с бактериемией. Необходимы дополнительные более крупные исследования.
АЧТВ	Пролонгировано у пациентов с бактериемией, у которых развился ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [26]	Изменения АЧТВ на 4-е сут может прогнозировать развитие ИЭ (p<0,05)	Потенциальная роль в прогнозировании развития ИЭ у пациентов с бактериемией. Необходимы дополнительные более крупные исследования.
Е-селектин	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [29]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ
VCAM-1	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ по сравнению с пациентами без ИЭ [29]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике ИЭ
РФМК	Повышение концентрации в сыворотке у пациентов с ИЭ и ЭС по сравнению с пациентами с ИЭ без ЭС [30,31]	Нет данных	Потенциальная роль в диагностике эмболий при ИЭ

PF1+2 – фрагменты протромбина F1+2, TAT – комплекс тромбин-антитромбин III, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, β-TG – бета-тромбоглобулин, PF4 – тромбоцитарный фактор 4, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия-1, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, ИЭ – инфекционный эндокардит, ЭС – эмболические события

зовались для прогнозирования риска ЭС. Каждому фактору был присвоен 1 балл (общий диапазон оценки риска: минимум 0 баллов; максимум 2 балла), что привело к трехуровневой оценке: категория низкого риска, промежуточного риска и высокого риска. 30-дневная кумулятивная частота эмболии значительно варьировала в разных категориях риска: 11,8% (95% ДИ 7,2-19,2) в категории низкого риска, 24,5% (95% ДИ 20,3-37,0) в категории среднего риска, 37,7% (95% ДИ 22,1-64,9) в категории высокого риска [35]. Оба калькулятора риска ЭС пока не одобрены для рутинного применения.

Кроме инструментов прогнозирования ЭС, изучаются методы профилактики ЭС лекарственными препаратами с использованием антиагрегантов и антикоагулянтов. Экспериментальные и клинические исследования антитромботической терапии у пациентов с ИЭ представлены в табл. 2.

Хотя потенциальная польза от назначения антитромботических препаратов при ИЭ показана в экспериментальных исследованиях, имеющиеся клинические оценки противоречивы (см. табл. 2). Число пациентов в клинических исследованиях невелико по причине относительно низкой заболеваемости ИЭ, на данный момент

Table 2. Experimental and clinical studies of antithrombotic therapy in infective endocarditis
Таблица 2. Экспериментальные и клинические исследования применения антитромботической терапии при ИЭ

Исследование (год) [ссылка]	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Экспериментальные исследования			
Hook E.W. (1974) [36]	Варфарин	Экспериментальные животные: кролики	Размер вегетаций был меньше в группе экспериментальных животных, получающих варфарин, однако в этой же группе продолжительность жизни была ниже.
Levison M.E. (1977) [37]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных АСК в концентрациях, превышающих 50 мг/дл, не ослабляла развитие ИЭ. Не обнаружено различий в формировании вегетаций и восприимчивости к инфекции между кроликами, получающими АСК и контрольной группой.
Thörig L. (1977) [38]	Варфарин	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных, получавших варфарин, для индукции инфекции <i>Staphylococcus epidermidis</i> требовались более крупные бактериальные инокуляты, и степень заражения вегетаций была значительно ниже. В группе экспериментальных животных варфарин не влиял на индукцию инфекции <i>Streptococcus sanguis</i> и ее течение, однако лечение варфарином приводило к быстро прогрессирующей бактериемии.
Johnson C.E. (1982) [39]	Сульфипиразон	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных сульфипиразон уменьшал общий размер вегетаций.
Pujadas R. (1988) [40]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	Низкие дозы АСК (1-10 мг/кг/день) угнетают формирование вегетаций в группе экспериментальных животных, высокие дозы АСК (50-500 мг/кг/день) не дают эффекта
Nicolau D.P. (1993) [41]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных применение АСК значительно уменьшало размер вегетации, скорость очищения вегетации от микробов была прямо пропорциональна наблюдаемому снижению размера. Авторы сделали вывод, что влияние АСК на уменьшение плотности бактерий и размеры вегетаций является дозозависимым явлением.
Nicolau D.P. (1995) [42]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	Экспериментальные животные получали АСК в дозах 2,5, 10, 20 и 50 мг/кг ежедневно. Группы лечения 2,5 и 10 мг/кг имели статистически значимое снижение массы вегетации по сравнению с группой контроля, не получавшей АСК ($p=0,0001$). Доза 10 мг/кг также привела к значительному снижению плотности бактерий по сравнению с группой контроля ($p=0,0084$). Комбинированная терапия АСК и ванкомицином приводила к значительному уменьшению массы вегетации ($p=0,002$).
Nicolau D.P. (1998) [43]	Тиклопидин	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных тиклопидин (10 мг/кг) в комбинации с ванкомицином (50 мг/кг) снижали прогрессирование роста вегетации аортального клапана. Эффект не был связан с фармакокинетическим взаимодействием этих двух препаратов
Nicolau D.P. (1999) [44]	АСК Тиклопидин	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных назначение комбинированной терапии (АСК 10 мг/кг+тиклопидин 10 мг/кг) значительно уменьшало массу вегетации по сравнению с группой контроля. Применение препаратов в монотерапии также уменьшало размеры вегетации, но статистически значимые результаты получены не были
Kupferwasser L.I. (1999) [45]	АСК	Экспериментальные животные: кролики	В группе экспериментальных животных применение АСК уменьшало размеры вегетации и скорость роста, а также количество и тяжесть эмболических осложнений.
Veloşo T.R. (2015) [46]	АСК Тиклопидин	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных комбинация АСК и тиклопидина эффективно предотвращала развитие ИЭ, вызванного <i>Str. Gordonii</i> . В отношении ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> комбинация продемонстрировала пограничный защитный эффект.
	Абциксимаб	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных абциксимаб успешно предотвращал как ИЭ, вызванный <i>Str. gordonii</i> , так и ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i> .
	Дабигатрана этексилат	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных дабигатрана этексилат в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг эффективно предотвращал ИЭ, вызванный <i>S. aureus</i> , однако препарат оказался неэффективен в отношении ИЭ, вызванном <i>Str. gordonii</i> .
	Эптифибатид Аценокумарол	Экспериментальные животные: крысы	В группе экспериментальных животных эптифибатид и аценокумарол были неэффективны для профилактики развития экспериментального ИЭ, вызванного <i>Str. gordonii</i> или <i>S. aureus</i> .

Table 2. Experimental and clinical studies of antithrombotic therapy in infective endocarditis (continuation)
Таблица 2. Экспериментальные и клинические исследования применения антитромботической терапии при ИЭ (продолжение)

Исследование (год) [ссылка]	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Hannachi N. (2020) [47]	Тикагрелол	Исследование in vitro	Тикагрелол проявлял наиболее высокий ингибирующий эффект на активацию тромбоцитов ($p < 0,001$) и агрегацию ($p < 0,01$), индуцированную <i>Staphylococcus aureus</i>
	АСК Тикагрелол	Исследование in vitro	Комбинация АСК и тикагрелора оказывала наиболее сильное ингибирующее действие на активацию и агрегацию тромбоцитов ($P < 0,05$ и $P < 0,001$ соответственно) в случае <i>Streptococcus sanguis</i>
	Тирофибан	Исследование in vitro	Тирофибан ингибировал как активацию тромбоцитов, так и агрегацию, индуцированную <i>S. aureus</i> , но не ингибировал активацию, индуцированную <i>S. sanguinis</i> .
Клинические исследования			
Lichtman S. (1943) [6]	Гепарин	Обзор серий наблюдений и клинических случаев; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=109$)	Вылечены 6,5% пациентов
Katz L.N. (1944) [48]	Гепарин	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=4$)	Вылечены 0% пациентов Внутричерепные кровоизлияния у 50% пациентов
Loewe L. (1946) [49]	Гепарин	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=7$)	Вылечены 100% пациентов
Priest W.S. (1946) [50]	Гепарин Дикумарол	Серия наблюдений; Пациенты с подострым ИЭ нативных клапанов ($n=34$) (8 пациентов получали гепарин, 3 – дикумарол, 4 – гепарин+дикумарол, 19 – не получали антикоагулянты). Все пациенты получали пенициллин	Вылечено 65% пациентов. 2 фатальных кровотечения возникло, предположительно, вследствие использования антикоагулянтов. Использование антикоагулянтов не предотвратило 5 крупных ЭС.
Thill C.J. (1947) [51]	Дикумарол	Серия наблюдений; Пациенты с ИЭ нативных клапанов ($n=22$) (13 пациентов получали пенициллин+дикумарол; 9 пациентов пенициллин)	Вылечены 54% пациентов
Wilson W.R. (1978) [52]	Варфарин или Гепарин	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ протезированных клапанов ($n=52$) (38 пациентов с ИЭ получали адекватную антикоагулянтную терапию)	Летальность 57% против 47% у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии ЭС 71% у пациентов без адекватной антикоагулянтной терапии эмболии в головной мозг стали причиной 62,5% летальных случаев
Paschalis C. (1990) [53]	Варфарин	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ ($n=61$) (у 20 пациентов с ИЭ были протезированные клапаны, они получали варфарин)	У 30% пациентов, получающих варфарин с протезированными клапанами случились ЭС против 29% пациентов с нативными клапанами, не получающих антикоагулянты
Taha T.H. (1992) [54]	АСК	Проспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ ($n=9$) (4 пациента получали АСК в низких дозах – 75 мг/сут).	Два симптомных инфаркта мозга и один инфаркт миокарда произошли в контрольной группе (не принимали АСК). Средняя площадь вегетации уменьшилась в группе АСК по сравнению с ее увеличением в контрольной группе. Побочных эффектов или осложнений, связанных с приемом АСК, не наблюдалось.
Мильто А.С. (1997) [55]	Тиклопидин Пентоксифиллин АСК Дипиридамол Ницерголин Гепарин Свежемороженая плазма	Проспективное когортное интервенционное исследование; Пациенты с ИЭ ($n=84$)	В группе пациентов, получающих дезагреганты, показатели свертываемости крови быстрее приходили к нормокоагуляции, геморрагических осложнений в изучаемой группе не было.
Chan K.I. (2003) [56]	АСК	Рандомизированное клиническое исследование; Пациенты с ИЭ ($n=115$)	ЭС случались чаще в группе с АСК (28,3% против 20,0% ОШ 1,62, 95% ДИ 0.68-3.86, $p=0.29$). Наблюдалась тенденция к более высокой частоте кровотечений у пациентов, принимавших АСК, по сравнению с плацебо (ОШ 1,92; 95% ДИ 0,76-4,86; $p=0,075$).

Table 2. Experimental and clinical studies of antithrombotic therapy in infective endocarditis (continuation)
Таблица 2. Экспериментальные и клинические исследования применения анти тромботической терапии при ИЭ (продолжение)

Исследование (год) [ссылка]	АТТ	Популяция и дизайн исследования	Ключевые результаты
Anavekar N.S. (2007) [57]	АСК Дипиридамо л Клопидогрел Тиклопидин (монотерапия или различные комбинации препаратов)	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=600) (125 пациентов с ИЭ получали анти тромбоцитарную терапию)	ЭС случались реже в группе АТТ (12,0% против 27,8%; $p < 0,001$). Прием АТТ стал защитным фактором от наступления ЭС с СОШ 0,36 (95% ДИ 0,19-0,68; $p = 0,002$).
Chan K.L. (2008) [58]	АСК	Рандомизированное клиническое исследование; Пациенты с ИЭ (n=134) (84 пациента длительно получали АСК, 55 пациентов плацебо)	Длительное назначение АСК может быть связано с увеличением количества кровотечений (ОШ 2,35, $p = 0,065$; СОШ 2,08, $p = 0,059$), при этом нет достоверного снижения количества ЭС.
Pepin J. (2009) [59]	АСК и/или Клопидогрел	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=241) (75 получали с ИЭ получали анти тромбоцитарную терапию: 65 — АСК, 5 — АСК + клопидогрел, 5 — клопидогрел)	Длительное назначение анти тромбоцитарных препаратов до развития ИЭ связано с более низкой летальностью (СОШ 0,27; 95% ДИ 0,11-0,64). Отмечена тенденция к снижению летальности среди пациентов, начавших прием анти тромбоцитарных препаратов после госпитализации (СОШ 0,29; 95% ДИ 0,08-1,13). Влияние АСК на летальность было практически одинаковым у пациентов, получавших 325 мг в день (СОШ 0,25; 95% ДИ 0,08-0,76), и у тех, кто получал 80 мг в день (СОШ 0,23; 95% ДИ 0,07-0,70). Длительная анти тромбоцитарная терапия не снижает риск развития крупных эмболий.
Eisen D.P. (2009) [60]	АСК	Международное проспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=670) (132 пациента с ИЭ получали АСК)	При многофакторном анализе была выявлена связь АСК с уменьшением количества экстренных операций по замене клапана (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,35-0,97; $p < 0,04$). Количество ЭС в группе АСК не уменьшалось, а количество геморрагических событий в этой же группе не увеличивалось.
Snygg-Martin U. (2011) [61]	Варфарин	Проспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ нативных клапанов (n=587) (48 пациентов с ИЭ нативных клапанов получали варфарин)	Эмболии в головной мозг были значительно реже у пациентов в группе с варфарином (6% против 26%; ОШ 0,20, 95% ДИ 0,06-0,6; $p = 0,006$). Риск геморрагических осложнений при этом не увеличивался.
Habib A. (2013) [62]	АСК	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с подозрением на ИЭ ВСУ (n=392)	ИЭ подтвердился у 21% пациентов. Вегетации на клапанах или электродах встречались реже в группе АСК (15% против 26%, $p = 0,01$). Разницы в выживаемости между двумя группами не было.
Ong E. (2013) [63]	Урокиназа Альтеплаза (тромболитичес- кие препараты)	Обзор серий наблюдений и клинических случаев; Пациенты с ИЭ (n=9)	У 55% пациентов случилось внутричерепное кровоизлияние
Eisen D.P. (2015) [64]	АСК	Мета-анализ 9 обсервационных исследований пациентов с ИЭ (n=5400), из них 1230 пациентов получали АСК, в некоторых исследованиях были и другие анти тромбоцитарные препараты, но в 96% — АСК.	Было показано, что риск крупной системной эмболии значительно снижается у пациентов, которые ранее получали АСК, или начали его прием после постановки диагноза ИЭ (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,54-0,81). Была выявлена тенденция к снижению риска кровотечения у пациентов, получавших АСК (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,44 -1,14). При этом авторы заметили тенденцию к увеличению риска смерти, близкую к значимому (ОШ 1,20; 95% ДИ 0,97-1,50) и сделали вывод, что дальнейшие исследования в этой области бесперспективны.
Pathicka S.M. (2020) [65]	АСК Клопидогрел Варфарин Апиксабан Дабигатран Ривароксабан	Ретроспективное обсервационное когортное исследование; Пациенты с ИЭ (n=34) (20 пациентов с ИЭ получали АТТ)	Статистически значимых результатов в исследовании получено не было. ЭС случались чаще в группе АТТ (30% против 7,1%, $p = 0,20$). Кровотечения случались реже в группе АТТ (0% против 7,1%, $p = 0,41$). Летальность была меньше в группе АТТ (20% против 21,4%, $p > 0,99$).

АТТ – анти тромботическая терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИЭ – инфекционный эндокардит, ЭС – эмболические события, ОШ – отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 3. Guidelines for the use of antithrombotic therapy in infective endocarditis [5,18]

Таблица 3. Рекомендации по использованию антитромботической терапии при ИЭ [5,18]

Рекомендации	Класс/уровень доказательств	
	УУР УДД (МЗ РФ) [5]	ЕОК [18]
При крупном кровотечении рекомендована отмена антитромбоцитарной терапии	B 1	I B
При внутричерепном кровоизлиянии рекомендована отмена антикоагулянтной терапии	C 1	I C
При ишемическом инфаркте головного мозга без геморрагической трансформации замена пероральных антикоагулянтов (варфарина) на НМГ/НФГ на 1-2 нед должна быть выполнена под строгим контролем.	C 3	IIa C
У пациентов с внутричерепным кровоизлиянием и механическим протезом клапана терапия НМГ/НФГ должна быть возобновлена как можно скорее при мультидисциплинарном обсуждении.	C 5	IIa C
При отсутствии ишемического инфаркта головного мозга замена пероральных антикоагулянтов на НМГ/НФГ на 1-2 нед в случае ИЭ, вызванного <i>Staphylococcus aureus</i> под строгим контролем	C 4	IIa C
Тромболитическая терапия не рекомендуется у пациентов с ИЭ	C 4	III C

ИЭ – инфекционный эндокардит, ЕОК – Европейское Общество Кардиологов, МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации, НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – нефракционированный гепарин, УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств

нет достоверных данных, свидетельствующих о необходимости начинать лечение антитромботическими препаратами у пациентов с диагнозом ИЭ. Считается, что пациенты, у которых имеются другие показания к антитромботическому лечению (антиагрегантами или антикоагулянтами), например, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или протезированные клапаны сердца, могут продолжать это лечение, если не возникнут противопоказания (например, кровотечения). При этом, если ИЭ вызван *Staphylococcus aureus*, пероральные антикоагулянты, по мнению экспертов, целесообразно заменять НМГ/НФГ на 1-2 нед [66] (табл. 3). В случае развития эмболий в сосуды головного мозга (ишемический инфаркт головного мозга без геморрагической трансформации) показана замена пероральных антикоагулянтов, которые пациенты получали до наступления ИЭ, на НМГ/НФГ на 1-2 нед. Назначение антикоагулянтов de novo у пациентов с ИЭ и эмболией в головной мозг остается открытым вопросом, хотя в настоящий момент в нескольких небольших нерандомизированных исследованиях или описаниях клинических случаев негативного влияния такой терапии не отмечено [67]. Перспективным методом лечения эмболий в церебральные артерии при ИЭ может быть механическая тромбэктомия, есть ограниченные данные об эффективности и безопасности этого метода при проксимальных окклюзиях крупных артерий головного мозга [68]. Пациентам, у которых ИЭ осложнился эмболией в коронарные артерии, может быть выполнена аспирация тромба или механическая тромбэктомия, при этом в отдельных случаях может потребоваться баллонная ангиопластика и стентирование, которые сопряжены с риском развития микотических аневризм [69]. Пациенты с эмболенными инфарктом миокарда при ИЭ должны получать антитромботическую терапию только в случае стентирования [69]. Данных об эффективности антитромботической терапии при периферических эмболиях нет, в этих

случаях рекомендовано выполнять хирургическую тромбэктомия. Тромболитическая терапия абсолютно противопоказана пациентам с ИЭ.

Учитывая все накопленные на данный момент знания, планирование и проведение в будущем исследований с назначением ацетилсалициловой кислоты для профилактики эмболических событий при ИЭ не оправдано [64]. В качестве перспективных антитромботических препаратов в настоящий момент обсуждаются тикагрелор и абциксимаб. После ряда успешных экспериментальных исследований на мышах с абциксимабом [46] и открытия антибактериальных свойств тикагрелора в дополнение к его мощной антитромбоцитарной активности (описан клинический случай уменьшения выраженности бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus* [70]), тикагрелор и абциксимаб стали потенциальными антитромбоцитарными препаратами для проведения клинических исследований у пациентов с ИЭ. Абциксимаб в 2019 г. был снят с производства, другие препараты данной группы: эптифибатид не показал значимых эффектов в экспериментальных исследованиях, тирофибан не исследовался.

Однако наилучшими антиэмболическими стратегиями в настоящее время остаются ранняя диагностика, своевременная адекватная антибактериальная терапия и тщательный отбор пациентов, которым показано раннее хирургическое вмешательство [71].

Закключение

Несмотря на все достижения в понимании патогенеза ИЭ, это заболевание продолжает оставаться противоречивым, сочетая в себе противоположные механизмы нарушения системы гемостаза, что сопровождается высоким риском эмболических осложнений и неизменно высоким уровнем летальности. Вышесказанное объясняет трудности лечения ИЭ: традиционно используется антибактериальная терапия и хирургическое

лечение, за последние полвека к терапии не было добавлено ни одного нового класса лекарственных препаратов. Тесная взаимосвязь между факторами вирулентности бактерий, системой гемостаза, иммунным ответом и гемодинамикой требует дальнейшего изучения для более глубокого понимания защитных и патологических механизмов иммунотромбоза. Фармакологические вмешательства в эту сложную систему могут приводить к различным результатам: от профилактики развития ИЭ и ЭС до прогрессирования инфекции и развития крупных кровотечений, что показали немногочисленные экспериментальные и клинические исследования антитромботической терапии при ИЭ, которые с учетом малой мощности выглядят неубедительно. Большое значение в прогрессе лечения этой

болезни играет проведение большего количества фундаментальных исследований по изучению системы гемостаза, на основании которых в будущем могут быть разработаны более чувствительные шкалы риска ЭС и протоколы клинических исследований новых лекарственных препаратов.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding. This paper has been supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

References / Литература

- Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-3232. DOI:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):1-8. DOI:10.36660/abc.20180194.
- Moiseev VS, Kobalava ZD, Pisaryuk AS, 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.) [Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):62-75. DOI:10.18087/cardio.2018.12.10192.
- Russian statistical yearbook. Moscow: Rosstat; 2021 [cited 2022 Jan 09]. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovodnik_2021.pdf (In Russ.) [Российский статистический ежегодник. М.: Росстат; 2021 [цитировано 09.01.2022]. Доступно из: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegovodnik_2021.pdf].
- Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Clinical guidelines (2021) [cited 2022 Jan 09]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf (In Russ.) [Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации (2021). [цитировано 09.01.2022]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/KP_Inf_Endokardit-unlocked.pdf].
- Lichtman S. Treatment of subacute bacterial endocarditis: current results. *Ann Intern Med*. 1943;19(5):787. DOI:10.7326/0003-4819-19-5-787.
- Pisaryuk AS, Kotova EO, Karaulova YuL, Milto AS. History of the study of infective endocarditis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;(2):77-84 (In Russ.) [Писарюк А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Мильто А.С. История изучения об инфекционном эндокардите. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2018;(2):77-84].
- Durante-Mangoni E, Molero R, Iossa D. The Role of Hemostasis in Infective Endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(11):1-9. DOI:10.1007/s11908-014-0435-8.
- Banci M, Veltrop M, Bertina RM, Thompson J. Role of phagocytosis in activation of the coagulation system in *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Infect Immun*. 1996;64(12):5166-70. DOI:10.1128/iai.64.12.5166-5170.1996.
- Durante-Mangoni E, Iossa D, Molero R, et al. Prevalence and significance of two major inherited thrombophilias in infective endocarditis. *Intern Emerg Med*. 2015;10(5):587-94. DOI:10.1007/s11739-015-1214-8.
- Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, et al. Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Risk factors and prognostic importance. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(5):389-96. DOI:10.4065/mcp.2010.0705.
- Idli A, Tayyar S, Varol E, et al. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. *Med Princ Pract*. 2013;22(3):270-3. DOI:10.1159/000345393.
- Kolesnikova NV, Samoylenko ES. The role of cytokines in the pathogenesis of infective endocarditis. *Immunologiya*. 2020;41(3):262-8 (In Russ.) [Колесникова Н.В., Самойленко Е.С. Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита. *Иммунология*. 2020;41(3):2628]. DOI:10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268.
- Liesenborghs L, Meyers S, Vanassche T, Verhamme P. Coagulation: At the heart of infective endocarditis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):995-1008. DOI:10.1111/jth.14736.
- Maltseva NV, Laputenko TA, Smirnova AS, Kan SL. Polymorphism and synergism of the hemostasis system genes in pathogenesis of infective endocarditis. *Mol Meditsina (Molecular Med)*. 2019;17(4):45-51 (In Russ.) [Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Кан С.Л. Полиморфизм и синергизм генов системы гемостаза в патогенезе инфекционного эндокардита. *Молекулярная Медицина*. 2019;17(4):45-51]. DOI:10.29296/24999490-2019-04-07.
- Sy RW, Chawantapipat C, Richmond DR, Kritharides L. Thrombocytopenia and Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1824-25. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.034.
- Chapaeva NN, Bakharev YuS, Seryapin YuV, et al. The role of hemostasis genes polymorphism in the diagnosis of thromboembolic complications in nonbacterial thrombotic endocarditis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;(4):59 (In Russ.) [Чапаяева Н.Н., Бахарева Ю.С., Серяпина Ю.В., и др. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в диагностике тромбозомболических осложнений при небактериальном тромботическом эндокардите. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;(4):59]. DOI:10.1017/CBO9781107415324.004.
- Chambers ST, Murdoch DR, Morris A, et al. HACEK Infective Endocarditis: Characteristics and Outcomes from a Large, Multi-National Cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e63181. DOI:10.1371/journal.pone.0063181.
- Nomura R, Otsugu M, Naka S, et al. Contribution of the interaction of *Streptococcus mutans* serotype k strains with fibrinogen to the pathogenicity of infective endocarditis. *Infect Immun*. 2014;82(12):5223-34. DOI:10.1128/IAI.02164-14.
- Jung CJ, Yeh CY, Hsu R Bin, et al. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. *Circulation*. 2015;131(6):571-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432.
- Gragnano F, Crisci M, Bigazzi MC, et al. Von Willebrand Factor as a Novel Player in Valvular Heart Disease: From Bench to Valve Replacement. *Angiology*. 2018;69(2):103-12. DOI:10.1177/0003319717708070.
- Liesenborghs L, Verhamme P, Vanassche T. *Staphylococcus aureus*, master manipulator of the human hemostatic system. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):441-54. DOI:10.1111/jth.13928.
- Sullam PM, Bayer AS, Foss WM, Cheung AL. Diminished platelet binding to integrin GPIIb/IIIa and *Staphylococcus aureus* is associated with reduced virulence in a rabbit model of infective endocarditis. *Infect Immun*. 1996;64(12):4915-21. DOI:10.1128/iai.64.12.4915-4921.1996.
- Fitzgerald JR, Loughman A, Keane F, et al. Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* mediate activation of human platelets via fibrinogen and fibronectin bridges to integrin GPIIb/IIIa and IgG binding to the FcγRIIIa receptor. *Mol Microbiol*. 2006;59(1):212-30. DOI:10.1111/j.1365-2958.2005.04922.x.
- Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, et al. In vitro susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with reduced disease progression and complication rates in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis microbiological, histopathologic, and echocardiographic anal. *Circulation*. 2002;105(6):746-52. DOI:10.1161/hc0602.103721.
- Forsblom E, Lepäntalo A, Wartiovaara-Kautto U, et al. Changes in hemostasis parameters in nonfatal methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia complicated by endocarditis or thromboembolic events: a prospective gender-age adjusted cohort study. *APMIS*. 2019;127(7):515-28. DOI:10.1111/apm.12955.
- Demirbag R. Using the D-dimer test in infective endocarditis. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol*. 2013;41(7):595-7. DOI:10.5543/tkda.2013.09483.
- Buyukasyk NS, Ileri M, Alper A, et al. Increased Blood Coagulation and Platelet Activation in Patients with Infective Endocarditis and Embolic Events. *Clin Cardiol*. 2004;27(3):154-8. DOI:10.1002/clc.4960270312.
- Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, et al. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2016;202:564-70. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.09.028.
- Vinogradova TL, Chipigina NS, Ozeretsky KS, et al. Thromboembolic complications in subacute infective endocarditis. *Vestnik RGMU*. 2005;8(47):48-54 (In Russ.) [Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С., Озеретский К.С., и др. Тромбозомболические осложнения при подостром инфекционном эндокардите. *Вестник РГМУ*. 2005;8(47):48-54].
- Vinogradova T, Chipigina N, Ozeretsky K, Petukhov E. Thromboembolic syndrome and systemic hemostasis in subacute infective endocarditis. *Vrach*. 2005;(5):22-4 (In Russ.) [Виноградова Т., Чипигина Н., Озеретский К., Петухов Е. Тромбозомболический синдром и системный гемостаз при подостром инфекционном эндокардите. *Врач*. 2005;(5):22-4].
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92(1):124-30. DOI:10.1136/hrt.2005.063719.

33. Taranova MV, Androsova TV, Kozlovskaya LV, et al. The prognostic value of thromboembolic complications in infective endocarditis, the possibility of prevention. *Klinicheskaja Medicina*. 2018;96(2):129-36 (In Russ.) [Таранова М.В., Андросова Т.В., Козловская Л.В., и др. Прогностическое значение тромбозомболических осложнений при инфекционном эндокардите, возможности профилактики. *Клиническая Медицина*. 2018;96(2):129-36].
34. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: Construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1384-92. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.029.
35. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. 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(1):230. DOI:10.1186/1471-2334-14-230.
36. Hook EW, Sande MA. Role of the vegetation in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. *Infect Immun*. 1974;10(6):1433-8. DOI:10.1128/iai.10.6.1433-1438.1974.
37. Levison ME, Carrizosa J, Tanphaichitra D, et al. Effect of aspirin on thrombogenesis and on production of experimental aortic valvular *Streptococcus viridans* endocarditis in rabbits. *Blood*. 1977;49(4):645-50. DOI:10.1182/blood.v49.4.645.645.
38. Thorig L, Thompson J, Eulderink F. Effect of warfarin on the induction and course of experimental *Staphylococcus epidermidis* endocarditis. *Infect Immun*. 1977;17(3):504-9. DOI:10.1128/iai.17.3.504-509.1977.
39. Johnson CE, Dewar HA. Effect of sulphapyrazone on the development of experimental endocardial vegetations. *Cardiovasc Res*. 1982;16(11):657-62. DOI:10.1093/cvr/16.11.657.
40. Pujadas R, Escrivá E, Fernández F, et al. [Effect of various doses of aspirin on the development of aseptically thrombotic aortic endocarditis experimentally induced in the rabbit]. *Rev Esp Cardiol*. 1988;41(1):31-4 (In Spanish).
41. Nicolau DP, Freeman CD, Nightingale CH, et al. Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis. *Infect Immun*. 1993;61(4):1593-5. DOI:10.1128/iai.61.4.1593-1595.1993.
42. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1748-51. DOI:10.1128/AAC.39.8.1748.
43. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of adjunctive ticlopidine on the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;9(4):227-9. DOI:10.1016/S0924-8579(97)00056-3.
44. Nicolau DP, Tessier A PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11(2):159-61. DOI:10.1016/S0924-8579(98)00092-2.
45. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM et al. Acetylsalicylic Acid Reduces Vegetation Bacterial Density, Hematogenous Bacterial Dissemination, and Frequency of Embolic Events in Experimental *Staphylococcus aureus* Endocarditis Through Antiplatelet and Antibacterial Effects. *Circulation*. 1999;99(21):2791-7. DOI:10.1161/01.CIR.99.21.2791.
46. Veloso TR, Que YA, Chaouch A, et al. Prophylaxis of experimental endocarditis with antiplatelet and antithrombin agents: A role for long-term prevention of infective endocarditis in humans? *J Infect Dis*. 2015;211(1):72-9. DOI:10.1093/infdis/jiu426.
47. Hannachi N, Ogé-Ganaye E, Baudoin JP, et al. Antiplatelet Agents Have a Distinct Efficacy on Platelet Aggregation Induced by Infectious Bacteria. *Front Pharmacol*. 2020;11:863. DOI:10.3389/fphar.2020.00863.
48. Katz LN, Elek SR. Combined heparin and chemotherapy in subacute bacterial endocarditis. *J Am Med Assoc*. 1944;124(3):149-52. DOI:10.1001/jama.1944.02850030017004.
49. Loewe L, Rosenblatt P, Greene HJ. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. *JAMA*. 1944;124(3):144-9. DOI:10.1001/jama.1944.02850030012003.
50. Priest WS, Smith JM, McGee CJ. The Effect of Anticoagulants on the Penicillin Therapy and the Pathologic Lesion of Subacute Bacterial Endocarditis. *N Engl J Med*. 1946;235(20):699-706. DOI:10.1056/NEJM194611142352001.
51. Thill CJ, Meyer OO. Experiences with penicillin and dicumarol in the treatment of subacute bacterial endocarditis. *Am J Med Sci*. 1947;213(3):300-7. DOI:10.1097/00000441-194703000-00005.
52. Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57(5):1004-7. DOI:10.1161/01.CIR.57.5.1004.
53. Paschalis C, Pugsley W, John R, Harrison MJG. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30(2):87-9. DOI:10.1159/000117317.
54. Taha TH, Durrant SS, Mazeika PK, et al. Aspirin to prevent growth of vegetations and cerebral emboli in infective endocarditis. *J Intern Med*. 1992;231(5):543-6. DOI:10.1111/j.1365-2796.1992.tb00971.x.
55. Demin AA, Drobysheva VP, Mil'to A.S., et al. Infective endocarditis: antiplatelet agents in the treatment of hemostasis disorders. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 1995;(1):51-2 (In Russ.) [Демин А.А., Дробышева В.П., Мильто А.С. и др. Инфекционный эндокардит: дезагреганты в лечении нарушений гемостаза. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 1995;(1):51-2].
56. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):775-80. DOI:10.1016/S0735-1097(03)00829-5.
57. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1180-6. DOI:10.1086/513197.
58. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):85-92. DOI:10.1086/524021.
59. Pepin J, Tremblay V, Bechar D, et al. Chronic antiplatelet therapy and mortality among patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(2):193-9. DOI:10.1111/j.1469-0691.2008.02665.x.
60. Eisen DP, Corey GR, McBryde ES, et al. Reduced valve replacement surgery and complication rate in *Staphylococcus aureus* endocarditis patients receiving acetyl-salicylic acid. *J Infect*. 2009;58(5):332-8. DOI:10.1016/j.jinf.2009.03.006.
61. Snugg-Martin U, Rasmussen R V, Hassager C, et al. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(2):151-7. DOI:10.1007/s10096-010-1063-3.
62. Habib A, Irfan M, Baddour LM, et al. Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*. 2013;15(2):227-35. DOI:10.1093/europace/eus292.
63. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol*. 2013;260(5):1339-42. DOI:10.1007/s00415-012-6802-1.
64. Eisen DP, McBryde ES. An association between aspirin use in human cases of infective endocarditis and reduced systemic embolism is shown in meta-analysis of observational studies. *J Infect Dis Adv Access*. 2015;212(4):673-4. DOI:10.1093/infdis/jiv131.
65. Pathickal SM, Park TE, Sharma R. Clinical Outcomes Associated With the Use of Anticoagulant and Antiplatelet Agents in Patients Undergoing Treatment for Infective Endocarditis: A Pilot Study. *Clin Ther*. 2020;42(9):1828-38. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.07.007.
66. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
67. Preston AH, Williams S, Archer J. A review of the role of anticoagulation for patients with infective endocarditis and embolic stroke. *Clin Case Reports*. 2016;4(5):513-6. DOI:10.1002/ccr3.556.
68. Sloane KL, Raymond SB, Rabinov JD, Singhal AB. Mechanical Thrombectomy in Stroke from Infective Endocarditis: Case Report and Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(1):104501. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104501.
69. Lacey MJ, Raza S, Rehman H, et al. Coronary Embolism: A Systematic Review. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2020;21(3):367-74. DOI:10.1016/j.carrev.2019.05.012.
70. Leeten K, Jacques N, Lancellotti P, Oury C. Aspirin or Ticagrelor in *Staphylococcus aureus* Infective Endocarditis: Where Do We Stand? *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:716302. DOI:10.3389/fcell.2021.716302.
71. Vanassche T, Peetermans WE, Herregods MC, et al. Anti-thrombotic therapy in infective endocarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(9):1203-19. DOI:10.1586/erc.11.100.

About the Authors / Сведения об авторах:

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]
eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322
Замарашкина Вероника Андреевна [Veronika A. Zamarashkina]
eLibrary SPIN 4956-6744, ORCID 0000-0002-3693-8493
Сафарова Наргиз Бахтиярқызы [Nargiz B. Safarova]
eLibrary SPIN 9692-2329, ORCID 0000-0002-8016-8748
Поваляев Никита Михайлович [Nikita M. Povalyaev]
eLibrary SPIN 7336-6461, ORCID 0000-0002-0525-0434

Котова Елизавета Олеговна [Elizaveta O. Kotova]
eLibrary SPIN 6397-6480, ORCID 0000-0002-9643-5089
Бабухина Юлия Игоревна [Julia I. Babukhina]
eLibrary SPIN 2000-2010, ORCID 0000-0002-1454-467X
Кольцова Екатерина Михайловна [Ekaterina M. Koltsova]
eLibrary SPIN 1902-3431, ORCID 0000-0003-0167-6726
Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768