

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2020-12-88-52>

УДК 616.126.3-002

Сапіга В.В., Хухліна О.С.,

Смандич В.С., Мандрик О.Є.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

**Анотація.** Досліджено теоретичні основи патомеханізмів розвитку інфекційного ендокардиту, особливості перебігу захворювання на сучасному етапі. У дослідженні виведено основні групи ризику захворюваності на інфекційний ендокардит, вивчено основні преморбідні стани, що призводять до розвитку захворювання. Узагальнено та систематизовано новітні знання з питань діагностики захворювання, особливу увагу приділено мікробіологічній діагностиці з акцентуванням уваги на випадки негативних результатів посівів, також ультразвуковій діагностиці, а саме застосуванню стандартної ехокардіографії та її варіантів – трансторакальної та черезстравохідної. Також приділено немалу частку дослідження лікуванню патології. Проаналізовано основні клінічні настанови з питань антибіотикотерапії інфекційного ендокардиту, застосування комбінованих схем та особливості використання певних препаратів, в залежності від збудника. Кінцевим результатом дослідження стало виведення основних позицій алгоритму діагностики та лікування інфекційного ендокардиту.

**Ключові слова:** інфекційний ендокардит, антибіотикотерапія, ехокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, черезстравохідна ехокардіографія, бактеріологічна діагностика.

Sapiha Vita, Khukhlina Oksana,

Smandych Vitalii, Mandryk Olha

HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University»

## PECULARITIES OF CLINICAL COURSE AND PERSPECTIVES OF TREATMENT OF INFECTIVE ENDO-CARDITIS NOWADAYS

**Summary.** Infective endocarditis is nowadays one of the diseases with high morality. In this investigation we have analyzed main contemporary peculiarities of the disease. Theoretical bases of pathomechanisms of development of infective endocarditis, features of a course of a disease at the present stage were investigated. The study identified the main risk groups for infective endocarditis, studied the main premorbid conditions that lead to the development of the disease. The main risk groups for the disease are people with prosthetic valves, congenital or acquired valvular heart disease, injecting drug users and people with reduced immune protection. The latest knowledge about disease diagnostics is generalized and systematized, special attention is paid to microbiological diagnostics with emphasis on cases of negative crop results. A large proportion (up to 40%) is cases with negative results of biological research, which indicates a high prevalence of atypical microflora as pathogens of infective endocarditis. An ultrasound diagnostics, namely the use of standard echocardiography and its variants – transthoracic and transesophageal were also studied in detail in an investigation. A great part of research has also been given to the treatment of pathology. The main clinical guidelines for antibiotic therapy of infective endocarditis, the use of combined regimens and peculiarities of the use of certain drugs, depending on the pathogen were analyzed. The main groups of antibiotics used in the treatment of infective endocarditis are beta-lactams, polypeptides, rifamycins, aminoglycosides, tetracyclines. The use of combinations of antibiotics significantly improves the prospects for recovery and facilitates the clinical course of the disease. Data on the use of anticoagulants and antiplatelet drugs in the treatment of infective endocarditis have also been studied. The conclusive result of the study was the derivation of the main positions of the algorithm for the diagnostics and treatment of infective endocarditis. The data will help doctors to diagnose and treat patients more quickly and more aimed.

**Keywords:** infective endocarditis, antibiotic therapy, echocardiography, transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography, bacteriological diagnostics.

**Постановка проблеми.** Інфекційний ендокардит – захворювання клапанної системи серця, або ендотелію великих судин, що викликається бактерійними агентами. За даними Європейської асоціації кардіологів, інфекційний ендокардит є рідкісним захворюванням, яке зустрічається з частотою від 3 до 10 осіб на 100 000 населення в рік. Тим не менш, це патологія, яка характеризується високою смертністю – 15-30% внутрішньогоспітальної смертності. Найважчим у менеджменті хворих з інфекційним ендокардитом є вчасна діагностика захворювання та швидкий початок відповідної терапії. Саме важкість встановлення діагнозу внаслідок клінічно неспецифічних про-

явів захворювання і є основною причиною високої смертності від хвороби. На сучасному етапі, маючи в арсеналі велику кількість клінічних та параклінічних методів обстеження, важливо виділити алгоритм швидкого реагування при підозрі на інфекційний ендокардит.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Для вивчення інфекційного ендокардиту важливо знати причини та передумови розвитку захворювання.

В минулому найчастішою передумовою виникнення інфекційного ендокардиту була ревматична хвороба серця. Проте за останні десятиліття в розвинених країнах частота ревматичних

уражень серця знизилась до менш як 5%, тому на сьогодні це не є основною причиною розвитку інфекційного ендокардиту [1].

Іншим важливим чинником ризику є наявність протезованих клапанів або внутрішньо серцевих імплантів, таких як пейсмейкери. У нещодавніх дослідженнях за участі 2781 дорослих осіб у 25 країнах було показано, що серед пацієнтів 7% мали штучний водій ритму, а близько 20% мали імплантовані клапани [4]. Наявність вроджених вад серця є також чинником ризику розвитку інфекційного ендокардиту. Так, у тому ж дослідженні показано, що 12% осіб мали вроджені вади серця. Також вагомим чинником є наявність пролапсу мітрального клапану. Так, у країнах, що розвиваються, 7-30% випадків інфекційного ендокардиту нативного клапана мали преморбідно пролапс (в тому числі і гемодинамічно не вагомий) [5].

Також численною групою ризику розвитку інфекційного ендокардиту є інфекційні наркомани та особи із скомпрометованою імунною системою (ВІЛ-позитивні, особи, що приймають замісну гормональну та імуносупресивну терапію). Також слід зазначити, що за останні роки, особливо в розвинених країнах, в рамках розвитку антибіотикорезистентності та поширення внутрішньогоспітальної флори, на одне з лідируючих місць в структурі причин розвитку інфекційного ендокардиту є ятрогенія та нозокоміальна флора [4].

Етіологічними чинниками найчастіше є *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*. Стрептококи та стафілококи разом займають близько 80% у структурі етіологічних чинників інфекційного ендокардиту. Золотистий стафілокок є причиною понад 30% випадків інфекційного ендокардиту [4; 6].

У випадках із негативними посівами крові збудниками найчастіше є: *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, *Candida* spp., *Tropheryma whipplei* [3; 4].

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Інфекційний ендокардит хоч і є рідкісним захворюванням, але все ще становить проблему для лікарів та пацієнтів. На даний час захворювання перебігає із все більш неспецифічною клінічною картиною, що і призводить до виникнення все нових проблем у діагностиці та лікуванні і породжує необхідність більш детального вивчення питання.

**Мета статті.** Основною метою статті було систематизувати дані досліджень за 2015–2020 роки на тему інфекційного ендокардиту та пов'язаних проблем, вивести сучасний алгоритм діагностики та лікування хворих із підозрою на інфекційний ендокардит. Завданням дослідження був детальний аналіз ресурсів PubMed, Google Scholar та Cochrane Library та пошук вагомих досліджень з питань інфекційного ендокардиту.

**Виклад основного матеріалу.** Першою проблемою, з якою стикаються лікарі при виявленні інфекційного ендокардиту є неспецифічна дисоційована клінічна картина, яка не одразу дозволяє запідозрити захворювання.

Найчастіше підозру на інфекційний ендокардит виявляє довготривала лихоманка з ознобом, або затяжний субфебрилітет. При цьому також

може спостерігатись нічна пітливість та інші симптоми пов'язані із загальноінтоксикаційним процесом – втрата маси тіла, біль в суглобах, зниження апетиту, слабкість та виснаження [3; 4; 7].

Іншими симптомами є ті, що пов'язані з ураженням певної ділянки серця. Лівобічне ураження дає клініку недостатності ураженого клапана, серцевої недостатності, симптоми периферичної недостатності кровопостачання (вузлики Ослера, плями Рота, симптом Джейнвея) та судинних емболій у пацієнтів без преморбідного фону для розвитку цих станів (інсульт, ниркова недостатність, втрата зору, гострий коронарний синдром). Правобічне ураження серця дає клініку недостатності тристулкового та легеневого клапанів, пневмонії та легеневої емболії. Цікаво, що саме емболічні ускладнення є найчастішою причиною смерті при інфекційному ендокардиті [3; 4].

При підозрі на інфекційний ендокардит в першу чергу потрібно підтвердити чи спростувати діагноз. Діагностичний алгоритм пошуку включає наступні етапи.

Лабораторна діагностика є ключовим етапом у постановці діагнозу. Оскільки ендокардит є внутрішньосудинною патологією, то посіви крові відіграють важливу роль у виявленні збудника. Особливості заборів зразків крові різні в залежності від рекомендацій. Американська асоціація серця та Європейська асоціація кардіологів рекомендує проводити забір щонайменше трьох зразків крові із різних місць венепункції з як мінімум 1 годинним інтервалом між першим та останнім зразками. Британська асоціація протимікробної хіміотерапії рекомендує проводити забір двох зразків крові з інтервалом в 1 годину у осіб з підозрою на гострий ендокардит чи сепсис, та три зразки з інтервалом в 6 і більше годин при підозрі на хронічний ендокардит. Важливо проводити забір крові перед призначенням антибіотикотерапії або щонайменше через 2 дні, якщо пацієнт приймав протимікробний препарат [6].

Культивування зразків вимагає витримки у 5 днів, адже це є оптимальним для росту найбільш етіологічно вагомих організмів [6].

Негативні результати посівів культур крові складають від 2% до 40% випадків. Причинами таких варіантів є прийом антибіотиків незадовго до взяття зразків крові або наявність мікроорганізмів, що не вирощуються в стандартних умовах. У пацієнтів, що не приймали антибіотики, причиною ендокардиту з негативним посівом найчастіше є *C. burnetii* та різні види *Bartonella*, які складають від 28% до 37%. *T. Whipplei* спричиняє близько 6% випадків ендокардиту [1; 6].

У випадку негативних результатів посіву необхідно застосовувати серологічну діагностику. *C. burnetii* та види *Bartonella*, що є найчастішими факторами ендокардиту в такому випадку спричиняють підвищення титрів антитіл IgG. Тому діагностика за допомогою серології направлена на виявлення цих найпоширеніших чинників [6].

Ехокардіографія є другим по вагомості методом дослідження. Усім пацієнтам з підозрою на інфекційний ендокардит або з емболією та персистуючою гарячкою необхідно виконувати ехокардіографію (за рекомендаціями Американської асоціації серця та Європейської асоціації кардіологів) [3; 7; 8].

Основними морфологічними об'єктами, що виявляються при ультрасонографії є клапанні вегетації, які зазвичай мають розміри від 2 до 25 мм та мають різноманітну морфологію. Свіжі вегетації мають високу активність, та низьку ехо-структуру сигналу. З часом прогресування хвороби вегетації втрачають мобільність та стають більш ехо-щільними [8]. Також при ехокардіографії можна виявити ушкодження клапанів без вегетацій, навколо клапанні ускладнення (абсцеси, псевдоаневризми, фістули).

Найчастіше, за даними ехокардіографії уражається мітральний (37%) та аортальний (34%) клапани. Рідше ураження стосується тристулкового, а ще рідше – клапана легеневої артерії (менше 5%).

Слід мати на увазі, що близько 30% випадків пропускаються навіть при застосуванні ехокардіографії.

Трансторакальна ехокардіографія є додатковим, але часто визначальним методом у діагностиці інфекційного ендокардиту. Чутливість методу складає від 50% до 90%, специфічність

досягає 90%. У випадку неможливості або низької діагностичної цінності трансторакальної ехокардіографії (можливість ускладнень, наявність пейсмейкера, висока клінічна імовірність ендокардиту при негативному тесті трансторакальної ехокардіографії) застосовується черезстравохідна ехокардіографія [2].

Комп'ютерна томографія серця також є вагомою для діагностики інфекційного ендокардиту, коли ультрасонографія дає негативні показники. За рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів 2015 року наявність паравальвулярних ушкоджень є основним діагностичним критерієм КТ-сканування [2].

У 2015 році Європейська асоціація кардіологів вдосконалила та опублікувала критерії Дюка для діагностики інфекційного ендокардиту (ІЕ). Завдяки поєднанню клінічних та мікробіологічних даних це спрощує постановку діагнозу [7].

Використання модифікованих критеріїв Дюка дозволяє більш прицільно обстежувати пацієнтів з підозрою на інфекційний ендокардит.

<b>Патологічні критерії</b>
1) виявлення мікроорганізмів під час культивування або гістологічного дослідження вегетації, вегетації, яка спричинила емболію, матеріалу з абсцесу в ділянці серця
2) виявлення під час морфологічного дослідження пошкоджень, які свідчать про активний ІЕ (вегетації або абсцес в ділянці серця) та підтвердження ознак ІЕ під час гістологічного дослідження
<b>Клінічні критерії</b>
<b>Великі критерії:</b>
1) позитивні результати гемокультури: а) типові для ІЕ мікроорганізми, культивовані в 2-х окремих посівах крові – <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus gallolyticus</i> ( <i>Streptococcus bovis</i> ), група НАСЕК, <i>Staphylococcus aureus</i> або позагоспітальні штами ентерококів у разі відсутності первинного вогнища інфекції, або б) типові для ІЕ мікроорганізми у персистуючих позитивних гемокультурах – $\geq 2$ -х позитивних результатів посівів крові у зразках, забір яких здійснено з інтервалом $>12$ год, або позитивні усі 3 або більшість із $\geq 4$ -х посівів, якщо між забором першого і останнього минуло $\geq 1$ год, або в) 1 позитивний результат посіву, яким підтверджено <i>Coxiella burnetii</i> або наявність антитіл IgG до <i>Coxiella burnetii</i> у титрі $>1:800$ ;
2) результат візуалізаційних досліджень, який підтверджує ІЕ а) ехокардіографічне дослідження, яке підтверджує ІЕ – вегетації; абсцес, псевдоаневризма, внутрішньосерцева фістула; перфорація стулок клапана або клапанна аневризма; нова часткова неспроможність протезованого клапана; б) аномальна активність навколо місця імплантації штучного клапана, виявлена під час дослідження ПЕТ/ТК з $^{18}\text{F}$ -ФДГ (тільки, якщо протезований клапан імплантовано $>3$ міс. раніше) або дослідження ОФЕКТ-ТК з міченими лейкоцитами; в) однозначне паравальвулярне пошкодження при КТ серця
<b>Малі критерії:</b>
1) в анамнезі – вада серця або інше захворювання серця, яке сприяє розвитку ІЕ, або внутрішньовенне вживання наркотиків; 2) лихоманка $>38$ °C; 3) судинні прояви (зокрема симптоми, які виявлено виключно за допомогою візуалізаційних досліджень) – серйозні артеріальні емболії, септична легенева емболія, запальна аневризма, внутрішньочерепний крововилив, крововиливи у кон'юнктиву, симптом Джейнвея; 4) імунні порушення – гломерулонефрит, вузлики Ослера, плямки Рота, наявність ревматоїдного фактора; 5) мікробіологічні докази – позитивний результат гемокультури, який однак не відповідає великому критерію, або позитивний результат серологічних досліджень, типовий для активного інфікування мікроорганізмом, що спричинив ІЕ
<b>підтверджений клінічний діагноз</b> – 2 великі критерії або 1 великий критерій + 3 малі критерії, або 5 малих критеріїв
<b>можливий клінічний діагноз</b> – 1 великий критерій + 1 малий критерій або 3 малі критерії
<b>Критерії виключення:</b>
1) підтвердження іншого діагнозу або 2) регресування симптомів, на підставі яких виникла підозра на ІЕ, впродовж $\leq 4$ -х днів від призначення антибіотикотерапії, або 3) невідповідність патологічним критеріям під час аутопсії або під час дослідження матеріалу, забір якого проводився інтраопераційно впродовж $\leq 4$ -х днів від призначення антибіотикотерапії, або 4) невідповідність критеріям можливого діагнозу

Лікування інфекційного ендокардиту повинно розпочинатись якомога швидше після звернення пацієнта. Основою терапії пацієнта з інфекційним ендокардитом є застосування антибактеріальних засобів, які направлені в першу чергу на ерадикацію інфекційного агента. Тривалість антибіотикотерапії визначається станом клапана – при ураженні нативного клапана це 2-6 тижнів, при наявності протезованого клапана – не менше 6 тижнів [1].

Основним завданням підбору адекватної антибіотикотерапії є зважування ефективності препарату та його побічних ефектів. Наприклад, за рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів 2015 року, аміноглікозиди не є рекомендованими до застосування як антибіотики першої лінії при стафілококових ендокардитах внаслідок високої нефротоксичності та незначних клінічних переваг [7].

Рифампіцин також має застосовуватись тільки у випадках наявності протезованого клапана і лише з 3-5 дня ефективної антибіотикотерапії ванкоміцином, з метою запобігання формування резистентності до рифампіцину [7].

Терапія повинна бути направлена на виявлений мікроорганізм із визначеною антибіотикочутливістю та резистентністю.

При стафілококових ендокардитах потрібно враховувати штам мікроорганізму – метицилін-резистентні чи метицилін-чутливі. У випадку чутливих штамів застосовують захищені пеніциліни (амоксицилін-клавуланат), або клін-даміцин з котримоксазолом. У випадку резистентних штамів (або у випадку алергії на пеніциліни) – застосування ванкоміцину чи даптоміцину з гентаміцином (з чітким контролем функції нирок). Якщо клапан штучний – додається рифампіцин [7].

При стрептококових ураженнях використовують β-лактами – G пеніцилін, амоксицилін, цефтріаксон як монотерапія, або в комбінації з нетилміцином. При наявності в пацієнта алергії на пеніциліни використовують ванкоміцин. Якщо стрептококи мають часткову або повну резистентність – додають до пеніцилінів чи ванкоміцину гентаміцин (під контролем функції нирок) [7].

При ендокардитах, викликаних іншими мікроорганізмами, в тому числі тими, що не дали росту при бактеріологічному дослідженні використовують специфічні для них антибіотики. Якщо збудники ентерококи – ванкоміцин, апіцилін, амоксицилін, в тому числі захищені, при полірезистентності – даптоміцин, лінезолід, хінупристин з дальфопристином. При виявленні *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Tropheryma whipplei* застосовують доксициклін.

При виявленні мікоплазми чи легіонери – левофлоксацин. При грибковому ураженні, в тому числі *Candida albicans* – застосовують амфотерицин В, вориконазол [7].

Застосування антикоагулянтів та антиагрегантів при інфекційному ендокардиті є спірним питанням. Деякі дослідження стверджують про можливе зниження ризиків емболій при застосуванні антитромбоцитарних засобів з першого дня лікування, проте ці дані є недостовірними. Тому застосування антиагрегантів потрібно починати лише при наявності конкретних показів [7].

**Висновки і пропозиції.** Отже, інфекційний ендокардит є на сьогодні дуже важливою нозологією у вивченні. Захворювання все ще залишається таким, що має високу смертність.

Основною причиною смертності від інфекційного ендокардиту є ускладнення, які виникають внаслідок пізньої діагностики та несвоечасно початого лікування.

Складність у діагностиці захворювання полягає у його неспецифічних проявах, розмитій клінічній картині та труднощах пара клінічного обстеження. Наявність збудників, які не виявляються при посівах, неточність ехокардіографії може затримати процес діагностики захворювання.

Застосування допоміжних технологій – трансоракальної та черезстраховідної ехокардіографії, комп'ютерної томографії може стати ключовим у постановці діагнозу.

Лікування захворювання повинно бути орієнтованим на етіологічний чинник, проте в той же час зважувати ризики застосування певних препаратів. Тривале та комбіноване лікування є основою успішного видужання пацієнта з інфекційним ендокардитом. Важливо враховувати стан ураженого клапана, адже ендокардит протезованого клапана має більш несприятливий перебіг тому потребує більш тривалого та агресивного лікування.

Основними джерелами інформації для створення діагностично-лікувального алгоритму для сучасного лікаря повинні стати новітні рекомендації та настанови провідних асоціацій лікарів та вчених Європи та Сполучених Штатів Америки.

Важливо орієнтуватись на дані досліджень та рекомендації кількох авторитетних авторів, використовувати у діагностиці та лікуванні напрацювання різних країн та вчених. Синтез інформації в цілісний алгоритм дозволить більш чітко та детально оцінювати кожний підозрілий на інфекційний ендокардит випадок.

У лікуванні інфекційного ендокардиту лікар повинен критично оцінювати всі етапи та підходи для лікування, оцінювати ризики та можливості, адже тільки тоді лікування стане ефективним та безпечним.

## Список літератури:

1. Thomas L. Holland, Larry M. Baddour, Arnold S. Bayer, Bruno Hoen, Jose M. Miro & Vance G. Fowler Jr. Infective endocarditis. Nature Reviews Disease Primers volume 2, Article number: 16059 (2016). DOI: 10.1038/nrdp.2016.59
2. Thomas J. Cahill, Larry M. Baddour MD, Gilbert Habib MD, Bruno Hoen MD, PhD, Erwan Salaun MD, Gosta B. Pettersson MD, PhD, Hans Joachim Schäfers MD, Bernard D. Prendergast DM. Challenges in Infective Endocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2017 Jan 24;69(3):325-344. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
3. Larry M. Baddour, Walter R. Wilson, Arnold S. Bayer, Vance G. Fowler Jr, Imad M. Tleyjeh, Michael J. Rybak, Bruno Barsic, Peter B. Lockhart, Michael H. Gewitz, Matthew E. Levison. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation. 2015 Oct 13;132(15):1435-86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296

4. David R. Murdoch, G. Ralph Corey, Bruno Hoen, José M. Miró, Vance G. Fowler Jr., Arnold S. Bayer, Adolf W. Karchmer, Lars Olaison, Paul A. Pappas, Philippe Moreillon, Stephen T. Chambers, Vivian H. Chu, Vicenç Falcó, David J. Holland, Philip Jones, John L. Klein, Nigel J. Raymond, Kerry M. Read, Marie Françoise Tripodi, Riccardo Utili, Andrew Wang, Christopher W. Woods, Christopher H. Cabell. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009 Mar 9;169(5):463-73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
5. Gaetano Thiene, Cristina Basso. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol Sep-Oct 2006;15(5):256-263*. DOI: 10.1016/j.carpath.2006.05.009
6. Rachael M. Liesman, Bobbi S. Pritt, Joseph J. Maleszewski, Robin Patel. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2017 Sep;55(9):2599-2608. DOI: 10.1128/JCM.00635-17
7. Gilbert Habib, Patrizio Lancellotti, Manuel J. Antunes, Maria Grazia Bongiorno, Jean-Paul Casalta, Francesco Del Zotti, Raluca Dulgheru, Gebrine El Khoury, Paola Anna Erba, Bernard Iung, Jose M. Miro, Barbara J. Mulder, Edyta Plonska-Gosciniak, Susanna Price, Jolien Roos-Hesselink, Ulrika Snygg-Martin, Franck Thuny, Pilar Tornos Mas, Isidre Vilacosta, Jose Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
8. Xin-Chun Yuan, Ming Liu, Jia Hu, Xi Zeng, Ai-Yun Zhou, Li Chen. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(38):e17141. DOI: 10.1097/MD.00000000000017141

## References:

1. Thomas L. Holland, Larry M. Baddour, Arnold S. Bayer, Bruno Hoen, Jose M. Miro & Vance G. Fowler Jr. Infective endocarditis. *Nature Reviews Disease Primers* volume 2, Article number: 16059 (2016). DOI: 10.1038/nrdp.2016.59
2. Thomas J. Cahill, Larry M. Baddour MD, Gilbert Habib MD, Bruno Hoen MD, PhD, Erwan Salaun MD, Gosta B. Pettersson MD, PhD, Hans Joachim Schäfers MD, Bernard D. Prendergast DM. Challenges in Infective Endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Jan 24;69(3):325-344. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
3. Larry M. Baddour, Walter R. Wilson, Arnold S. Bayer, Vance G. Fowler Jr., Imad M. Tleyjeh, Michael J. Rybak, Bruno Barsic, Peter B. Lockhart, Michael H. Gewitz, Matthew E. Levison. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation.* 2015 Oct 13;132(15):1435-86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
4. David R. Murdoch, G. Ralph Corey, Bruno Hoen, José M. Miró, Vance G. Fowler Jr., Arnold S. Bayer, Adolf W. Karchmer, Lars Olaison, Paul A. Pappas, Philippe Moreillon, Stephen T. Chambers, Vivian H. Chu, Vicenç Falcó, David J. Holland, Philip Jones, John L. Klein, Nigel J. Raymond, Kerry M. Read, Marie Françoise Tripodi, Riccardo Utili, Andrew Wang, Christopher W. Woods, Christopher H. Cabell. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009 Mar 9;169(5):463-73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
5. Gaetano Thiene, Cristina Basso. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol Sep-Oct 2006;15(5):256-263*. DOI: 10.1016/j.carpath.2006.05.009
6. Rachael M. Liesman, Bobbi S. Pritt, Joseph J. Maleszewski, Robin Patel. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2017 Sep;55(9):2599-2608. DOI: 10.1128/JCM.00635-17
7. Gilbert Habib, Patrizio Lancellotti, Manuel J. Antunes, Maria Grazia Bongiorno, Jean-Paul Casalta, Francesco Del Zotti, Raluca Dulgheru, Gebrine El Khoury, Paola Anna Erba, Bernard Iung, Jose M. Miro, Barbara J. Mulder, Edyta Plonska-Gosciniak, Susanna Price, Jolien Roos-Hesselink, Ulrika Snygg-Martin, Franck Thuny, Pilar Tornos Mas, Isidre Vilacosta, Jose Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
8. Xin-Chun Yuan, Ming Liu, Jia Hu, Xi Zeng, Ai-Yun Zhou, Li Chen. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(38):e17141. DOI: 10.1097/MD.00000000000017141