

doi: 10.3897/bgcardio.28.e90366

ИНФЕКЦИОЗЕН ЕНДОКАРДИТ – СЪВРЕМЕНЕН ПРОФИЛ

Б. Добрева-Яцева¹, Ф. Николов¹, Р. Райчева², М. Токмакова¹

¹Секция кардиология, Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Пловдив, Кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив,

²Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив”

INFECTIOUS ENDOCARDITIS – CURRENT PROFILE

B. Dobрева- Yatseva¹, F. Nikolov¹, R. Raycheva², M. Tokmakova¹

¹Section of Cardiology, 1st Department of Internal Diseases, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Clinic of Cardiology, UMBAL “Sv. Georgi”

²Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health Medical University of Plovdiv

Резюме.

Инфекциозният ендокардит (ИЕ) е заболяване на ендокарда на сърцето и на големите съдове, като инфекцията засяга сърдечните клапи (нативни или протезни) и подклапните структури, а през последните няколко десетилетия и налични вътресърдечни постоянни устройства или катетри. Това е животозастрашаваща болест, с широко разпространение по целия свят. ИЕ е описан за първи път преди 350 г., но не спира да бъде огромно предизвикателство за лекарите по няколко причини. Първо – ИЕ е видоизменяща се болест. В наши дни профилът на пациентите с ИЕ е значително променен по отношение възраст, предразполагащи фактори, микробиологичен причинител, клинична картина, усложнения, терапевтичен подход. Второ – въпреки съвременните образни и микробиологични методи диагностиката често среща сериозни затруднения и забавяне. Трето – подобрението в медикаментозното и хирургичното лечение през последните десетилетия не променя нивата на смъртност и тежки усложнения. Познаването на съвременния профил на пациентите с ИЕ, помага за навременната и точна диагноза, която е ключова за започване на адекватно лечение. Ранната идентификация на високорисковите пациенти е важна за терапевтичния подход, особено при вземане на решение за оперативно лечение. Това е свързано с намаляване на вътреболничната смъртност и подобряване на далечната прогноза на пациентите..

Ключови думи:

инфекциозен ендокардит, диагноза, лечение

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Бистра Добрева-Яцева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Георги“, „Пещерско шосе“ № 66, 4002 Пловдив, e-mail: bistra0806@yahoo.com

Abstract.

Infective endocarditis (IE) is a disease of the endocardium of the heart and the endocardium of the great vessels, with infection affecting heart valves (native or prosthetic) and subvalvular structures and, in the last few decades, indwelling intracardiac devices or catheters. It is a life-threatening disease with a wide distribution worldwide. IE was first described 350 years ago, but it continues to be a huge challenge for doctors for several reasons. First – IE is a changing disease. Nowadays, the profile of patients with IE has significantly changed in terms of age, predisposing factors, microbiological causative agent, clinical picture, complications, therapeutic approach. Second, despite modern imaging and microbiological methods, diagnostics often encounter serious difficulties and delays. Third, the improvement in medical and surgical treatment in recent decades has not changed the rates of mortality and severe complications. Knowing the current profile of patients with IE helps in timely and accurate diagnosis, which is key to starting adequate treatment. Early identification of high-risk patients is important for the therapeutic approach, especially when deciding on operative treatment. This is associated with a reduction in in-hospital mortality and an improvement in the long-term prognosis of patients.

Key words:

infective endocarditis, diagnosis, treatment

Address

for correspondence:

Bistra Dobрева-Yatseva, MD, Clinic of Cardiology, 12th floor, UMBAL “Sv. Georgi”, 66 Peshtersko Shosse Blvd. BG – 4002 Plovdiv, e-mail: bistra0806@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

За пръв път заболяването е описано в средата на XVI век от Лазар Ривере [1], но истински тласък в разбирането и изследването на тази болест дава сър Уилям Ослер. В лекция в Кралския лекарски колеж в Лондон през 1885 г. той нарича заболяването „малигнен ендокардит“ и дава началото на систематични изследвания. Още тогава той отбелязва, че има малко заболявания, за които съществуват толкова трудности при диагностицирането им, какъвто е малигненият ендокардит, и че част от тези трудности са на практика непреодолими.

И до днес въпреки напредъка в превенцията, диагностиката, медикаментозното и хирургичното лечение ИЕ остава животозастрашаващо заболяване с висока болестност и смъртност до – 30% [2].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

ИЕ е сравнително рядка болест с годишна заболеваемост 4-13/100 000 души [3]. За сравнение случаите на остър перикардит са 28/100 000, остър миокардит – 22/100 000, остър миокарден инфаркт-218/100 000 за година [4].

Заболеваемостта зависи от географското положение, социално-икономическото състояние на страната и вида проучване. Проучването Global Burden of Disease (GBD) Study от 2019 г. включва данни от 204 страни и региони, за периода 1990 до 2019 г. и обхваща 1 090 527 случая на ИЕ, от които 66 322 смъртни [5]. Глобално случаите на ИЕ нарастват от 9,91 на 13,8 /100 000 през последните 30 г. Това увеличение е най-голямо за средно и високо развитите страни през целия период от 1990 до 2019 г. – 11.4/11.1/100 000. Най-малко случаи са регистрирани в слабо развитите страни – 7.39/100 000. Според GBD, Тропична Латинска Америка, Южна Латинска Америка и Карибите са сред регионите с най-голямо увеличение – от 18.72 на 24.25/100 000 души годишно. В контраст, регионите с най-ниска заболеваемост са Централна Азия, Източна и Централна Африка – от 6.35 на 6.89/100 000 годишно. Разликите в заболеваемостта в различните региони е до 7 пъти, като най-висока е в Сейнт Лучия 35.83/100 000. Още 9 страни са с превишаване над 25/100 000 случая годишно – Гренада, Барбадос, Вирджинските острови, Коста Рика, Монако, Бермудите, Бахамите, Уругвай и Ямайка. Случаи под 6,5/100 000 са регистрирани в десет страни, включвайки Киргистан, Азербайджан, Туркменистан и др.

По-високата заболеваемост в средно и високо развитите икономически страни през последните 3 декади се свързва със следните фактори – намаляване на ревматичните сърдечни пороци, увеличаване

INTRODUCTION

The disease was first described in the middle of the 16th century by Lazarus Rivere [1], but Sir William Osler gave a real impetus to the understanding and research of this disease. In a lecture at the Royal College of Physicians in London in 1885, he called the disease "malignant endocarditis" and initiated systematic research. Even then he noted that there are few diseases for which there are so many difficulties in diagnosing them as malignant endocarditis, and that some of these difficulties are practically insurmountable.

To this day, despite advances in prevention, diagnosis, drug and surgical treatment, IE remains a life-threatening disease with high morbidity and mortality, up to 30% [2].

EPIDEMIOLOGY

IE is a relatively rare disease, with an annual incidence of 4-13/100,000 people [3]. For comparison, the cases of acute pericarditis are 28/100,000, acute myocarditis – 22/100,000, acute myocardial infarction – 218/100,000 per year [4].

The incidence depends on the geographical location, the socio-economic status of the country and the type of study. The 2019 Global Burden of Disease (GBD) Study included data from 204 countries and regions for the period 1990 to 2019 and covered 1,090,527 cases of IE, of which 66,322 were fatal. Globally, the incidence of IE has increased from 9.91 to 13.8/100,000 over the past 30 years. This increase was greatest for middle and high developed countries over the entire period from 1990 to 2019 – 11.4/11.1/100,000. The most – few cases are registered in underdeveloped countries – 7.39/100,000. According to the GBD, Tropical Latin America, South Latin America and the Caribbean are among the regions with the largest increase - from 18.72 to 24.25 /100,000 people per year. In contrast, the regions with the lowest incidence are Central Asia, East and Central Africa – from 6.35 to 6.89/100,000 per year. The difference in incidence in different regions is up to 7 times, the highest being in St. Lucia 35.83/100,000. Another 9 countries have an excess of more than 25/100,000 cases per year – Grenada, Barbados, Virgin Islands, Costa Rica, Monaco, Bermuda, Bahamas, Uruguay and Jamaica. Cases below 6.5/100,000 have been reported in ten countries, including Kyrgyzstan, Azerbaijan, Turkmenistan, etc.

The higher morbidity in the medium and highly developed economic countries during the last 3 decades is associated with the following factors - decrease in rheumatic heart diseases, increase in degenerative

на дегенеративните сърдечни пороци, застаряване на населението, повишена коморбидност, нарастване на протезния ИЕ, дивайс-асоциирания ИЕ, хемодиализа, интравенозни катетри, имunosупресирани пациенти, онкологично болни, диабетици и интравенозни наркомани [6, 7]. Ниската заболяемост в някои икономически слабо развити страни се свързва с диагностични затруднения и необходимостта от интердисциплинарна колаборация.

На фиг. 1 са представени случаите на ИЕ годишно за България за периода 2016- 2021 г. (по данни на НЗОК).



Фиг. 1. Общ брой пациенти с ИЕ в България по години – 2016-2021, по данни от НЗОК

Fig. 1. Total number of patients with IE in Bulgaria by years – 2016-2021, according to data from the NHS

Данните за Кардиологична клиника на УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, за периода 2006-2016 г. са 119 болни и за периода 2016-2022 г. са 151 болни.

ПРОФИЛАКТИКА

Логичен е въпросът дали наблюдаваната тенденция на увеличаване на заболяемостта не е последица от промяната в препоръките за антибиотичната профилактика на ИЕ в световен мащаб. Тези препоръки бяха подложени на ревизия поради нарастващата употреба на антибиотици (АБ), нарастващата АБ резистентност на микроорганизмите, променения микробиологичен профил с увеличаване на стафилококите и намаляване на стрептококите като причинители. Ограничаването на показанията за антибиотична профилактика започва през 2002 г., вследствие на промените в патофизиологичните схващания и направените анализи риск–полза. Сега има значителни доказателства, че преходната бактериемия е често срещана при нормални ежедневни дейности, включително миене на зъби, почистване с конец и дъвчене на храна и ефикасността на антимикробната профилактика е неизвестна [8]. Следователно рискът от ИЕ вероятно е свързан по-скоро

heart diseases, aging of the population, increased comorbidity, increase in prosthetic IE, device-associated IE, hemodialysis, intravenous catheters, immunosuppressed patients, cancer patients, diabetics and intravenous drug addicts [6, 7]. The low incidence in some economically underdeveloped countries is associated with diagnostic difficulties and the need for interdisciplinary collaboration.

On Fig. 1 we presents the cases of IE per year for Bulgaria for the period 2016-2021 (according to data from the National Health Service – NHS)

The data for UMBAL “St. Georgi” – Plovdiv for the period 2006-2016 are 119 patients and for the period 2016-2022 are 151 patients.

PREVENTION

It is logical to ask whether this trend of increasing morbidity is not a consequence of the change in recommendations for the antibiotic prophylaxis of IE worldwide. These recommendations have undergone revision due to the increasing use of antibiotics (AB), the increasing AB resistance of microorganisms, the changed microbiological profile with an increase in staphylococci and a decrease in streptococci as causative agents. Limitation of indications for antibiotic prophylaxis began in 2002, following changes in pathophysiological perceptions and the risk-benefit analyzes performed. There is now considerable evidence that transient bacteremia is common during normal daily activities, including brushing, flossing, and chewing food, and the efficacy of antimicrobial prophylaxis is unknown [8]. Therefore, the risk of IE is likely to be more with cumulative low-grade bacteremia.

с кумулативната нискостепенна бактериемия в ежедневиия живот, отколкото със спорадичната високо-степенна бактериемия след дентални процедури.

Ръководствата на ESC от 2009 и 2015 г. препоръчват стоматологична профилактика само за пациентите с най-висок риск от развитие на ИЕ [9]. Това са: пациенти с клапна протеза или протезен материал, използван за клапна реконструкция (отнася се и за транскатетърно имплантирани протези и хомографтове); пациенти с предшестваш ИЕ; пациенти с некоригирани цианотични вродени сърдечни болести и лица, с цианотични вродени сърдечни болести, които имат постоперативни палиативни шънтове, кондюити или други протези. Препоръките на АНА/АСС от 2007 г. са идентични.

Michael L. Williams [10] публикува през 2021 г. систематичен обзор на ефекта от тези промени в препоръките върху глобалната честота на ИЕ. Включени са 16 проучвания, отчитащи над 1,3 млн. случаи на ИЕ. Като цяло честотата на ИЕ след актуализациите на насоките се е увеличила в световен мащаб. Тенденциите за предписване на АБ са намалели както при пациенти с умерен, така и при високорискови пациенти след актуализацията на препоръките. Ограничаването на АБ профилактика само до високорискови пациенти не е довело до увеличаване на честотата на стрептококовия ИЕ в популациите на Северна Америка. Подобни са данните от Обединеното кралство за периода 2000–2010 г., които не показват повишаване на честотата на стрептококовия ИЕ [11]. Доказателството за въздействието на ограничаването на АБ профилактика върху честотата на ИЕ все още не е ясно за другите популации. Необходими са бъдещи популационни проучвания с коригирана честота на ИЕ, честота на предписване на АБ профилактика и идентификацията на точния патоген за по-нататъшно очертаване на констатациите в останалите региони.

ДЕМОГРАФСКИ ПОКАЗАТЕЛИ

Мъжете са по-често засегнати – до 2/3 от случаите, като това не се променя през годините. Средната възраст на пациентите с ИЕ се е увеличила значително през последните няколко десетилетия. Например пациентите с ИЕ, които се явяват в болницата Johns Hopkins, през 1926 г. са под 30 години [12]. За разлика от тях повече от половината от съвременните пациенти с ИЕ са над 50 години. В проучването EURO-ENDO средната възраст е 59 г., като 46% от тях са над 65 г. [13]. Подобни са актуалните данни и от други икономически развити страни: Франция – 69 г. [14], Япония – 69,1 г. [15], Канада – 56 г. [16], Испания – 61,8 г. [17], Португалия – 68,3 г. [18], Южна Корея – 56 г. [19]. За нашия център средната възраст

в daily life than with sporadic high-grade bacteremia after dental procedures.

The 2009 and 2015 ESC guidelines recommend dental prophylaxis only for patients at highest risk of developing IE [9]. These are: patients with a prosthetic valve or prosthetic material used for valve reconstruction; (this also applies to transcatheter implanted prostheses and homografts); patients with previous IE; patients with uncorrected cyanotic congenital heart disease and those with cyanotic congenital heart disease who have postoperative palliative shunts, conduits or other prostheses. The 2007 ANA/ACC recommendations are identical.

Michael L. Williams [10] published in 2021 a systematic review of the effect of these guideline changes on the global incidence of IE. Sixteen studies reporting over 1.3 million cases of IE were included. Overall, the incidence of IE has increased worldwide since guideline updates. AB prescribing trends have decreased in both moderate- and high-risk patients since the guideline update. Limiting AB prophylaxis to only high-risk patients has not resulted in an increase in the incidence of streptococcal IE in North American populations. Similar were the results from the United Kingdom for the period 2000–2010, which showed no increase in the incidence of streptococcal IE [11]. The evidence for the impact of limiting AB prophylaxis on the incidence of IE is not yet clear for other populations. Future population-based studies with adjusted incidence of IE, frequency of prescribing AB prophylaxis and identification of the exact pathogen are needed to further delineate the findings in other regions.

ДЕМОГРАФИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Men are more often affected, up to 2/3 of the cases, and this does not change over the years. The average age of patients with IE has increased significantly over the past few decades. For example, patients with IE presenting to the Johns Hopkins Hospital in 1926 were under 30 years of age [12]. In contrast, more than half of modern IE patients are over 50 years of age. In the EURO-ENDO study, the average age was 59 years, with 46% of them over 65 years old [13]. Current data from other economically developed countries are similar: France – 69 years [14], Japan – 69.1 years [15], Canada – 56 years [16], Spain – 61.8 years [17], Portugal – 68.3 years [18], South Korea – 56 years [19].

е 67 г. и 65% са мъже. Множество фактори са допринесли за това променящо се възрастово разпределение в страните с висок жизнен стандарт. Първо, предразполагащите сърдечни рискови фактори в много от тези страни се изместиха от ревматични клапни болести, които се наблюдават предимно при млади пациенти, към дегенеративно клапно заболяване, което се среща главно при възрастните хора. Възрастта остава по-ниска в икономически по-слабо развитите страни, където доминиращите предразполагащи фактори остават ревматични и вродени сърдечни пороци, както и увеличението на i.v. наркомания. Илюстрация на това е проучване в Индия за 11-годишен период, в което средната възраст на пациентите е 34,1 г. с предразполагащите фактори: ревматичен сърдечен порок – 20%, и интравенозна наркомания – 30% [20]. Подобни са данните и от Иран – 39,7 г. [21], Виетнам – 37,6 г. [22], Пакистан – 46,9 г. [23]. Второ, възрастта на населението се е увеличила стабилно. Трето, сравнително новият вид ИЕ, свързан със здравеопазването, който засяга непропорционално по-възрастните хора, се появи вторично след въвеждането на нови терапевтични модалности като интраваскуларни катетри, линии за хипералиментация, сърдечни устройства и диализни шънтове.

Класификация

Имайки предвид тези нови тенденции, класификациите от миналото, базирани на тежестта на презентацията и скоростта на прогресията на заболяването – остра и подостра/хронична, вече са остарели. Вместо това инфекциозният ендокардит се класифицира спрямо наличието или отсъствието на интракардиално чуждо тяло, както и според начина на инфектиране. Тази класификация на инфекциозния ендокардит е свързана със спецификите на всяка група, които оказват влияние върху диагностичните и лечебните подходи, предприемащи се при конкретния пациент (табл. 1).

Рискови фактори

Почти всеки вид структурно сърдечно заболяване може да е предразполагащ фактор за ИЕ, както и някои извънсърдечни състояния. Наблюдава се промяна в разпределението и значението им, също така дефиниране на нови фактори както съобразно историческия ход на болестта, така и спрямо социално-икономическото състояние на страните и тяхното географско разположение.

1. Ревматичен сърдечен порок (РСП). Това е най-честата основна лезия в миналото, а най-често е засегната митралната клапа [24]. В развити-

For ours center the mean age is 67 years and 65% were male. Many factors have contributed to this changing age distribution in high-living countries. First, the predisposing cardiac risk factors in many of these countries have shifted from rheumatic valvular disease, which occurs predominantly in young patients, to degenerative valvular disease, which occurs mainly in the elderly. Age remains lower in economically less developed countries, where the dominant predisposing factors remain rheumatic and congenital heart disease, as well as the increase in i.v. drug addiction. An illustration of this is a study in India over an 11-year period, where the mean age of patients was 34.1 years with the predisposing factors – rheumatic heart disease – 20% and i.v. drug addiction – 30% [20]. Similar are the data from Iran – 39.7 years [21], Vietnam – 37.6 years [22], Pakistan – 46.9 years [23]. Second, the age of the population has increased steadily. Third, the relatively new type of healthcare-associated IE, which disproportionately affects older adults, has emerged secondary to the introduction of new therapeutic modalities such as intravascular catheters, hyperalimentation lines, cardiac devices, and dialysis shunts.

CLASSIFICATION

With these new trends in mind, the classifications of the past based on severity of presentation and rate of disease progression – acute and sub-acute/chronic – are now obsolete. Instead, infective endocarditis is classified according to the presence or absence of an intracardiac foreign body as well as the mode of infection. This classification of infective endocarditis is related to the specificities of each group, which influence the diagnostic and treatment approaches undertaken in the particular patient (Table 1).

RISK FACTORS

Almost any type of structural heart disease can be a predisposing factor for IE, as well as some extracardiac conditions. There is a change in their distribution and importance, as well as the definition of new factors, both according to the historical course of the disease and according to the socioeconomic status of the countries and their geographical location.

1. Rheumatic heart disease (RHD) was the most common underlying lesion in the past, and the mitral valve was the most commonly affected [24]. In

Таблица 1. Класификация на ИЕ // Table 1. Classification of IE

ИЕ според вида клапа IE – valve type	ИЕ – засегната половина IE – affected side	ИЕ – начин на инфектиране IE – mode of infection
1. ИЕ на нативна клапа 1. IE of a native valve	1. ИЕ – левостранен 1. IE – left-sided	1. Придобит в обществото 1. Acquired in society
2. ИЕ-протезен А) ранен < 1 г. от операцията Б) късен > 1 г. от операцията 2. IE-prosthetic А) early < 1 year from the operation; Б) late >1 year from surgery	2. ИЕ – десностранен 2. IE – right sided	2. Свързан със здравни грижи А) Нозокомиален Б) Ненозокомиален 2. Health care related А) Nosocomial Б) Non-nosocomial
3. ИЕ на интракардиални устройства 3. IE of intracardiac devices	3. Комбиниран 3. Combined	3. ИЕ при и.в. наркомани 3. IE at i.v. drug addicts

те страни делът на случаите, свързани с ревматичните сърдечни заболявания, е намалял до 5% или по-малко през последните 2 десетилетия, като най-често засегната е аортната клапа [25]. В развиващите се страни обаче ревматичното сърдечно заболяване остава най-честият предразполагащ рисков фактор за ИЕ [24]. Например метаанализ за Африка, публикуван 2022 г., съобщава за 52% случаи на РСР, Индия – 20%, Саудитска Арабия – 15%, Латинска Америка – 13% [20, 26-28]. За сравнение в International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study (ICE-PCS) [2] случаите с РСР са 3%, а по данни на нашия център – 2,6%.

2. Протезните клапи и вътресърдечните устройства (постоянни пейсмейкъри и кардиовертер-дефибрилатори, помощни левокамерни устройства) са значими рискови фактори за ИЕ. Честотата на имплантиране на тези устройства се е увеличила драматично през последните няколко десетилетия. Следователно протезните клапи и устройства са нарастващ дял от случаите на ИЕ [29]. Тук се причисляват и случаите на ИЕ след TAVI (транскатетърна аортна клапна имплантация). Например в ICE-PCS от 2781 пациенти от 25 страни с диагностициран ИЕ, една пета са имали протезна клапа и 7% са имали сърдечно устройство [2]. В проучването EURO-ENDO от 3116 пациенти 30,1% са с протезен клапен ендокардит и 9,9% са с ИЕ на вътрекухинни устройства [13]. Според метаанализ за Турция от 2019 г., обхващащ 1270 души, протезният ИЕ е 28% [30].

В нашия център за периода 2016-2022 г. протезния ИЕ е 31,2% и дивайс-асоциирания – 1,3%.

3. Вродният сърдечен порок (ВСП) също води до повишен риск от ИЕ. Проплапсът на митралната клапа и бикуспидната аортна клапа са най-честите предразполагащи състояния от вродените пороци. В проучването ICE-PCS, споменато по-горе, 12% от 2781 пациенти с диагноза ИЕ са имали подлежащо вродено сърдечно заболяване [2]; в EURO-ENDO с ВСП са 11,7% [13]. Висок процент на ВСП съобщават

developed countries, the proportion of cases associated with rheumatic heart disease has declined to 5% or less over the past 2 decades, with the aortic valve most commonly affected 25. However, in developing countries, rheumatic heart disease remains the most common predisposing risk factor for IE. 24 For example, a meta-analysis for Africa published in 2022 reported 52% cases of RHD, India – 19%, Saudi Arabia – 15%, Latin America – 13% [20, 26-28]. In comparison, in the International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study (ICE-PCS) [2] cases of RHD were 3%. In our center we found 2,6% of RHD IE.

2. Prosthetic valves and intracardiac devices (permanent pacemakers and cardioverter defibrillators, left ventricular assist devices) are significant risk factors for IE. The frequency of implantation of these devices has increased dramatically over the past few decades. Consequently, prosthetic valves and devices account for an increasing proportion of IE cases [29]. Cases of IE after TAVI (transcatheter aortic valve implantation) are also counted here. For example, in the ICE-PCS of 2781 patients, from 25 countries, with diagnosed IE, one fifth had a prosthetic valve and 7% had a cardiac device [2]. In the EURO-ENDO study of 3116 patients – 30.1% had prosthetic valve endocarditis and 9.9% had IE on intracavitary devices [13]. Meta-analysis for Turkey, from 2019, covering 1270 people, prosthetic IE was 28% [30].

In our center for the period 2016-2022 prosthetic IE was 31,1% and devices-associated was 1,3%.

3. Congenital heart disease (CHD) also leads to an increased risk of IE. Mitral valve prolapse and bicuspid aortic valve are the most common predisposing conditions of congenital malformations. In the ICE-PCS study mentioned above, 12% of 2781 patients diagnosed with IE had underlying congenital heart disease 2; in EURO-ENDO with ventricular septum defect (VSD) are 11.7% [13]. High rates of

Индия – 45% [20], Иран – 28% [21], Виетнам – 19,1% [22]. Проплапът на митралната клапа се съобщава като преобладаваща предразполагаща структурна аномалия в 7-30% от нативния ИЕ в развиващите се държави [29]. По наши данни бicuspidна аортна клапа има в 4%, пролапс на митрална клапа – 2,6%, и други ВСП – 0,7%. Други по-редки предразполагащи вродени състояния са междукамерен дефект, отворен дуктус артериозус, тетралогия на Фало, пулмонална стеноза, хипертрофична кардиомиопатия и др.

4. Дегенеративните сърдечни лезии имат най-голямо значение при пациентите с ИЕ в развитите страни – до 30-40%, като те не са известно клапно заболяване [12]. Например при серия от аутопсии, калцификация на митралния клапен пръстен е отбелязана при 14% от пациентите с ИЕ, които са на възраст > 65 години, което е по-висок процент от този при общото население [31].

5. Употреба на интравенозни наркотици (ИВН). По-нови анализи на населението на САЩ демонстрират продължаващи тенденции на увеличаване на хоспитализациите на ИВН-ИЕ, до 12-кратно увеличение между 2007 г. и 2017 г. В Канада също се наблюдава ръст в случаи на ИВН-ИЕ – 17,6% [15], Индия – 30,1% [20], Иран – 14,6% [21], EURO-ENDO – 6,9% [13]. В нашия център ИВН-ИЕ е 6,6%.

6. Обширен контакт със здравната система. ИЕ, свързан със здравни грижи, нараства през последните няколко десетилетия, особено в развитите страни [2]. Например една трета от скорошна проспективна мултинационална група от 1622 пациенти с нативен клапен ИЕ и без анамнеза за интравенозни наркотици са имали ИЕ [32], свързан със здравни грижи. Трябва да се отбележи и високият процент пациенти на хемодиализа (ХД). В наскоро публикувано проспективно наблюдение са включени общо 6691 пациенти, от които 553 (8,3%) са били на ХД. Преобладаващият микроорганизъм при тях е *Staphylococcus aureus* (47,8%), следван от ентерококи (15,4%) [32].

7. Имунокompromетиранни пациенти – лица с малигнено заболяване, на имunosupресираща терапия, с HIV инфекция и други имунодефицитни състояния, алкохолизъм, са свързани с по-висок риск за ИЕ поради отслабнал имунитет.

МИКРОБИОЛОГИЯ

Тъй като рисковите фактори на пациентите се променят, микробиологията на ИЕ също се променя. Въпреки че стрептококи и стафилококи заедно представляват приблизително 80% от случаите на ИЕ, съотношението на тези два микроорганизма варира в зависимост от региона и се е променило с течение на времето. Появата на ИЕ, свързан със здравеопазва-

VSD are reported by India – 45% [20], Iran – 28% [21], Vietnam – 19.1% [22]. Mitral valve prolapse is reported as the predominant predisposing structural abnormality in 7-30% of native IE in developing countries [29]. In our date bicuspid aortic valve is present in 4%, mitral valve prolapse in 2,6% and other CHD in 0,7%. Other less common predisposing congenital conditions are interventricular defect, patent ductus arteriosus, tetralogy of Fallot, pulmonary stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, etc.

4. Degenerative heart lesions are of greatest importance in patients with IE in developed countries, up to 30-40%, as they are not known valvular disease [12]. For example, in an autopsy series, mitral valve annulus calcification was noted in 14% of patients with IE who were > 65 years of age, a higher rate than the general population [31].

5. Injection drug use (IDU). More recent analyzes of the US population demonstrate continued increasing trends in IDU-IE hospitalizations, up to a 12 – fold increase between 2007 and 2017 (151-154). In Canada, there was also an increase in cases of IDU-IE – 17.6% [15], India – 30.1% [20], Iran – 14.6% [21], EURO-ENDO – 6.9% [13]. In our center IDU-IE was 6,6%.

6. Extensive contact with the health care system. Health care-associated IE in particular has increased over the past few decades, especially in developed countries [2]. For example, one-third of a recent prospective multinational cohort of 1622 patients with native valvular IE and no history of intravenous drug use had healthcare-associated IE [32]. The high percentage of hemodialysis (HD) patients should also be noted. In a recently published prospective observation, a total of 6691 patients were included, of whom 553 (8.3%) were on HD. The predominant microorganism in them is *Staphylococcus aureus* (47.8%), followed by enterococci (15.4%) [32].

7. Immunocompromised patients – those with malignant disease, immunosuppressive therapy, HIV infection and other immunodeficiency conditions, alcoholism, are associated with a higher risk of IE due to weakened immunity.

MICROBIOLOGY

As patients' risk factors change, so does the microbiology of IE. Although streptococci and staphylococci together account for approximately 80% of IE cases, the proportion of these two organisms varies by region and has changed over time. The emergence of healthcare-associated IE is accompanied by an increase in the prevalence of *Staphylococcus*

нето, е придружена от увеличаване на разпространението на *Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицателни стафилококи, докато делът на ИЕ, дължащ се на стрептококи от групата viridans, намалява [33]. Ентерококите са третата водеща причина за ИЕ и са все по-чести при ИЕ, свързан със здравни грижи [34].

Тъй като последните препоръки за лечение на ИЕ се основават значително на нерандомизирани проучвания и експертно мнение, емпиричната антибиотична терапия обикновено се прилага на базата на локалните microbiологични характеристики. Поради тази причина е важно периодично да се актуализира информацията за характеристиките на регионалния патоген на ИЕ и профилът му на чувствителност към антибиотици. В таблица 2 са представени данни за microbiологичния причинител от различни региони

aureus and coagulase-negative staphylococci, while the proportion of IE due to viridans group streptococci is decreasing [33]. Enterococci are the third leading cause of IE and are increasingly common in associated IE with health care [34].

Because recent treatment recommendations for IE are largely based on nonrandomized trials and expert opinion, empiric antibiotic therapy is usually administered based on local microbiological characteristics. For this reason, it is important to periodically update information on the characteristics of the regional IE pathogen and its antibiotic susceptibility profile. Table 2 presents data on the microbiological agent from dif-

Таблица 2. Microbiологични характеристики на ИЕ от различни региони
Table 2. Microbiological characteristics of IE from different regions

Проучване/държава	Година	Пациенти (брой)	Отр. хемокултури (%)	Стафилококи (%)	Стрептококи (%)	Ентерококи (%)	Грам-отр. (%)
Study/ Country	Year	Patients (number)	Negative haemoculture (%)	Staphylococci (%)	Streptococci (%)	Enterococci (%)	Gram-negative bacteria (%)
EURO-ENDO [13]	2019	3116	21	44,1	12,3	15,8	
ICI-PCS [2]	2009	2781	10	42	31	10	
Франция // France [14]	2011	6235		43,9	44,6 + ентерококи // enterococci		9,1
Латинска Америка // South America [28]	2022	4032	24	53,8	26,7	9,3	2,8
Африка // Africa [26]	2022	2141	51,4	41,3	34	9,1	10,6
Португалия // Portugal [18]	2021	7574	52	16,4	13,6	7,1	11,9
Канада // Canada [16]	2021	612	18	37,8	25,5	12,8	
Индия // India [20]	2021	199	36	35,1	7	6	9,1
Южна Корея // S. Korea [19]	2019	419	26,3	23,4	35,1	8,6	
Япония // Japan [15]	2015	180	5	38,9	22,2	7,8	
Пакистан // Pakistan [23]	2022	305	54	56	14	9	
Иран // Iran [21]	2022	82	56	27,7	8,3	8,3	9,5
България (УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив) // Bulgaria (UMBAL “Sv. Georgi” – Plovdiv)	2016-2022	151	41	33,7	6,2	10,9	6,2

по света, от последните няколко години. Ясно се вижда доминиране на стафилококите като причинител, намаляване на стрептококите и нарастване делът на ентерококите.

Инфекциите, включващи грам-отрицателни и гъбични патогени, при ИЕ са редки и са предимно свързани със здравеопазването, когато се появят [35]. В приблизително 10-52% от случаите на ИЕ хемокултурите са отрицателни, най-често поради прием на антибиотици от пациента преди вземане на хемокултурите.

ferent regions of the world, from the last few years. The dominance of staphylococci as the causative agent, the decrease of streptococci and the increase of the share of enterococci are clearly visible.

Infections involving gram-negative and fungal pathogens in IE are rare and are mostly health-care-associated when they occur [35]. In approximately 10-52% of cases of IE, blood cultures are negative, most commonly due to the patient taking antibiotics prior to blood cultures. "True" culture-nega-

„Истински“ културелно-отрицателен ИЕ е причинен от придирчиви микроорганизми, които трудно се изолират с конвенционални микробиологични техники. Въпреки че етиологията на истинската отрицателна хемокултура варира в зависимост от географски и епидемиологични фактори, важните причинители включват *Coxiella burnetii* (причинител на ку-треска), видове *Bartonella*, видове *Brucella* и *Tropheryma whippelii* [36]. Бруцелозният ендокардит е доста често срещан в Югоизточен Анадол, Турция, където бруцелозата е ендемично заболяване. Специфични рискови фактори като контакт с добитък или кланици (за *Brucella* и *Coxiella*), бездомност или алкохолизъм (за *Bartonella quintana*), пътуване до Близкия изток или Средиземноморието или консумация на непастеризирани млечни продукти (за *Brucella*), контакт с котки (за *Bartonella henselae*) или обширен контакт със здравни грижи за пациент с клапна протеза и отрицателни хемокултури (за *Aspergillus*) могат да бъдат полезни улики при оценка на потенциални случаи на ИЕ.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клиничният ход на болестта също търпи съществени промени през последните няколко десетилетия. Най-често срещан симптом е фебрилитетът – до 94% от пациентите, астенодинамичният синдром – до 90%, новопоявил се шум на сърцето – до 86%, емболични и неврологични усложнения – до 30%, анемия и увеличение на неспецифичните маркери за възпаление. Значително по-рядко са спленомегалията – до 10%, кожни и имунологични промени – 3-5%. Скъсява се времето от началото на симптомите до хоспитализация – средно 30 дни [13]. Наличието на някои или няколко от тези симптоми при наличен рисков профил на пациента – клапна порок, интракардиални дивайси, контакт със здравни грижи, интравенозна наркомания, намален имунитет, възрастни и полиморбидни пациенти дава висока suspекция за ИЕ и необходимостта от доказване или отхвърляне на диагнозата.

ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

Диагнозата на ИЕ се базира на Duke критериите, въведени през 1994 г. и модифицирани през 2000 г. Те са големи и малки критерии (*Приложение 1*).

Хемокултури

Хемокултурата си остава най-важният първоначален лабораторен тест в диагностиката на ИЕ и голям диагностичен критерий по Duke. Бактериемията обикновено е постоянна и по-голямата част от пациентите с ИЕ имат положителни хемокултури [2]. Ако е приложена антибиотична терапия преди взе-

tive IE is caused by fastidious microorganisms that are difficult to isolate by conventional microbiological techniques. Although the etiology of a true negative blood culture varies with geographic and epidemiologic factors, important agents include *Coxiella burnetii* (the causative agent of whooping cough), *Bartonella* species, *Brucella* species, and *Tropheryma whippelii* [36]. Brucellosis endocarditis is quite common in Southeast Anatolia, Turkey, where brucellosis is an endemic disease. Specific risk factors such as contact with livestock or slaughterhouses (for *Brucella* and *Coxiella*), homelessness or alcoholism (for *Bartonella quintana*), travel to the Middle East or the Mediterranean or consumption of unpasteurized dairy products (for *Brucella*), contact with cats (for *Bartonella henselae*) or extensive healthcare contact for a patient with a prosthetic valve and negative blood cultures (for *Aspergillus*) may be useful clues in evaluating potential cases of IE.

CLINICAL PICTURE

The clinical course of the disease has also undergone significant changes in the last few decades. The most common symptom is fever – up to 94% of patients, asthenodynamic syndrome – up to 90%, new heart murmur – up to 86%, embolic and neurological complications up to 30%, anemia and an increase in non-specific inflammatory markers. Significantly less common are splenomegaly - up to 10%, skin and immunological changes – 3-5%, the time from the onset of symptoms to hospitalization is shortened – an average of 30 days [13]. The presence of some or several of these symptoms in the presence of the patient's risk profile – valvular defect, intracardiac devices, contact with health care, i.v. drug addiction, reduced immunity, elderly and polymorbid patients gives a high suspicion of IE and the need to prove or reject the diagnosis.

DIAGNOSTIC METHODS

The diagnosis of IE is based on the Duke criteria, introduced in 1994 and modified in 2000. They are major and minor criteria (*Supplement 1*).

Blood cultures

Blood culture remains the most important initial laboratory test in the diagnosis of IE and a major Duke diagnostic criterion. Bacteremia is usually persistent, and the majority of patients with IE have positive blood cultures [2]. If antibiotic therapy is administered before blood cultures are taken, the percentage of posi-

мането на кръвните култури, процентът на положителните култури намалява. Съвременните микробиологични техники дават възможност за изолиране на повечето патогени, които причиняват ИЕ. В случаите на подозиран хемокултура-негативен ИЕ [37] могат да бъдат полезни други микробиологични подходи за изследване (*Приложение 2*).

Ехокардиография

Ехокардиографията е вторият крайъгълен камък и голям критерий по Duke за диагностиката на ИЕ и трябва да се осъществи при всички пациенти, при които ИЕ се подозира.

Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) може да даде възможност за визуализация на вегетациите при много пациенти и често е първият избор за тестване. Въпреки това, чувствителността и е само около 70% за откриване вегетации върху нативните клапи и 50% за откриване на вегетации върху протезните клапи. Освен това ТТЕ е лимитирана при затлъстяване, белодробен емфизем и обструктивна белодробна болест или механична вентилация. Има слаба чувствителност към откриване на малки вегетации и за откриване на вегетации и паравалвуларни усложнения при пациенти с имплантирано електронно устройство или клапна протеза.

Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) е препоръчително изследване от първа линия за пациенти с клапни протези и без противопоказания за изследването. Обичайно се прави след ТТЕ, ако резултатите от ТТЕ са отрицателни, но клиничното подозрение за инфекциозен ендокардит остава високо. ТЕЕ има по-висока чувствителност от ТТЕ (до 96% за вегетации на нативни клапи и 92% за тези на протезни клапи, ако се извършват от опитен ехографист). ТТЕ и ТЕЕ се разглеждат като допълващи се образни методи.

Използването на 3-измерна (3D) ехокардиография осигурява допълнителна оценка на ИЕ и допълва конвенционалната 2D ехокардиография. Основното предимство на 3D ехокардиографията е подобрена пространствена разделителна способност на сърдечните структури, позволяваща по-добра визуализация на вегетации, абсцеси и клапни деформации.

Независимо дали се използва ТТЕ или ТЕЕ, се смята, че те пропускат до 30% от случаите на инфекциозен ендокардит и неговите последствия [38]. Фалшивоотрицателните находки са по-вероятни при пациенти, които имат предшестващи тежки клапни лезии, протезни клапи, сърдечно имплантирани електронни устройства, малки вегетации или абсцеси, или ако една вегетация вече се е откъснала и емболизирала. Освен това, разграничаване между вегетации и тромби, сърдечни тумори и миксоматозни промени с помощта на ехокардиографията е трудно.

Modern microbiological techniques make it possible to isolate most pathogens that cause IE. In cases of suspected blood culture-negative IE [37], other microbiological approaches to investigation may be useful (*Supplement 2*).

Echocardiography

Echocardiography is the second cornerstone and major Duke criterion for the diagnosis of IE and should be performed in all patients in whom IE is suspected.

Transthoracic echocardiography (TTE) can allow visualization of vegetations in many patients and is often the first choice for testing. However, its sensitivity is only about 70% for detecting vegetations on native valves and 50% for detecting vegetations on prosthetic valves. In addition, TTE is limited in obesity, pulmonary emphysema, and obstructive pulmonary disease or mechanical ventilation. It has poor sensitivity for detecting small vegetations and for detecting vegetations and paravalvular complications in patients with an implanted electronic device or prosthetic valve.

Transesophageal echocardiography (TEE) is a recommended first-line test for patients with prosthetic valves and no contraindications to the test. It is usually done after TTE if TTE results are negative but the clinical suspicion of infective endocarditis remains high. TEE has a higher sensitivity than TTE (up to 96% for vegetations of native valves and 92% for those of prosthetic valves if performed by an experienced sonographer). TTE and TEE are considered complementary imaging modalities.

The use of 3-dimensional (3D) echocardiography provides additional assessment of IE and complements conventional 2D echocardiography. The main advantage of 3D echocardiography is improved spatial resolution of cardiac structures, allowing better visualization of vegetations, abscesses and valvular deformities.

Whether TTE or TEE is used, it is estimated that they miss up to 30% of cases of infective endocarditis and its sequelae [38]. False-negative findings are more likely in patients who have preexisting severe valvular lesions, prosthetic valves, cardiac implanted electronic devices, small vegetations or abscesses, or if a vegetation has already ruptured and embolized. Moreover, distinguishing between vegetations and thrombi, cardiac tumors and myxomatous changes using echocardiography is difficult.

НОВИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ

През последните години навлизат нови образни методи за диагностицирането на ИЕ. Те включват многосрезова компютърна томография (MSCT), сърдечен ядрено-магнитен резонанс (MRI) и 18F-флуорододеоксиглюкоза PET-CT (18FDG-PET/CT) и SPECT/CT с радиобелязани левкоцити. Препоръките на ESC от 2015 г. са включили тези методи в диагностичния алгоритъм на протезните ИЕ [9]. FDG-PET и сцинтиграфията с радиобелязани левкоцитите са особено полезни за пациенти с клапа протеза или сърдечно имплантирано електронно устройство. Те обаче са скъпи и трудно достъпни изследвания, особено в икономически слабо- и средноразвитите страни. 8F-FDG PET CT се използва по-често в Западна Европа (33,9%), но много рядко в Южна Америка (2,1%), Северна Африка (0%) и Азия (0,5 до 8,5%) [13] (табл. 3).

ДЕФИНИЦИЯ НА ИЕ СПОРЕД DUKE КРИТЕРИИТЕ

Дефиниции на инфекциозен ендокардит според модифицираните критерии на Дюк:

1. **Сигурен ИЕ** – 2 големи критерия; или 1 голям критерий и 3 малки критерии; или 5 малки критерии.
2. **Възможен ИЕ** – 1 голям критерий и 1 малък критерий; или 3 малки критерии.
3. **Отхвърлен ИЕ** – сигурна алтернативна диагноза; или изчезване на симптомите, насочващи към ИЕ, с антибиотична терапия ≤ 4 дни; или липса на патологични данни за ИЕ от хирургията или аутопсията, с антибиотична терапия за ≤ 4 дни; или случаят не отговаря на критериите за възможен ИЕ, посочени по-горе.

ПРОГНОСТИЧНА ОЦЕНКА ПРИ ПРИЕМАНЕТО

Вътреболничната смъртност при пациенти с ИЕ варира от 15 до 30% [9]. Бързата идентификация на пациентите с най-висок риск от смърт може да даде възможност за промяна на хода на болестта (т.е. неотложна или спешна хирургия) и да подобри прогнозата. Прогнозата при ИЕ се влияе от четири основни фактора: характеристика на пациента, наличие или отсъствие на сърдечни и несърдечни усложнения, инфектиращ микроорганизъм и ехокардиографска находка. Пациенти със сърдечна недостатъчност (CH), периаануларни усложнения и/или инфекция със *S. aureus* са с най-висок риск от смърт и имат нужда от хирургия в активната фаза на болестта [9]. Когато три от тези фактори са налице, рискът достига 79%. Значителната коморбидност, диабет, септичен шок, умерен до тежък исхемичен инсулт, мозъчна хемо-

NEW IMAGING MODALITIES

In recent years, new imaging methods have been introduced for the diagnosis of IE. These include multislice computed tomography (MSCT), cardiac magnetic resonance imaging (MRI), and 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT (18FDG-PET/CT) and SPECT/CT with radiolabeled leukocytes. The 2015 ESC recommendations have included these methods in the diagnostic algorithm of prosthetic IEs [9]. FDG-PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy are particularly useful in patients with a prosthetic valve or cardiac implanted electronic device. However, they are expensive and difficult to access studies, especially in low- and medium-developed economic countries. 8F-FDG PET CT is more commonly used in Western Europe (33.9%), but very rarely in South America (2.1%), North Africa (0%) and Asia (0.5 to 8.5%) [13] (Table 3).

DEFINITION OF IE ACCORDING TO THE DUKE CRITERIA

Definitions of infective endocarditis according to the modified Duke criteria:

1. **Definite IE** – 2 big criteria; or 1 major criterion and 3 minor criteria; or 5 small criteria
2. **Possible IE** – 1 major criterion and 1 minor criterion; or 3 small criteria
3. **Rejected IE** – Certain alternative diagnosis; or resolution of symptoms suggestive of IE with antibiotic therapy ≤ 4 days; or no pathologic evidence of IE from surgery or autopsy, with antibiotic therapy for ≤ 4 days; or the case does not meet the criteria for possible IE specified above.

PROGNOSTIC ASSESSMENT AT ADMISSION

In-hospital mortality in patients with IE ranges from 15 to 30% [9]. Rapid identification of patients at highest risk of death may enable modification of disease course – urgent or emergency surgery and improve prognosis. The prognosis of IE is influenced by four main factors: patient characteristics, presence or absence of cardiac and noncardiac complications, infecting microorganism, and echocardiographic findings. Patients with heart failure (HF), perianular complications, and/or *S. aureus* infection are at highest risk of death and needing surgery in the active phase of the disease [9]. When three of these factors are present, the risk reaches 79%. Significant comorbidity, diabetes, septic shock, moderate to severe ischemic stroke, cerebral hemorrhage, or need for

Таблица 3. Образни изследвания за диагностика на ИЕ по Mgbojikwe et al. [39]

Table 3. Imaging studies for the diagnosis of IE by Mgbojikwe et al. [39]

Образно изследване	Препоръки за приложение	Предимства	Недостатъци
Imaging test	When to consider	Advantages	Limitations
Трансторакална ехокардиография (ТТЕ)	Суспектен ИЕ при пациенти с рискови фактори	Достъпен, бърз, информация за хемодинамиката, неинвазивен	Ниска чувствителност за абсцеси, може да пропусне малки вегетации, ограничена сензитивност при протезен ИЕ, субективен фактор
Transthoracic echocardiography (TTE)	Suspected infective endocarditis in patients with risk factors	Widely available, relatively fast provides hemodynamic information, noninvasive	Decreased sensitivity for abscesses. Can miss small vegetations. Limited sensitivity for prosthetic valve infective endocarditis Operator-dependent
Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ)	Суспектен ИЕ въпреки отрицателни или неубедителни ТТЕ и при пациенти с клапни протези.	По-висока чувствителност от ТТЕ за ИЕ на нативна клапа, особено на митралната клапа, при клапна протеза или имплантирани сърдечни електронни устройство (CIED) Никаква радиация	Пациентите трябва да са гладни; не може да се използва при орофарингеален или езофагеален структурен проблем; риск, свързан с анестезия; субективен фактор
Transesophageal echocardiography (TEE)	Suspected infective endocarditis despite negative or inconclusive TTE. Suspected infective endocarditis in patients with prosthetic valves.	Higher sensitivity than TTE for IE of native valve, especially mitral valve, in prosthetic valve or cardiac implanted electronic device (CIED). No radiation.	Patients must fast before test. Cannot be used if oropharyngeal or esophageal structural abnormalities are present. Sensitivity still decreased if prosthetic valve or CIED is present. Anesthesia- associated risk. Operator-dependent
4-измерна компютърна томография (4D CT), със или без коронарна ангиография	Суспектен ИЕ при пациенти с отрицателни и неубедителни ТТЕ и противопоказания за ТЕЕ. Периоперативна оценка на коронарните съдове и аорта при пациенти с известен ИЕ.	Може да открие локално разпространение на инфекция, включително абсцес, фистула и псевдоаневризма. Може случайно да открие белодробна емболия. Алтернатива на коронарната катетеризация за предоперативна оценка.	Може да пропусне малки клапни вегетации и перфорации Йодирания контраст може да изключи пациенти с бъбречна дисфункция или йодна чувствителност Излагане на радиация. Аритмията намалява чувствителността
4-dimensional computed tomography (4D CT), with or without coronary angiography	Suspected infective endocarditis in patients with negative or inconclusive TTE and contraindications to TEE. Perioperative assessment of coronary vasculature and aortic tree in patients with known infective endocarditis.	Can detect local extension of infection, including abscess, fistula, and pseudoaneurysm. Can incidentally detect pulmonary emboli. Alternative to coronary catheterization for preoperative evaluation	Can miss small valvular vegetations and perforations. Iodinated contrast may exclude patients with renal dysfunction or iodine sensitivity. Radiation exposure. Arrhythmia reduces sensitivity.
Флуоридеооксиоглюкоза позитронна емисионна томография (18F-FDG PET/CT)	Суспектен ИЕ при пациенти с клапна протеза или CIED. Пациенти с персистираща бактериемия и отрицателен СТ за идентифициране на огнището на инфекция, за контрол на източника	По-добра сензитивност и специфичност при клапни протези, CIED, интракардиални абсцеси и псевдоаневризми. Може да идентифицира източника на бактериемия и метастатични места на инфекция.	Фалшиви положителни резултати, особено ≤ 3 месеци след сърдечна операция или васкулит, тумори, чужди тела, постхирургично възпаление. Ограничена диагностична прецизност при нативен клапен ИЕ. Ограничена способност за оценка на инфекцията в мозъка, венците. Ограничаване на въглехидратите в диетата 12-24 часа преди изследването Скъпо изследване, ограничена наличност

Таблица 3. Продължение / Table 3. Continuation

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET)	Suspect IE in patients with a prosthetic valve or CIED. Patients with persistent bacteremia and negative CT to identify the focus of infection, to source control.	Better sensitivity and specificity in prosthetic valves, CIED, intracardiac abscesses and pseudoaneurysms. It can identify the source of bacteremia and metastatic sites of infection.	False positive results, especially ≤ 3 months after cardiac surgery or vasculitis, tumors, foreign bodies, post-surgical inflammation. Limited diagnostic accuracy in native valve IE. Limited ability to assess infection in the brain, gums. Restriction of carbohydrates in the diet 12-24 hours before the examination Expensive research, limited availability
SPECT/CT с радиобелязани левкоцити.	Същото като за 18F-FDG PET/CT	По-специфичен от 18F-FDG PET/CT	Дълга продължителност на изследването. Скъпо, ограничена наличност Излагане на радиация.
Leukocyte scintigraphy	Same as for 18F-FDG PET/CT.	More specific than 18F-FDG PET/CT	Expensive, limited availability. Radiation exposure
Мозъчен ядреномагнитен резонанс (MRI)	Оценка за микотична аневризма при пациенти, които се считат за кандидати за хирургична интервенция Оценка за мозъчен кръвоизлив, което може да повлияе на стратегията (хирургия, антикоагулация)	По-чувствителен от СТ за откриване на вътречерепни лезии особено при тези без неврологични симптоми	Трудно при нестабилни пациенти. Противопоказан при пациенти с несъвместим метален имплант. Противопоказания при скорост на гломерулна филтрация < 30 mL/min/1.73 m ² , диализа)
Cerebral magnetic resonance imaging (MRI)	Assess for mycotic aneurysm in patients otherwise deemed candidates for surgical Intervention. Assess for cerebral hemorrhage, which may affect management (surgery, anticoagulation)	More sensitive than CT for detecting intracranial lesions Can lead to reclassification of patients (by adding a minor criterion), especially in those without neurologic symptoms	Difficult in unstable patients. Contra-indicated in patients with an incompatible metal implant. Contraindications for glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m ² , dialysis)
Сърдечен ядреномагнитен резонанс (MRI)	Може да оцени клапните регургитации и интракардиалното засягане при пациенти с лош акустичен прозорец и противопоказия за контраст.	Може да е по-чувствителен от ехокардиографията за откриване на вегетации	Не е ясно дали е по-добре от СТ. Противопоказан при пациенти с несъвместим метален имплант
Cardiac MRI	It can assess valvular regurgitation and intracardiac involvement in patients with a poor acoustic window and contraindications to contrast.	May be more sensitive than echocardiography for detecting vegetations	Unclear if better than CT. Contraindicated in patients with noncompatible metallic hardware.

рагия или нужда от хемодиализа също са предиктори за неблагоприятен вътреболничен изход. Има съобщения за надежността и достъпността на някои хематологични показатели за стратифициране на високорискови пациенти – MPV (среден обем на тромбоцита), отношение MPV/PLT (среден обем на тромбоцита/общ брой тромбоцити), SII (системен инфламаторен индекс), отношение неутрофили/лимфоцити и др. [40].

hemodialysis are also predictors of adverse in-hospital outcome. There are reports on the reliability and availability of some hematological indicators for stratifying high-risk patients – MPV (mean platelet volume), MPV/PLT ratio (mean platelet volume/total platelet count), SII (systemic inflammatory index), neutrophil/lymphocyte ratio and others [40].

ЛЕЧЕНИЕ

Антибиотично лечение

До антибиотичната ера ИЕ е бил 100% летално заболяване. С въвеждането на пеницилина за лечение през 1945 г. настъпва значителен прогрес в изхода на болестта. Първоначалната антимикробна терапия често е емпирична и се основава на профила на пациентите и епидемиологичните фактори.

Крайъгълният камък на антибиотичното лечение на ИЕ е използването на инхибитори на клетъчната стена – бета-лактами, във високи дози: пеницилин или цефтриаксон за стрептококи от групата на viridans, ампицилин за *E. faecalis* и антистафилококови пеницилини или първо поколение цефалоспорици за метицилин-чувствителни *S. aureus* или коагулаза-отрицателни стафилококи. При алергични пациенти или при такива с инфекции, причинени от щамове, устойчиви на бета-лактами, алтернативата обикновено е друг активен за клетъчната стена агент, като ванкомицин за стрептококи от групата viridans и *E. faecalis* или ванкомицин или даптомицин за стафилококи.

Антибиотични комбинации

Комбинацията от аминогликозиди и бета-лактами демонстрира синергичен ефект с бързо бактерицидно действие, което позволява да се съкрати на 2 седмици лечението на нативен клапен ендокардит, причинен от чувствителни стрептококи от групата на viridans [41]. Тази антибиотична комбинация също се препоръчва за лечение на ИЕ, причинен от стрептококи от групата viridans, които са частично или напълно резистентни към пеницилин, въпреки че тази препоръка се основава на по-малко надеждни доказателства. Комбинацията от ампицилин и аминогликозиди е от съществено значение за поне първите 2 седмици от лечението на ИЕ, причинен от *E. faecalis*, предвид относителния толеранс на тези бактерии към бета-лактами. Когато тази комбинация не може да се използва поради високо ниво на резистентност към аминогликозиди или на неприемлив риск от токсичност, се препоръчва комбинация с цефтриаксон (т.нар. „двоен бета-лактама“), което постига бактерицидно действие вероятно чрез допълващо насищане на пеницилин-свързващи протеини.

При ИЕ на нативна клапа, причинен от *S. aureus*, комбинацията от бета-лактами и аминогликозиди понастоящем не се препоръчва поради повишения риск от бъбречна токсичност без релевантна клинична полза [9]. То се препоръчва само за протезен клапен ендокардит (PVE) според експериментални данни, въпреки че някои ретроспективни серии поставят под съмнение полезността му дори и в този случай.

TREATMENT

Antibiotic treatment

Until the antibiotic era, IE was a 100% fatal disease. With the introduction of Penicillin for treatment in 1945, significant progress was made in the outcome of the disease. Initial antimicrobial therapy is often empiric and based on patient profile and epidemiologic factors.

The cornerstone of antibiotic treatment of IE is the use of cell wall inhibitors – beta-lactams in high doses: penicillin or ceftriaxone for streptococci of the viridans group, ampicillin for *E. faecalis* and antistaphylococcal penicillins or first-generation cephalosporins for methicillin-susceptiblest-surgical inflammation. Limited diagnostic accuracy in native valve IE. Limited ability *S. aureus* or coagulase negative staphylococci. In allergic patients or those with infections caused by beta-lactam-resistant strains, the alternative is usually another cell wall-active agent, such as vancomycin for viridans group streptococci and *E. faecalis* and vancomycin or daptomycin for staphylococci.

Antibiotic combinations

The combination of aminoglycosides and beta lactams demonstrated a synergistic effect with a rapid bactericidal effect, which allowed shortening to 2 weeks the treatment of native valve endocarditis caused by sensitive streptococci of the viridans group [[41]. This antibiotic combination is also recommended for the treatment of IE caused by viridans group streptococci that are partially or fully resistant to penicillin, although this recommendation is based on less reliable evidence [9]. The combination of ampicillin and aminoglycosides is essential for at least the first 2 weeks of treatment of IE caused by *E. faecalis*, given the relative tolerance of these bacteria to beta-lactams. When this combination cannot be used because of a high level of resistance to aminoglycosides or an unacceptable risk of toxicity, a combination with ceftriaxone (a so-called "double beta-lactam") is recommended, which achieves a bactericidal effect probably by complementary saturation of penicillin-binding proteins.

In native valve IE caused by *S. aureus*, the combination of beta lactams and aminoglycosides is currently not recommended because of the increased risk of renal toxicity without relevant clinical benefit [9]. It is only recommended for prosthetic valve endocarditis (PVE) based on experimental data, although some retrospective series question its usefulness even in this setting.

Продължителност на антибиотичната терапия

Дори при инфекции, причинени от чувствителни на АБ микроорганизми, рискът от рецидив при ендокардит е напълно реален. Поради тази причина обичайно се препоръчва продължително лечение, обикновено 4 седмици за нативен клапен ендокардит и 6 седмици за протезен ИЕ. Изключения от това общо правило са съкратеното 2-седмично лечение, което се е оказало ефективно за десностранен ендокардит, и комбинираното лечение с бета-лактами и аминогликозиди за нативен клапен ендокардит, причинен от чувствителни към пеницилин стрептококи от групата на viridans [41]. В момента се провеждат клинични изпитвания, чиято цел е да демонстрират ефикасността на по-кратките от стандартните терапевтични режими [42]. При нативен клапен ендокардит, причинен от *E. faecalis*, 4-седмични курсове на лечение с аминогликозиди се препоръчват за случаи с клинична еволюция по-кратка от 3 месеца. В случаите с по-голяма продължителност на симптомите и при използваните двойна бета-лактамна комбинация е препоръчителен 6-седмичен курс на лечение.

Амбулаторно парентерално антибиотично лечение

Инфекциозният ендокардит изисква дълги и скъпи хоспитализации поради необходимостта от приложение на парентерални антибиотици в продължение на няколко седмици. Амбулаторно-парентералното антибиотично лечение (OPAT) се оказва ефективно и рентабилно при лечението на някои групи пациенти с ИЕ. Те трябва да отговарят на специфични критерии, за да могат да се считат безопасни кандидати за OPAT. Като цяло този вариант се счита подходящ при пациенти, които са преодолели критичната фаза на заболяването (първите 2 седмици) и са остани стабилни.

Последните проучвания показват безопасността на тази стратегия, като дори се разширяват ограничителните критерии [43].

Нови антибиотични молекули

През последните години са въведени нови антибиотици, насочени към Грам-положителни микроорганизми (и следователно потенциално полезни за лечение на ендокардит). Цефалоспорините от пето поколение цефтаролин и цефтобипрол представляват първите бета-лактами с присъща активност срещу метицилин резистентни стафилококи (MRSA). Цефтаролин и по-специално цефтобипрол също притежават антиентерококова активност, което ги прави привлекателни като кандидати за комбинирано лечение с ампицилин или даптомицин при терапия на ентенококови ИЕ [44].

Новите антибиотици, като Dalbavancin и Oritavancin, от клас липогликопептиди, са с химична

Duration of antibiotic therapy

Even with infections caused by AB-sensitive microorganisms, the risk of relapse in endocarditis is quite real. For this reason, prolonged treatment is usually recommended, usually 4 weeks for native valve endocarditis and 6 weeks for prosthetic IE. Exceptions to this general rule are abbreviated 2-week treatment that has been shown to be effective for right-sided endocarditis and combination therapy of beta-lactams and aminoglycosides for native valve endocarditis caused by penicillin-susceptible streptococci of the viridans group [41]. Clinical trials are currently underway to demonstrate the efficacy of shorter than standard treatment regimens [42]. In native valvular endocarditis caused by *E. faecalis*, 4-week courses of aminoglycoside treatment are recommended for cases with a clinical evolution of less than 3 months. In cases with longer duration of symptoms and in those using a double beta-lactam combination, a 6-week course of treatment is recommended.

Outpatient parenteral antibiotic treatment

Infective endocarditis requires long and expensive hospitalizations due to the need to administer parenteral antibiotics for several weeks. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) has been shown to be effective and cost-effective in the treatment of some groups of patients with IE. They must meet specific criteria to be considered safe candidates for OPAT. In general, this option is considered suitable for patients who have overcome the critical phase of the disease (the first 2 weeks) and have remained stable.

Recent studies have shown the safety of this strategy, even expanding the cutoff criteria [43].

New antibiotic molecules

In recent years, new antibiotics targeting Gram-positive organisms (and therefore potentially useful for the treatment of endocarditis) have been introduced. The fifth-generation cephalosporins ceftaroline and ceftobiprole represent the first beta-lactams with intrinsic activity against methicillin-resistant staphylococci (MRSA). Ceftaroline and particularly ceftobiprole also possess anti-enterococcal activity, making them attractive candidates for combination therapy with ampicillin or daptomycin in the treatment of enterococcal IE [44].

New antibiotics, such as Dalbavancin and Oritavancin, of the lipoglycopeptide class, have a chem-

структура и антибактериален спектър, подобен на този на тейкопланин, но с много дълъг полуживот, оценен на 10-14 дни, което позволява редки приложения. Те са потенциално полезна опция за OPAT при избрани пациенти [45].

Перорална антибиотична терапия

Ефективността на пероралното лечение е демонстрирана за случаи на десностранен ИЕ, както и при левостранен ИЕ при лечението на избрани пациенти, които са преодолели критичната фаза. Проучването за частично орално лечение на ендокардит (POET) е многоцентрово, проспективно, рандомизирано, отворено. Включва общо 400 стабилни пациенти със стрептококов, стафилококов или ентерококов аортен или митрален ИЕ, които са рандомизирани, за да получат пълни 4-6 седмици интравенозни антибиотици или да получават перорални антибиотици след минимум 10 дни парентерално приложена терапия. Първичната крайна точка е комбинация от смърт по всички причини, непланирана сърдечна хирургия, емболични събития и рецидив на положителни хемокултури с първичния патоген [46].

Проучването RODEO, използващо идентична първична крайна точка, също оценява въздействието на преминаване към перорална терапия за левостранен ИЕ [47]. В това проучване 324 субекти с ИЕ поради MSSA получават поне 10 дни интравенозна антибиотична терапия, след което са рандомизирани за завършване на пълни 4-6 седмици на интравенозна терапия или за перорално приложение на левофлоксацин и рифампицин за поне 14 допълнителни дни.

Хирургично лечение

До 50% от пациентите в активната фаза на болестта са показани за хирургично лечение, наречено ранна клапна хирургия (EVS). Специфичните индикации за това са наличието на клапна дисфункция, причиняваща сърдечна недостатъчност, персистираща инфекция въпреки антибиотичното лечение и ИЕ с гъбички или резистентни към лекарства организми, превенция на емболизма, при наличие на вегетации над 10 mm. Все още остава спорен въпросът за времето на операцията, което отчасти се дължи на ограничените и противоречиви доказателства, публикувани до момента, които са трудни за тълкуване. Според тези проучвания ползата от EVS може да се докаже само за нативен клапен ендокардит с индикации за хирургично лечение [48]. Ползата е по-малко очевидна в случаи на преотезен ИЕ и може да се очаква при някои внимателно подбрани пациенти с PVE, причинени от *S. aureus* [49].

ical structure and antibacterial spectrum similar to that of teicoplanin, but with a very long half-life, estimated at 10-14 days, allowing for infrequent applications. They are a potentially useful option to OPAT in selected patients [45].

Oral antibiotic therapy

The effectiveness of oral treatment has been demonstrated for cases of right-sided IE as well as for left-sided IE in the treatment of selected patients who have overcome the critical phase. The Partial Oral Endocarditis Trial (POET) was a multicenter, prospective, randomized, open-label study. Enrolled a total of 400 stable patients with streptococcal, staphylococcal, or enterococcal aortic or mitral IE randomized and, to receive a full 4-6 weeks of intravenous antibiotics or to receive oral antibiotics after a minimum of 10 days of parenteral therapy. The primary endpoint was a composite of all-cause death, unplanned cardiac surgery, embolic events, and recurrence of positive blood cultures with the primary pathogen [46].

The RODEO trial, using the same primary endpoint, also evaluated the impact of switching to oral therapy for left-sided IE [47]. In this study, 324 subjects with IE due to MSSA received at least 10 days of intravenous antibiotic therapy, then were randomized to complete a full 4-6 weeks of intravenous therapy or to receive oral levofloxacin and rifampicin for at least 14 additional days.

SURGICAL TREATMENT

Up to 50% of patients in the active phase of the disease are indicated for surgical treatment, called early valvular surgery (EVS). The specific indications for this are the presence of valvular dysfunction causing heart failure, persistent infection despite antibiotic treatment and IE with fungi or drug-resistant organisms, prevention of embolism, in the presence of vegetations greater than 10 mm. The timing of surgery remains controversial, partly due to the limited and conflicting evidence published to date that is difficult to interpret. According to these studies, the benefit of EVS can only be demonstrated for native valvular endocarditis with indications for surgical treatment [48]. The benefit is less evident in cases of prosthetic IE and may be expected in some carefully selected patients with PVE caused by *S. aureus* [49].

Решението за хирургичното лечение е свързано с оценка на периперативния риск, като той е висок при по-възрастни пациенти, с множество съпътстващи заболявания, включително диабет и бъбречна недостатъчност. Най-голямото препятствие за вземане на решение е свързано с наличието или отсъствието на мозъчен инсулт, който може да представлява усложнение на заболяването. Препоръките на ECS са, че е разумно да се отложи хирургичната интервенция за най-малко 4 седмици при пациенти с тежък инсулт или вътречерепен кръвоизлив.

Можем да заключим, че решението да се продължи с ранна клапна операция по време на активната фаза на ИЕ, не трябва да се препоръчва систематично или рутинно. То трябва да се основава на индивидуална оценка.

ЕНДОКАРДИТЕН ТИМ

Мултидисциплинарните грижи са от решаващо значение за диагностицирането и лечението на ИЕ. Присъствието на „ендокардитен тим“, мултидисциплинарен екип, съставен от кардиолози, кардиоторакални хирурзи, специалисти по инфекциозни заболявания, рентгенолози и невролози, е установено, че подобрява прогнозата [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекциозният ендокардит е предизвикателно заболяване, с променящ се профил, особено през последните няколко декади. Отчита се увеличаване на заболяемостта, средната възраст на пациентите, коморбидността и случаите без предшестващо клапно засягане. Нараства делът на ИЕ, свързан със здравни грижи и интравенозна наркомания. Променя се микробиологичният спектър с доминиране на стафилококите, намаляване на стрептококите и нарастващ дял на ентерококите като причинители. Използването на мултимодалната образна диагностика е вероятно да се увеличи в бъдеще. Проучват се нови медикаментозни стратегии и антибиотици. Увеличават се случаите с ранно хирургично лечение в активната фаза на болестта, с добри резултати.

Въпреки напредъка на диагностичните и терапевтичните възможности обаче смъртността не се променя. Остават много въпроси без отговор, свързани с това как да се предотврати ИЕ и как да се намалят усложненията и смъртността, свързани с ИЕ.

Сър Уилям Ослър описва ИЕ като „едно от най-страшните сърдечни заболявания“, вероятно, защото по същество всички пациенти с ИЕ през тази ера са починали от болестта. Въпреки че смъртността се е подобрила през ХХ век ИЕ продължава да бъде смъртоносна болест и е необходим по-нататъшен напредък за подобряване на диагностиката и лечението.

The decision for surgical treatment is related to an assessment of perioperative risk, which is high in older patients with multiple comorbidities, including diabetes and renal failure. The biggest obstacle to decision-making is related to the presence or absence of stroke, which can be a complication of the disease. ECS recommendations are that it is reasonable to delay surgical intervention for at least 4 weeks in patients with severe stroke or intracranial hemorrhage.

We can conclude that the decision to proceed with early valve surgery during the active phase of IE should not be recommended systematically or routinely. It should be based on an individual assessment.

ENDOCARDITIS TEAM

Multidisciplinary care is critical to the diagnosis and treatment of IE. The presence of an "endocardial team," a multidisciplinary team composed of cardiologists, cardiothoracic surgeons, infectious disease specialists, radiologists, and neurologists, has been found to improve prognosis [50].

CONCLUSION

Infective endocarditis is a challenging disease, with a changing profile, especially in the last few decades. An increase in morbidity, mean patient age, comorbidity, and cases without prior valvular involvement was reported. The proportion of IE related to health care and intravenous drug addiction is increasing. The microbiological spectrum changes with the dominance of staphylococci, a decrease in streptococci and an increasing share of enterococci as causative agents. The use of multimodal imaging is likely to increase in the future. New drug strategies and antibiotics are being explored. There are increasing cases of early surgical treatment in the active phase of the disease, with good results.

Despite advances in diagnostic and therapeutic options, however, mortality rates have not changed. Many unanswered questions remain regarding how to prevent IE and how to reduce IE-related complications and mortality.

Sir William Osler described IE as "one of the most terrible heart diseases," [2] probably because essentially all IE patients in this era died of the disease. Although mortality has improved over the past century, IE continues to be deadly disease and further progress is needed to improve diagnosis and treatment.

Приложение 1. Модифицирани Duke критерии [9] // Supplement 1. Modified Duke criteria [9]

Големи критерии Major criteria	Малки критерии Minor criteria
1. Позитивни за ИЕ хемокултури	1. Предидпозиция, като предразполагащо сърдечно заболяване или инжекционна употреба на наркотици
1. Positive for IE blood cultures	1. Predisposition, such as a predisposing heart condition or injection drug use
2. Позитивна за ИЕ образна находка	2. Фебрилитет, дефиниран като температура > 38°C.
2. Positive IE imaging finding:	2. Fever defined as temperature > 38°C.
a. Позитивна за ИЕ ехокардиограма: вегетация; абсцес, псевдоаневризма, интракардиална фистула; клапна перфорация или аневризма; нова частична дехисценция на протезна клапа	3. Съдови феномени (включително установени само чрез образни методи): големи артериални емболи, септични белодробни инфаркти, инфекциозна (микотична) аневризма, интракраниален кръвоизлив, конюнктивален кръвоизлив и лезии на Janeway
a. Echocardiogram positive for IE: vegetation; abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; valve perforation or aneurysm; a new partial dehiscence of a prosthetic valve	3. Vascular phenomena (including those established only by imaging methods): large arterial emboli, septic pulmonary infarctions, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions
b. Абнормна активност около мястото на имплантация на клапа протеза, установена с 18F-FDG PET/CT (само ако протезата е имплантирана преди > 3 месеца) или със SPECT/CT с радиобелязани левкоцити	4. Имунологични феномени: гломерулонефрит, възли на Osler, петна на Roth и ревматоиден фактор
b. Abnormal activity around the prosthetic valve implantation site detected by 18F- FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted >3 months ago) or SPECT/CT with radiolabeled leukocytes.	4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots and rheumatoid factor.
c. Паравалвуларни лезии, установени със сърдечна CT	5. Микробиологични данни: положителни хемокултури, които не покриват голям критерий, посочен по-горе, или серологични доказателства за активна инфекция с организми, причиняващи ИЕ
c. Paravalvular lesions detected by cardiac CT	5. Microbiological evidence: positive blood cultures that do not meet a major criterion listed above or serological evidence of active infection with organisms causing IE.

Приложение 2. Диагностични процедури при хемокултура – негативен ИЕ [9]
Supplement 2. Diagnostic procedures in blood culture - negative IE [9]

Патоген // Pathogen	Диагностични процедури // Diagnostic procedures
Brucella spp.	Хемокултури, серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал Blood cultures, serology, culture, immunohistology and PCR of surgical material.
Coxiella burnetii	Серология (IgG фаза I > 1:800), тъканна култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал Serology (IgG phase I >1:800), tissue culture, immunohistology and PCR of surgical material
Bartonella spp.	Хемокултури, серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал Blood cultures, serology, culture, immunohistology and PCR of surgical material
Tropheryma whipplei	Хистология и PCR на хирургичен материал Histology and PCR of surgical material
Mycoplasma spp.	Серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал. Serology, culture, immunohistology and PCR of surgical material.
Legionella spp	Хемокултури, серология, култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал. Blood cultures, serology, culture, immunohistology and PCR of surgical material.
Фунги	Хемокултури, серология и PCR на хирургичен материал Blood cultures, serology, culture, immunohistology and PCR of surgical material.

Библиография / References

1. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. *Autops Case Rep* 2013;3(4):5-12. DOI: 10.4322/acr.2013.033.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169(5):463-73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603.
3. Jung B. [Infective endocarditis. Epidemiology, pathophysiology and histopathology]. *Presse Med* 2019;48(5):513-521. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.04.009.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(10):e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
5. Yang X, Chen H, Zhang D, Shen L, An G, Zhao S. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(8):1277-1286. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab184.
6. Pericas JM, Llopis J, Athan E, et al. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(5):544-555. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.062.
7. Pericas JM, Llopis J, Jimenez-Exposito MJ, et al. Infective Endocarditis in Patients on Chronic Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(13):1629-1640. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.014.
8. Richey R, Wray D, Stokes T, Guideline Development G. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336(7647):770-1. DOI: 10.1136/bmj.39510.423148.AD.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 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;36(44):3075-3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
10. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021;15:17539447211002687. DOI: 10.1177/17539447211002687.
11. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385(9974):1219-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
12. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2018;20(10):86. DOI: 10.1007/s11886-018-1043-2.
13. Habib G, Erba PA, Jung 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.
14. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS One* 2019;14(10):e0223857. DOI: 10.1371/journal.pone.0223857.
15. Hase R, Otsuka Y, Yoshida K, Hosokawa N. Profile of infective endocarditis at a tertiary-care hospital in Japan over a 14-year period: characteristics, outcome and predictors for in-hospital mortality. *Int J Infect Dis* 2015;33:62-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.01.003.
16. Maguire DJ, Arora RC, Hiebert BM, Dufault B, Thorleifson MD. The Epidemiology of Endocarditis in Manitoba: A Retrospective Study. *CJC Open* 2021;3(12):1471-1481. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.07.014.
17. Heredia-Rodriguez M, Hernandez A, Bustamante-Munguira J, et al. Evolution of the Incidence, Mortality, and Cost of Infective Endocarditis in Spain Between 1997 and 2014. *J Gen Intern Med* 2018;33(10):1610-1613. DOI: 10.1007/s11606-018-4514-7.
18. Sousa C, Nogueira P, Pinto FJ. Insight into the epidemiology of infective endocarditis in Portugal: a contemporary nationwide study from 2010 to 2018. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21(1):138. DOI: 10.1186/s12872-021-01937-3.
19. Kim JH, Lee HJ, Ku NS, et al. Infective endocarditis at a tertiary care hospital in South Korea. *Heart* 2021;107(2):135-141. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317265.
20. Arora N, Panda PK, Cr P, et al. Changing spectrum of infective endocarditis in India: An 11- year experience from an academic hospital in North India. *Indian Heart J* 2021;73(6):711- 717. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.09.008.
21. Poorzand H, Hamidi F, Sheybani F, et al. Infective Endocarditis: Clinical Characteristics and Echocardiographic Findings. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:789624. DOI: 10.3389/fcvm.2022.789624.
22. Tran HM, Truong VT, Ngo TMN, et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. *PLoS One* 2017;12(12):e0189421. DOI: 10.1371/journal.pone.0189421.
23. Ali SS, Qureshi IA, Ayaz A, et al. Etiology, clinical characteristics, and outcome of infective endocarditis: 10-year experience from a tertiary care center in Pakistan. *Monaldi Arch Chest Dis* 2022. DOI: 10.4081/monaldi.2022.2212.
24. Rabinovich S, Evans J, Smith IM, January LE. A Long-Term View of Bacterial Endocarditis. 337 Cases 1924 to 1963. *Ann Intern Med* 1965;63:185-98. DOI: 10.7326/0003-4819-63-2-185.
25. Watt G, Lacroix A, Pachirat O, et al. Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92(4):871-4. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0689.
26. Noubiap JJ, Nkeck JR, Kwondom BS, Nyaga UF. Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2022;10(1):e77-e86. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00400-9.
27. Barry M, Bari SA, Akhtar MY, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Infective Endocarditis at a Cardiac Center in Saudi Arabia. *J Epidemiol Glob Health* 2021;11(4):435-443. DOI: 10.1007/s44197-021-00013-5.
28. Urina-Jassir M, Jaimes-Reyes MA, Martinez-Vernaza S, Quiroga-Vergara C, Urina-Triana M. Clinical, Microbiological, and Imaging Characteristics of Infective Endocarditis in Latin America: A Systematic Review. *Int J Infect Dis* 2022;117:312-321. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.022.
29. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(10):1001-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.033.
30. Vahabi A, Gul F, Garakhanova S, Sipahi H, Sipahi OR. Pooled analysis of 1270 infective endocarditis cases in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2019;13(2):93-100. DOI: 10.3855/jidc.10056.
31. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006;15(5):256-263. DOI: 10.1016/j.carpath.2006.05.009.
32. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293(24):3012-21. DOI: 10.1001/jama.293.24.3012.
33. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(22):1968-76. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.029.
34. Pericas JM, Zboromyrska Y, Cervera C, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol* 2015;10(7):1215-40. DOI: 10.2217/fmb.15.46.

35. Baddley JW, Benjamin DK, Jr., Patel M, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(7):519-29. DOI: 10.1007/s10096-008-0466-x.
36. Seidl K, Bayer AS, Fowler VG, Jr., et al. Combinatorial phenotypic signatures distinguish persistent from resolving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(2):575-82. DOI: 10.1128/AAC.01028-10.
37. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992;326(18):1215-7. DOI: 10.1056/NEJM199204303261809.
38. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases* 2017;17 1:e1-e14.
39. Mgbojikwe N, Jones SR, Leucker TM, Brotman DJ. Infective endocarditis: Beyond the usual tests. *Cleve Clin J Med* 2019;86(8):559-567. DOI: 10.3949/ccjm.86a.18120.
40. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc* 2020;32(1):58-64. DOI: 10.37616/2212-5043.1010.
41. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1406-10. DOI: 10.1093/clinids/21.6.1406.
42. Olmos C, Vilacosta I, Lopez J, et al. Short-course antibiotic regimen compared to conventional antibiotic treatment for gram-positive cocci infective endocarditis: randomized clinical trial (SATIE). *BMC Infect Dis* 2020;20(1):417. DOI: 10.1186/s12879-020-05132-1.
43. Perica SJ, Llopis J, Gonzalez-Ramallo V, et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis: A Prospective Cohort Study From the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis* 2019;69(10):1690-1700. DOI: 10.1093/cid/ciz030.
44. Rodriguez-Garcia R, Rodriguez-Esteban MA, Garcia-Carus E, Telenti M, Fernandez J. In vitro activity of ceftaroline and ceftobiprole against clinical isolates of Gram-positive bacteria from infective endocarditis: are these drugs potential options for the initial management of this disease? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;98(4):115153. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115153.
45. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(12):6213-22. DOI: 10.1128/AAC.01563-13.
46. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380(5):415-424. DOI: 10.1056/NEJMoa1808312.
47. Lemaigen A, Bernard L, Tattevin P, et al. Oral switch versus standard intravenous antibiotic therapy in left-sided endocarditis due to susceptible staphylococci, streptococci or enterococci (RODEO): a protocol for two open-label randomised controlled trials. *BMJ Open* 2020;10(7):e033540. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033540.
48. Wang A, Chu VH, Athan E, et al. Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J* 2019;210:108-116. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.01.004.
49. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013;173(16):1495-504. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.8203.
50. Davierwala PM, Marin-Cuartas M, Misfeld M, Borger MA. The value of an „Endocarditis Team“. *Ann Cardiothorac Surg* 2019;8(6):621-629. DOI: 10.21037/acs.2019.09.03.