LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
Vidaus ligų klinika

KAROLINA BOGDANAVIČIENĖ

INFEKCINIS ENDOKARDITAS: ETIOLOGIJOS, KLINIKINIŲ SIMPTOMŲ, TYRIMO IR GYDYMO SĄSAJOS ĮVAIRAUS AMŽIAUS IR SKIRTINGOS LYTIES PACIENTŲ GRUPĖSE

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo vadovas
Doc. dr. Daiva Emilija Rekienė

KAUNAS, 2022

TURINYS

1. SANTRAUKA 4
2. SUMMARY 5
3. PADĖKA 6
4. INTERESŲ KONFLIKTAS 6
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS 6
6. SANTRUMPOS 7
7. SĄVOKOS 8
8. ĮVADAS 9
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI 10
10. LITERATŪROS APŽVALGA 11
10.1. Infekcinio endokardito apibrėžimas ir epidemiologija 11
10.2. Infekcinio endokardito rizikos veiksniai ir etiologija 11
10.3. Infekcinio endokardito klinika 12
10.4. Infekcinio endokardito diagnostika 13
10.4.1. Modifikuoti Diuko kriterijai 13
10.4.2. Mikrobiologiniai tyrimai 15
10.4.3. Laboratoriniai tyrimai 15
10.4.4. Instrumentiniai tyrimai 16
10.5. Infekcinio endokardito gydymas 16
10.5.1. Medikamentinis infekcinio endokardito gydymas 16
10.5.2. Chirurginis infekcinio endokardito gydymas 17
10.6. Infekcinio endokardito komplikacijos 18
10.7. Infekcinio endokardito prognozė 18
10.8. Infekcinio endokardito ypatumai skirtingo amžiaus pacientų grupėse 19
10.9. Infekcinio endokardito ypatumai skirtingos lyties pacientų grupėse 20

11. TYRIMO METODIKA IR METODAI 22
12. REZULTATAI 23
12.1. Tiriamųjų kontingentas 23
12.2. Infekcinio endokardito rizikos veiksniai ir etiologija 24
12.2. Klinikiniai infekcinio endokardito požymiai 28
12.3. Infekcinio endokardito diagnostikos ypatumai 29
12.3.1. Laboratoriniai tyrimai 29
12.3.2. Instrumentiniai tyrimai 31
12.4 Infekcinio endokardito gydymo ypatumai 32
12.4 Infekcinio endokardito komplikacijos 34
13. REZULTATŲ APTARIMAS 35
14. IŠVADOS 39
15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS 40
16. LITERATŪROS SĄRAŠAS 42
18. PRIEDAI 48

1. SANTRAUKA

Autorius: Karolina Bogdanavičienė

Darbo pavadinimas: Infekcinis endokarditas: etiologijos, klinikinių simptomų, tyrimo ir gydymo sąsajos įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse

Tyrimo tikslas: Išanalizuoti infekcinio endokardito etiologijos, klinikinių simptomų, tyrimo ir gydymo sąsajas įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse.

Tyrimo uždaviniai: 1. Įvertinti tiriamųjų infekcinio endokardito etiologiją, klinikinius simptomus bei tyrimo ir gydymo ypatumus. 2. Palyginti infekcinio endokardito etiologijos, klinikinių simptomų bei tyrimo ir gydymo ypatumus skirtingose tiriamųjų amžiaus grupėse. 3. Palyginti infekcinio endokardito etiologijos, klinikinių simptomų bei tyrimo ir gydymo ypatumus skirtingos lyties pacientų grupėse.

Tyrimo metodai: Buvo atliktas retrospektyvins tyrimas iš 2012-2020 metais LSMU Kauno ligoninėje dėl infekcinio endokardito stacionarizuotų pacientų ligos istorijų. Medicininiuose dokumentuose buvo vertinami pacientų klinikiniai IE simptomai, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai, gydymo taktika, ligos eiga, komplikacijos ir išeitys. Nuasmeninti pacientų duomenys buvo kaupiami Microsoft Office Excel 2010 ir atlikta statistinė analizė naudojant programinį paketą "IBM SPSS Statistics 22".

Tyrimo dalyviai: 2012-2020 metais LSMU Kauno ligoninėje dėl infekcinio endokardito gydyti pacientai.

Rezultatai: Dažniausi infekcinio endokardito (IE) sukėlėjai tarp tiriamųjų buvo stafilokokai (30,8%, N=20), enterokokai (18,5%, N=12) ir streptokokai (12,3%, N=8). Daugumai pacientų pasireiškė bendras silpnumas (95,4%, N=62), karščiavimas (92,3%, N=60) bei ūžesys širdies plote (63,1%, N=41). Ligos pradžioje CRB padidėjimas >50 mg/l nustatytas 73,8% (N=48). Visiems pacientams (100%, N=65) buvo atlikta TTE ir nustatyta vegetacija (ant aortos (44,6%, N=29) ir dviburio vožtuvo (35,4%, N=23)). Visiems pacientams buvo paimtas kraujo pasėlis, tačiau išauginti galimus patogenus pavyko tik 64,6% (N=42). Antibiotikoterapija vidutiniškai truko 4,5 savaitės (Q_1 – 4,0 savaitės, Q_3 – 6,4 savaitės). Operacinis gydymas taikytas 38,5% (N=25), dažniausiai dėl sunkios vožtuvo disfunkcijos (64,0%, N=16). Dažniausia IE komplikacija – širdies nepakankamumas (ŠN) (83,1%, N=54). Pacientams iki 45 m. nustatyta aukštesnė temperatūra nei vyresniems (>75 m.) pacientams ($p<0,05$). Šaltkrėtis ir leukocitozė rečiau pasireiškė vyresniems nei 75 m. pacientams ($\chi^2=9,665$, $p=0,022$; $\chi^2=13,764$, $p=0,003$). Vyresni nei 75 m. pacientai buvo rečiau operuojami nei jaunesni pacientai ($\chi^2=11,040$, $p=0,012$). ŠN dažniau pasireiškė 61-75 m. amžiaus grupėje ($\chi^2=8,359$, $p=0,039$), o burės plyšimas ir širdies ertmių aneurizma – 46-60 m. grupėje

(χ^2=7,129, p=0,047). Vyrams dažniau nei moterims buvo pažeistas aortos vožtuvas (z=2,479, p=0,013), o moterims – dviburis vožtuvas (z=2,473, p=0,013).

Išvados: Nustačius CRB <50 mg/l neatmesti IE diagnozės, nes ligos pradžioje taip klaidingai atmestume 26,2% (N=17) sergančiųjų IE. Vyresniems nei 75 m. pacientams rečiau pasireiškė aukšta temperatūra, šaltkrėtis, leukocitozė, jie buvo rečiau operuojami. Vyrams dažniau nei moterims buvo pažeistas aortos vožtuvas, o moterims – dviburis vožtuvas.

2. SUMMARY

Author: Karolina Bogdanavičienė

Title: Infective Endocarditis: Etiology, Clinical Symptoms, Diagnostics and Treatment Correlation in Various Age and Different Gender Groups

The aim: to analyze infective endocarditis (IE) etiology, clinical symptoms, diagnostics and treatment correlation in various age and different gender groups.

The objectives: 1. To evaluate infective endocarditis etiology, clinical symptoms, diagnostics and treatment strategies of our patients. 2. To compare etiology, clinical symptoms, diagnostic and treatment strategies in different age groups. 3. To compare etiology, clinical symptoms, diagnostic and treatment strategies in different gender groups.

Methods: a retrospective study was performed from the data of inpatient medical histories of 2012-2020 at LSMU Kaunas Hospital. Clinical symptoms, results of laboratory and instrumental diagnostics, treatment strategies, course, complications and outcomes of the disease were evaluated during the research. Depersonalized patient data was collected in Microsoft Office Excel 2010 and statistical analysis of the data was performed using "IBM SPSS Statistics 22" software package.

Results: The most common causes of IE were staphylococci (30,8%, N=20), enterococci (18,5%, N=12) and streptococci (12,3%, N=8). The majority of patients experienced general weakness (95,4%, N=62), fever (92,3%, N=60), and cardiac murmur (63,1%, N=41). At baseline, an increase in CRB> 50 mg/l was observed in 73,8% (N=48) of cases. All patients (100%, N = 65) underwent TTE and detected vegetations (on the aorta (44,6%, N=29) and mitral valve (35,4%, N=23)). Blood culture was taken in all cases, but only 64,6% (N=42) revealed possible pathogens. The average duration of antibiotic therapy lasted for 4,5 weeks (Q_1 – 4,0 weeks, Q_3 – 6,4 weeks). Surgical treatment was used in 38,5% (N=25) of cases, mostly due to severe valve dysfunction (64,0%, N=16). The most common complication of IE was heart

failure (83,1%, N=54). For patients under 45 years of age higher temperature was observed than in older (> 75 years) patients (p<0,05). Chills and leukocytosis were less common in those over 75 years of age (χ^2=9,665, p=0,022; χ^2=13,764, p=0,003). Older than 75 years patients underwent surgery less frequently than younger patients (χ^2=11,040, p = 0,012). Heart failure was more common in 61-75 year old age group (χ^2 = 8,359, p=0,039), and rupture of the leaflet and aneurysm – in 46-60 year old group (χ^2 = 7,129, p=0,047). Men were more likely than women to have damage to the aortic valve (z=2,479, p=0,013) and women – to mitral valve (z=2,473, p=0,013).

Conclusions: Setting a CRB <50 mg/l should not rule out the diagnosis of IE, as it would erroneously rule out almost a third (26,2%, N=17) of patients with IE at the beginning of the disease. Patients older than 75 years were found to have a lower incidence of fever, chills, leukocytosis, and less frequent surgery. Men were more likely than women to have damage to the aortic valve and women - to mitral valve.

3. PADĖKA

Dėkoju šio mokslinio darbo vadovei doc. dr. Daivai Emilijai Rekienei už visapusišką pagalbą organizuojant ir rašant baigiamąjį mokslinį darbą.

Dėkoju LSMU Kauno ligoninės direktoriui prof. habil. dr.Albinui Naudžiūnui už suteiktą galimybę atlikti baigiamąjį mokslinį darbą Vidaus ligų klinikoje.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Rašant baigiamąjį magistrinį darbą autoriui interesų konfliktų nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras, Bioetikos leidimo išdavimo data: 2020-12-18. Leidimo numeris: BEC-MF-143.

6. SANTRUMPOS

AV – aortos vožtuvas

***AATS** (American Association for Thoracic Surgery)* - Amerikos krūtinės chirurgijos asociacija

CD – cukrinis diabetas

CNS – centrinė nervų sistema

CRB – C-reaktyvinis baltymas

EKS – elektrokardiostimuliatorius

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

ESC (*European Society of Cardiology)* - Europos kardiologų draugija

^{18}F-FDG-PET – radiofarmacinio preparato fluorodeoksigliukozės pozitrono emisijos tomografija

HI – Higienos institutas

IE – infekcinis endokarditas

IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius

KS IF – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija

KT – kompiuterinė tomografija

LSMU – Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

MIK – minimali inhibicinė koncentracija

MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – meticilinui atsparus *Staphylococus aureus*

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MSSA (*Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*) – meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus*

MV – mitralinis (dviburis) vožtuvas

MVP – mitralinio (dviburio) vožtuvo prolapsas

PGR – polimerazės grandininė reakcija

proc. – procentai

PVE – protezuoto vožtuvo endokarditas

SN – standartinis nuokrypis

PET/KT – pozitronų emisijos tomografija atliekama kartu su kompiuterine tomografija

SPECT/KT – vienos fotonų emisijos kompiuterinė tomografija kartu su kompiuterine tomografija

TEE – transezofaginė (perstemplinė) echokardiografija

TTE – transtorakalinė echokardiografija

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

7. SĄVOKOS

***ACEF** (age, creatinine and ejection fraction)* **balas** – tai skalė, padedanti vertinti pacientų, sergančių infekciniu endokarditu ar kitomis ūmiomis širdies patologijomis, blogų išeičių riziką. Ši skalė mirties riziką vertina pagal paciento amžių, kreatinino koncentraciją serume bei kairiojo skilvelio išmetimo frakciją [1].

Europos kardiologų draugija (ESC – *European Society of Cardiology)* – tai nepriklausoma, ne pelno siekianti organizacija, kurios tikslas yra sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų paplitimą gerinant širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos, diagnostikos ir gydymo strategijas, paremtas įrodymais pagrįstomis mokslinėmis žiniomis [2].

HACEK grupės bakterijos – tai gramneigiamų bacilų grupė, kuriom priklauso *Haemophilus* rūšys, *Aggregatibacter* rūšys, *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* ir *Kingella* rūšys. Šios bakterijos kolonizuoja burnaryklę ir viršutinius kvėpavimo takus [3].

Transtorakalinė echokardiografija (TTE) – ultragarsinis širdies tyrimas atliekamas per krūtinės ląstą, dažniausiai naudojant 1,5-4 MHz dažnio ultragarsą [4].

Transezofaginė (stemplinė) echokardiografija (TEE) – ultragarsinis širdies tyrimas, kurio metu į paciento stemplę įkišamas 4-7 MHz dažnio daviklis (kuo didesnis daviklio dažnis, tuo didesnė skiriamoji geba ir mažesnis ultragarso spindulių skvarbos gylis) [4].

Natūralaus (natyvinio) vožtuvo infekcinis endokarditas – tai infekcinis vidinio širdies sluoksnio (endokardo) uždegimas, kurio metu pažeidžiamas natūralus širdies vožtuvas [5,6].

Protezuoto vožtuvo infekcinis endokarditas - tai infekcinis vidinio širdies sluoksnio (endokardo) uždegimas, kurio metu pažeidžiamas protezuotas širdies vožtuvas [5,6].

Pirminis infekcinis endokarditas – tai natūralaus vožtuvo infekcinis endokarditas, kurio metu pažeidžiamas sveikas vožtuvas [5,6].

Antrinis infekcinis endokarditas – tai natūralaus vožtuvo infekcinis endokarditas, kuris prasideda jau pažeistame vožtuve (pvz.: reumato ar degeneracinės širdies ydos) [5,6].

8. ĮVADAS

Infekcinis endokarditas (IE) yra potencialiai mirtina vidinio širdies sluoksnio (endokardo) infekcija, dažniausiai sukeliama bakterijų, patekusių į kraujotaką ir kolonizavusių vidinį širdies sluoksnį [7]. Nepaisant tobulėjančių diagnostikos ir gydymo strategijų IE iki šiol siejamas su dideliu mirtingumu ir sunkiomis komplikacijomis [5]. Šios ligos dažnis pasaulyje siekia nuo 3 iki 7 atvejų 100 000 gyventojų per metus [8], o mirtingumas vis dar išlieka didelis – 25-30% [9,10]. Infekcinis endokarditas užima trečią-ketvirtą vietą tarp labiausiai paplitusių mirtinų infekcinių susirgimų pasaulyje [8]. Remiantis Higienos instituto (HI) 2012-2019 metų mirties priežasčių duomenimis, Lietuvoje nuo ūminio ir poūmio endokardito kasmet miršta nuo 9 iki 25 asmenų [11–18]. Šie duomenys įrodo, kad IE yra aktuali problema Lietuvoje ir pasaulyje, todėl būtina toliau analizuoti šios ligos klinikos, diagnostikos ir gydymo ypatumus.

Dažniausi IE sukėlėjai yra bakterijos – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, enterokokai ir *Streptococcus bovis*, tačiau IE mikrobiologinis profilis nuolatos kinta ir priklauso nuo daugybės faktorių [19].

Siekiant išvengti sunkių IE komplikacijų ir blogų ligos išeičių itin svarbu kuo greičiau diagnozuoti IE ir pradėti adekvatų jo gydymą [20]. Infekcinio endokardito klinikiniam pasireiškimui būdingi tokie nespecifiniai simptomai kaip karščiavimas ir bendras negalavimas, todėl šios ligos diagnostika yra apsunkinta ir būtina įvertinti šią ligą predisponuojančius veiksnius siekiant laiku ją įtarti [21].

Pagrindiniai IE diagnostikos metodai – kraujo pasėlis ir echokardiografija, tačiau tam tikroms pacientų grupėms naudinga atlikti papildomus tyrimus diagnozei patikslinti [21]. Diagnozei patvirtinti naudojami modifikuoti Diuko kriterijai [20], tačiau net remiantis jais diagnozės nustatymas neretai būna pavėluotas ir siejamas su sunkiomis IE komplikacijomis [22].

Svarbu atkreipti dėmesį į IE pasireiškimą ir prognozę skirtingos lyties pacientų grupėse. Remiantis HI 2012-2019 metų mirties priežasčių statistiniais duomenimis akivaizdu, kad Lietuvoje kiekvienais metais nuo IE miršta daugiau vyrų nei moterų (80 vyrų ir 47 moterys t.y. apie 10 vyrų ir 6 moteris per metus) [11–18], todėl svarbu išsiaiškinti, kas lemia tokius epidemiologinius skirtumus ir kokie dar epidemiologiniai IE skirtumai yra tarp skirtingos lyties grupių.

Nors IE būdingesnis vyresnio amžiaus žmonėms, juo gali sirgti ir jaunesni pacientai, ypač turintys ligą predisponuojančių veiksnių, tokių kaip įgimta širdies yda, intraveninių narkotikų vartojimas, imunosupresija ar cukrinis diabetas [23]. Moksliniuose tyrimuose vis dažniau pabrėžiami IE etiologijos, klinikinio pasireiškimo ir gydymo ypatumų skirtumai įvairiose pacientų amžiaus grupėse, todėl svarbu

toliau juos analizuoti ir remiantis gautais duomenimis tobulinti IE diagnostikos ir gydymo strategijas atsižvelgiant į paciento amžių.

Dėl šių priežasčių yra itin svarbu toliau tirti ir analizuoti IE sergančių pacientų klinikinius simptomus, ligos etiologiją, tyrimo ir gydymo ypatumus bei ieškoti sąsajų su pacientų amžiumi bei lytimi. Tai padėtų labiau individualizuoti IE diagnostikos ir gydymo strategijas siekiant geresnių gydymo rezultatų. Taigi siekiant išanalizuoti IE klinikinių simptomų, etiologijos, tyrimo ir gydymo ypatumus įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse atlikome retrospektyvinę analizę iš LSMU Kauno ligoninėje 2012-2020 metais gydytų pacientų ligos istorijų.

9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas:

Išanalizuoti infekcinio endokardito etiologijos, klinikinių simptomų, tyrimo ir gydymo sąsajas įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti tiriamųjų infekcinio endokardito etiologiją, klinikinius simptomus bei tyrimo ir gydymo ypatumus.
2. Palyginti infekcinio endokardito etiologijos, klinikinių simptomų bei tyrimo ir gydymo ypatumus skirtingose tiriamųjų amžiaus grupėse.
3. Palyginti infekcinio endokardito etiologijos, klinikinių simptomų bei tyrimo ir gydymo ypatumus skirtingos lyties pacientų grupėse.

Hipotezė: Infekcinio endokardito etiologija, klinikiniai simptomai, tyrimo ir gydymo ypatumai statistiškai reikšmingai skirsis įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse.

10. LITERATŪROS APŽVALGA

10.1. Infekcinio endokardito apibrėžimas ir epidemiologija

Infekcinis endokarditas yra vidinio širdies sluoksnio (endokardo) infekcija, kuri gali pažeisti vieną ar daugiau širdies vožtuvų ir tokiu būdu sukelti širdies vožtuvų disfunkciją, vedančią link sunkiai valdomo kongestinio širdies nepakankamumo ir kitų mirtinų komplikacijų [24]. Nepaisant tobulėjančių diagnostikos ir gydymo strategijų infekcinio endokardito eigos sunkumas ir prognozė negerėja [25]. Populiacijos senėjimas ir didėjantis implantuojamų intrakardinių prietaisų ir dirbtinių širdies vožtuvų naudojimas keičia IE epidemiologiją [9]. Infekciniu endokarditu pasaulyje kasmet suserga nuo 3 iki 10 žmonių 100 000 gyventojų, iš kurių net iki 30% miršta 30 dienų laikotarpyje [9]. Remiantis HI duomenimis, Lietuvoje 2012-2020 metais sergamumas infekciniu endokarditu siekė 5-8 atvejus 100 000 gyventojų su stebimu sergamumo didėjimu (2012-2013 metais - 5 atvejai, 2014 ir 2019 m. – 7 atvejai, 2015-2018 ir 2020 m. - 8 atvejai 100 000 gyventojų) [26].

Infekcinis endokarditas klasifikuojamas į ūminį (simptomai tęsiasi iki 6 savaičių), poūmį (simptomai trunka nuo 6 savaičių iki 3 mėnesių) ir lėtinį (trunka ilgiau nei 3 mėnesius) [23].

10.2. Infekcinio endokardito rizikos veiksniai ir etiologija

Infekcinį endokarditą dažniausiai sukelia bakterijos, patekusios į kraujotaką ir su krauju nukeliavusios į širdį, kur jos prisitvirtina prie pažeistų vožtuvų ar pažeisto širdies audinio [27]. Didesnę riziką susirgti infekciniu endokarditu turi asmenys su ligą predisponuojančiais rizikos veiksniais [9,27]:

- Vyresnis amžius (daugiau nei 60 metų) [28]
- Vyriška lytis [28]
- Dirbtiniai širdies vožtuvai ar implantuojami širdies prietaisai (širdies stimuliatorius, implantuojamas kardioverteris defibriliatorius (IKD))
- Reumato ar kitos ligos nulemtas vožtuvo pažeidimas
- Įgimtos širdies ydos (dviburis aortos vožtuvas, mitralinio vožtuvo prolapsas (MVP))
- Anamnezėje buvęs endokarditas
- Intraveninių narkotikų vartojimas

- Lėtinė inkstų liga (dializuojami pacientai)
- Lėtine kepenų liga
- Onkologiniai susirgimai
- Kortikosteroidų vartojimas
- Netinkama burnos higiena
- Ilgai naudojami intraveniniai kateteriai
- Blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas (CD)
- Imunosupresinė būklė (įskaitant žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją)

Natyvinio vožtuvo infekcinis endokarditas dažniausiai formuojasi esant predisponuojantiems faktoriems (reumatui, įgimtom širdies ligom, dviburio vožtuvo prolapsui, degeneracinėm širdies ligom (dviburio aortos vožtuvo kalcifikacijai, Marfano sindromui, sifiliui), kurie pažeidžia vožtuvą ir padaro jį imlesnį infekcijai. Tokį pažeistą natyvinį širdies vožtuvą infekcinio endokardito metu dažniausiai (iki 70%) kolonizuoja streptokokai (*S.viridans, S.bovis*) ir enterokokai, rečiau (25%) – stafilokokai, kurie lemia agresyvesnę ligos eigą [24]. Vis dėlto pastaraisiais metais infekciniu endokarditu suserga vis daugiau sveikų asmenų, neturėjusių jokių anksčiau patvirtintų širdies patologijų [5,29].

Dažniausi infekcinio endokardito sukėlėjai yra gramteigiami kokai - streptokokai, stafilokokai ir enterokokai [30], taip pat gramneigiamos lazdelės, tarp jų ir HACEK bakterijos [31]. Vis dėlto yra pastebėta, kad IE epidemiologija nuolatos kinta ir per pastaruosius 5 dešimtmečius reikšmingai padaugėjo stafilokokų ir enterokokų sukelto IE atvejų bei sumažėjo infekcinio endokardito, sukelto *Streptococcus viridans* bei gramneigiamų kultūrų [32].

Tyrimų duomenimis pasaulyje daugėja *Staphylococcus aureus* sukelto infekcinio endokardito [8] ir anot daugelio studijų auksinis stafilokokas šiuo metu yra pagrindinis infekcinio endokardito sukėlėjas (apie 26,6% visų atvejų) [9,33]. Auksinis stafilokokas (*S.aureus*) dažnai lemia agresyvią šios ligos formą, ypač vyresnio amžiaus asmenims ir kitoms rizikos grupėms [29]. Kiti dažni IE sukėlėjai – *Viridans* grupės streptokokai (18,7%), kiti streptokokai (17,5%) ir enterokokai (10,5%) [9].

10.3. Infekcinio endokardito klinika

Klinikinis IE pasireiškimas yra itin kintantinis ir gali pasireikšti ūmine, poūme ar lėtine forma, priklausomai nuo sukėlėjo, ligą predisponuojančių veiksnių bei gretutinių susirgimų [9]. Dažniausiai IE klinika primena gripo simptomus (*flu-like illness)*, todėl diagnozuoti IE nėra lengva [34]. Iki 90% pacientų

sergančių IE skundžiasi karščiavimu, kurį dažnai lydi bendriniai simptomai (šaltkrėtis, bendras negalavimas, prastas apetitas, svorio kritimas, naktinis prakaitavimas) [5,9]. Širdies ūžesiai išklausomi iki 85% atvejų, o embolinės komplikacijos yra nustatomos iki 25% infekcinio endokardito atvejų [5,9]. Embolija į smegenis, plaučius ar blužnį pasitaiko iki 30% pacientų ir dažnai yra pirma IE klinikinė išraiška [5]. Nors klasikiniai infekcinio endokardito simptomai šiais laikais dažniau sutinkami besivystančiose šalyse, kraujagysliniai ir imunologiniai reiškiniai, tokie kaip Oslerio mazgeliai, Roto dėmelės ir glomerulonefritas, vis dar sutinkami klinikinėje praktikoje [5].

Anot Europos kardiologų draugijos (ESC – *European Society of Cardiology)* infekcinis endokarditas turi būti įtartas kiekvienam karščiuojančiam pacientui su emboliniais reiškiniais [5]. Tuo tarpu gairėse skubios pagalbos gydytojams rekomenduojama įtarti IE kiekvienam pacientui su į gripą panašiais simptomais ir IE rizikos veiksniais (struktūriniais širdies pažeidimais, intraveninių narkotikų vartojimu anamnezėje, imunodeficitu (vaskulitu, ŽIV, CD, onkologija), nozokominiais rizikos veiksniais ir netinkama burnos higiena) ir atlikti kraujo pasėlį bei echokardiografiją kaip pagrindinius IE diagnostinius tyrimus [34].

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad vyresnis amžius ar imunosupresija gali lemti atipinį ligos pasireiškimą t.y. gali rečiau pasireikšti karščiavimas nei jaunesniems pacientams, todėl svarbu atidžiai įvertinti IE rizikos veiksnius [5].

10.4. Infekcinio endokardito diagnostika

Infekcinio endokardito diagnostika susideda iš klinikinio, mikrobiologinio ir echokardiografinio tyrimo rezultatų, kurie vertinami pagal modifikuotus Diuko kriterijus [35]. Diagnozės jautrumas remiantis šiais kriterijais siekia 80%, tačiau jautrumas yra ženkliai mažesnis esant protezuoto vožtuvo endokarditui (PVE) ar implantuojamų širdies prietaisų infekcijai [5,9,36]

10.4.1. Modifikuoti Diuko kriterijai

- **Didieji infekcinio endokardito kriterijai** [5,9]**:**
    - Teigiami kraujo pasėlių rezultatai su tipiniais IE sukėlėjais (*Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, HACEK* grupės bakterijos, *Staphylococcus aureus* arba visuomenėje įgyti enterokokai nesant pirminio židinio*)* 2 atskiruose pasėliuose.

- Mikroorganizmai, kurie siejami su IE dėl pastoviai teigiamų kraujo pasėlio rezultatų:
  - Du ar daugiau teigiami kraujo pasėliai paimti su 12 valandų tarpu, arba
  - Visi 3 ar dauguma iš ≥4 pasėlių teigiami, kai tarp pirmo ir paskutinio pasėlio ėmimo praėjusi valanda ar daugiau, arba
  - Vienas teigiamas kraujo pasėlis su *Coxiella burnetii* arba I fazės IgG antikūnų titru daugiau nei 1:800.
- Vaizdiniai tyrimai:
  - Echokardiografijai būdingi IE požymiai: vegetacija, abscesas, pseudoaneurizma ar intrakardinė fistulė, vožtuvo perforacija ar aneurizma, naujai atsiradusi vožtuvo protezo disfunkcija.
  - PET/KT ar SPECT/KT metu nustatytas nenormalus aktyvumas aplink protezuotą vožtuvą praėjus daugiau nei 3 mėnesiams po operacijos.
  - Pažeidimai aplink vožtuvą, nustatyti širdies kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimu.

- **Mažieji kriterijai:**
  - Predisponuojanti širdies liga ar intraveninių narkotikų vartojimas
  - Karščiavimas >38ºC
  - Kraujagysliniai reiškiniai (įskaitant nustatytus vaizdinių tyrimų metu): arterijų embolija, blužnies infarktas, mikotinės aneurizmos, intrakranialinė hemoragija ir Dženvėjaus *(Janeway)* pažeidimai.
  - Imunologiniai reiškiniai: glomerulonefritas, Oslerio mazgeliai, Roto dėmės ir reumatoidinis faktorius.
  - Mikrobiologiniai įrodymai: teigiamas kraujo pasėlis, neatitinkantis didžiųjų kriterijų ar serologinio tyrimo rezultatas, siejamas su mikroorganizmu, galinčiu sukelti IE.

Infekcinio endokardito apibrėžimas pagal modifikuotus Diuko kriterijus:

- **Tikrasis infekcinis endokarditas**
  - **Patologiniai kriterijai:**
    - Mikroorganizmai, išaugę iš kraujo pasėlio ar nustatyti histologiniame tyrime iš vegetacijos nuo vožtuvo, embolizavusios vegetacijos ar intrakardinio absceso mėginio, arba
    - Patologiniai pokyčiai: vegetacija ar intrakardinis abscesas, patvirtintas histologiniu tyrimu, rodančiu aktyvų endokarditą.
  - **Klinikiniai kriterijai:** 2 didieji kriterijai, arba 1 didysis ir 3 mažieji, arba 5 mažieji kriterijai.
- **Galimas infekcinis endokarditas:** 1 didysis ir 1 mažasis kriterijus arba 3 mažieji kriterijai.

- **Paneigtas infekcinis endokarditas:**
  - Nustatyta kita diagnozė
  - Simptomų išnykimas skiriant antibiotikoterapiją 4 ar mažiau dienų
  - Jokių patologinių IE požymių operacijos ar autopsijos metu, kai antibiotikoterapija buvo skirta 4 ar mažiau dienų
  - Neatitinka galimo IE kriterijų

10.4.2. Mikrobiologiniai tyrimai

Svarbiausias standartinis tyrimas, naudojamas IE diagnostikoje – kraujo pasėlis, kuris tyrimą kartojant rodo besitęsiančią bakteremiją (>30 minučių trukmės) [37]. Tačiau 5-10% IE atvejų gaunamas klaidingai neigiamas kraujo pasėlio rezultatas, dažniausiai nulemtas antibiotikų vartojimo prieš paimant kraujo pasėlį [37]. Kituose šaltiniuose teigiama, kad IE sukėlėjai neišauginami net iki 35% atvejų, kas itin apsunkina IE klinikinės eigos prognozę ir gali lemti nepalankias ligos išeitis [38]. Klinikinėje praktikoje įtariant IE turi būti imami mažiausiai du kraujo pasėliai siekiant didesnio nei 90% jautrumo [37]. Siekiant nustatyti bakteremiją iki 98% atvejų, antibiotikoterapija turėtų būti pradėta tik paėmus tris kraujo pasėlius [9]. Antibiotikoterapijos paskyrimas prieš paimant kraujo pasėlius yra pagrindinė neigiamos kultūros IE priežastis, siejama su netinkamu antimikrobiniu gydymu, netikslia diagnoze ir dažnai ilgesniu bei labiau toksišku gydymu [9].

Nors skubi IE sukėlėjo identifikacija yra itin svarbi sėkmingam IE gydymui, neigiamas kraujo pasėlis sergant IE išlieka aktualia problema, siejama su antibiotikoterapijos skyrimu prieš paimant kraujo pasėlį, netinkamu mėginio paėmimu, lepiomis terpei bakterijų kultūromis, intraląsteliniais sukėlėjais (*Coxiella burnetii, Bartonella spp.*) bei sunkiai išauginamais mikroorganizmais (*Mycobacteria, Tropheryma whipplei,* grybais) [38].

10.4.3. Laboratoriniai tyrimai

Karščiuojantiems pacientams IE įtarimą sustiprina laboratoriniai infekcijos rodikliai, tokie kaip padidėjęs C reaktyvinis baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), leukocitozė, anemija ir mikroskopinė hematurija, tačiau šie rodikliai nėra specifiniai [5].

Sepsio sunkumas vertinamas pagal laboratorinių tyrimų rezultatus (leukocitozę, CRB, prokalcitoniną, ENG) ir organų disfunkcijos žymenis (laktatus, bilirubiną, trombocitopeniją, kreatininą) [5].

10.4.4. Instrumentiniai tyrimai

Skubi transtorakalinė echokardiografija (TTE) yra būtina visais atvejais įtariant IE, o kai TTE neužtenka siekiant tiksliai nustatyti diagnozę, turi būti atliekama transezofaginė (stemplinė) echokardiografija (TEE) [30]. Transezofaginė echokardiografija taip pat turėtų būti atliekama pacientams su galimomis intrakardinėmis komplikacijomis [39]. Jei TEE metu IE nenustatytas, tačiau išlieka IE įtarimas, reiktų pakartoti TEE po 3-5 dienų [39]. Pagal Diuko diagnostinius kriterijus, pagrindiniai echokardiografiniai radiniai, identifikuojantys IE yra šie: vegetacijos ant širdies vožtuvų, abscesas ir naujai atsiradusi regurgitacija [24].

Daugėjant pacientų su dirbtiniais širdies vožtuvais ir intrakardiniais prietaisais svarbu atsižvelgti į tai, kad šiai pacientų grupei diagnozuojant IE modifikuoti Diuko kriterijai nėra pakankamai jautrūs, todėl turi būti apsvarstyti alternatyvūs vaizdiniai diagnostikos metodai, kurie padeda patikslinti IE diagnozę t.y. viso kūno kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas, smegenų magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), ^{18}F-FDG-PET ir SPECT/KT tyrimai [40,41]. Šie nauji vaizdiniai tyrimai gali ženkliai padidinti klinikinės diagnozės jautrumą esant protezuoto vožtuvo endokarditui [42].

Pacientams, sergantiems IE, itin svarbu stebėti neurologinę būklę ir nustačius neurologinius deficitus, stiprų lokalizuotą galvos skausmą ar meninginius simptomus būtina atlikti galvos vaizdinius tyrimus centrinės nervų sistemos (CNS) kraujavimui ar intrakranialinei mikotinei aneurizmai nustatyti [39].

10.5. Infekcinio endokardito gydymas

10.5.1. Medikamentinis infekcinio endokardito gydymas

Antibiotikoterapija yra pirmaeilis IE gydymo metodas [39]. Siekiant užtikrinti maksimalų gydymo efektyvumą svarbi ankstyva IE diagnozė, tikslus IE sukėlusių mikroorganizmų identifikavimas, patikimas jautrumo antibiotikams nustatymas, ilgalaikis intraveninis baktericidinių antimikrobinių preparatų skyrimas

ir agresyvus chirurginis gydymas esant indikacijoms [39]. Empirinė antibiotikoterapija privalo būti plataus spektro, padengianti visus labiausiai tikėtinus patogenus [39].

Per pastaruosius dvidešimt metų reikšmingai sumažėjo IE gydymas aminoglikozidais (jie skiriami tik esant enterokokų, penicilinui atsparių streptokokų ir sintetinio vožtuvo stafilokokų sukeltam endokarditui gydyti) [31]. Penicilinai išlieka pirmos eilės pasirinkimo vaistais gydant streptokokų, enterokokų ir MSSA (*Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* - meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus*) sukeltą IE [31]. Stafikokų sukeltam natyvinio vožtuvo IE gydyti skiriama 4-6 savaičių trukmės monoterapija antistafilokokiniu penicilinu arba cefazolinu esant MSSA bei vankomicinu arba daptomicinu esant MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – meticilinui atsparus *Staphylococus aureus*) [31]. Esant dirbtinio vožtuvo stafilokokiniam IE minėta monoterapija turi būti kombinuojama su gentamicinu (pirmas dvi gydymo savaites) ir rifampicinu (visą gydymo laikotarpį) [31]. Stabilizavus paciento būklę yra saugu ir efektyvu intraveninę antibiotikoterapiją pakeisti peroraliniais antibiotikais.

10.5.2. Chirurginis infekcinio endokardito gydymas

Remiantis Amerikos krūtinės chirurgijos asociacijos (*AATS – American Association for Thoracic Surgery)* 2016 metų gairėmis, standartinės IE chirurginio gydymo indikacijos yra sunkus širdies nepakankamumas, sunki vožtuvo disfunkcija, protezuoto vožtuvo infekcija, invazija už vožtuvo lapelių ribų, pasikartojanti sisteminė embolizacija, didelės (>10mm) judrios vegetacijos arba persistuojantis sepsis nepaisant adekvačios antibiotikoterapijos ilgiau nei 5-7 dienas [43]. Amerikos krūtinės chirurgijos asociacija ir Europos kardiologų draugija (*European Society of Cardiology)* rekomenduoja, kad IE atveju gydyme dalyvautų specializuotos infekcinio endokardito komandos centruose, kuriuose atliekamos kardiochirurginės operacijos [44]. *AATS* gairėse pabrėžiama, kad nustačius indikaciją chirurginiam gydymui operacija turi būti atlikta nedelsiant [43]. Operacijos metu infekuoti ir nekrozavę audiniai bei svetimkūniai turi būti radikaliai pašalinami [43]. Pažeistas vožtuvas dažniausiai yra protezuojamas arba atliekama rekonstrukcinė vožtuvo plastika [44]. Labai svarbu atlikti operacijos metu pašalintų audinių pasėlius ir nustatyti jų jautrumą antibakteriniam gydymui, ypač esant neigiamiems kraujo pasėlių rezultatams [44]. Jei sukėlėjas lieka neaiškus arba kyla abejonių, turėtų būti svarstoma dėl polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimo atlikimo sukėlėjui patikslinti [44].

10.6. Infekcinio endokardito komplikacijos

Infekcinis endokarditas gali pažeisti beveik bet kurį organą ir sukelti kardines ir ekstrakardines komplikacijas [45]. Intrakardinė vegetacija gali didėti, sukelti vožtuvo destrukciją ir tokiu būdu sąlygoti vožtuvo nepakankamumą, kuris sukelia dažniausią IE komplikaciją – širdies nepakankamumą [45]. Vegetacija taip pat gali embolizuoti ir pasiekti smegenis, blužnį, inkstus (esant kairiosios širdies IE) bei plaučius (esant dešiniosios širdies IE) ir taip sukelti insultą, blužnies ar inksto infarktą, sepsinę infarktinę pneumoniją ir kitas sunkias IE komplikacijas [45]. Sisteminės embolinės komplikacijos yra susijusios su vegetacijų dydžiu ir mobilumu (4mm vegetacijos nesukelia klinikinės neurologinės simptomatikos, o nuo 10mm kliniškai reikšmingų embolinių komplikacijų rizika ženkliai išauga, todėl turėtų būti apsvarstyta chirurginė intervencija) [46]. Kitos IE komplikacijos: miokardo infarktas, perikarditas, aritmijos, širdies ertmių aneurizma, abscesai, artritas, miozitas, glomerulonefritas, ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas bei mezenterinė išemija [47].

10.7. Infekcinio endokardito prognozė

Blogos prognozės faktoriais sergant IE laikomi trys pagrindiniai veiksniai: vyresnis amžius, inkstų funkcijos nepakankamumas ir maža kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KS IF), kurie vertinami bendrai skaičiuojant *ACEF (age, creatinine and ejection fraction)* balą, pagal kurį galima numatyti pacientų mirties riziką [1].

Infekcinio endokardito blogos prognozės rodikliai [5]**:**

- **Susiję su pacientu:**
    - Vyresnis amžius
    - Dirbtinis širdies vožtuvas
    - Cukrinis diabetas ir kitos gretutinės ligos (imunosupresija, inkstų ar plaučių ligos)
- **Susiję su sukėlėjais:**
    - *Staphylococcus aureus*
    - Grybai
    - Ne *HACEK* gramneigiamos bakterijos
- **Echokardiografiniai radiniai:**
    - Perianuliarinės komplikacijos

- Didelio laipsnio kairiosios širdies vožtuvo regurgitacija
- Maža kairiojo skilvelio išmetimo frakcija
- Plautinė hipertenzija
- Didelės vegetacijos (>10mm)
- Sunki protezuoto vožtuvo disfunkcija
- Priešlaikinis mitralinio vožtuvo užsidarymas ar kiti padidėjusio diastolinio spaudimo požymiai

10.8. Infekcinio endokardito ypatumai skirtingo amžiaus pacientų grupėse

Įvairūs moksliniai tyrimai analizuoja IE pasireiškimo, ligos eigos ir išeičių sąsajas su pacientų amžiumi. Ispanijoje 2019 metais atlikto prospektyvinio kohortinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 3120 pacientų, sirgusių IE, buvo nustatyta, kad skirtingose amžiaus grupėse klinikinis IE pasireiškimas reikšmingai nesiskyrė, tačiau pacientų, kurių amžius buvo ≥ 80 metų ir kurie turėjo daug gretutinių ligų (įvertinta remiantis *CCI* - Čarlsono komorbidiškumo indeksu) bei kuriems nebuvo atlikta operacija, mirtingumas nuo IE buvo didesnis [48]. 2013-2017 metais Ispanijoje atlikto retrospektyvinio kohortinio tyrimo metu, kuriame buvo lyginami IE pasireiškimo ypatumai trijose amžiaus grupėse (pacientų iki 65 metų, 65-79 metų ir vyresnių nei 80 metų amžiaus pacientų), nustatyta, kad IE klinikiniai ir epidemiologiniai ypatumai šiose amžiaus grupėse statistiškai reikšmingai skyrėsi t.y. 65-79 metų amžiaus pacientams buvo mažiau būdingas protezuoto širdies vožtuvo IE nei kitose amžiaus grupėse bei šiai amžiaus grupei buvo labiau būdingos degeneracinės širdies ligos [49]. Šio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad chirurginės intervencijos buvo reikšmingai dažniau atliekamos pacientams iki 79 metų lyginant su vyresniais nei 80 metų pacientais [49].

Moksliniuose tyrimuose taip pat nustatyta, kad pacientų, kurie yra operuojami dėl IE komplikacijų, mirtingumas stipriai koreliuoja su vyresniu pacientų amžiumi. Danijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad jaunesnių nei 60 metų amžiaus pacientų 90 dienų mirštamumas yra apie 6-7%, tuo tarpu 75 metų ir vyresnių pacientų mirštamumas siekia 20%, o atliekant kombinuotą aortos ir mitralinio vožtuvo operaciją mirtingumas siekia net 36% [50].

Priklausomai nuo pacientų amžiaus gali skirtis ir IE patekimo vartai, etiologija bei infekcinio endokardito klinikinė eiga. Keturiuose Europos centruose vykdyto tyrimo metu, kuriame dalyvavo 315 pacientų, nustatyta, kad vyresniems pacientams (>70 m.) virškinamasis traktas ir šlapimo takai yra labiau būdingi infekcijos patekimo vartai nei jaunesniems pacientams [51]. Be to, jiems buvo būdingesnis širdies

stimuliatoriaus IE ir dažniau nustatyta anemija. Šio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad *Streptococcus bovis* sukeltas IE buvo retesnis, o *Staphylococcus aureus* dažnesnis jaunesniems pacientams (<50 m.). Tačiau minėto tyrimo metu nebuvo nustatyta jokių reikšmingų echokardiografijos rezultatų bei embolinių komplikacijų skirtumų tarp skirtingo amžiaus pacientų grupių. Be to, nors bendras mirštamumas nuo IE buvo didesnis vyresnio amžiaus pacientų grupėse, visų amžiaus grupių mirštamumas po operacijos buvo nedidelis [51].

Tuo tarpu Lietuvoje nebuvo atlikta tyrimų, analizuojančių infekcinio endokardito ypatumų skirtumus skirtingo amžiaus pacientų grupėse, todėl itin svarbu tai padaryti.

10.9. Infekcinio endokardito ypatumai skirtingos lyties pacientų grupėse

Infekcinio endokardito etiologija ir pasireiškimo ypatumai gali priklausyti nuo paciento lyties. Visų pirma svarbu paminėti, kad infekciniu endokarditu dvigubai dažniau serga vyrai nei moterys [52,53]. Anot Europos kardiologų draugijos (*ESC*), IE dažniau pasireiškia vyrams, kurių amžius yra apie 60 metų [54]. Sisteminėje literatūros apžvalgoje pastebėta, kad vyrų sergamumas IE per pastaruosius penkis dešimtmečius dar labiau išaugo ir dar labiau pralenkė moterų sergamumą nei anksčiau [32].

Nuo lyties gali priklausyti IE pasireiškimas ir klinikinės eigos ypatumai. Ispanijoje atlikto tyrimo metu, kuriame buvo analizuotas 621 IE atvejis, pastebėta, kad moterų grupėje IE dažniau pažeidė mitralinį vožtuvą, o vyrų grupėje – aortos vožtuvą. Be to, šio tyrimo metu nustatyta, kad moterims dažniau pasireiškė septinis šokas ir ilgiau persistuodavo infekcija nei vyrų grupėje [53]. Tyrimo metu taip pat pastebėta, kad vyrams dažnesnis buvo natyvinio vožtuvo IE, o moterims dažniau pasitaikydavo protezuoto mechaninio mitralinio vožtuvo IE. Be to, vyrams dažniau pasireikšdavo tokios komplikacijos kaip pseudoaneurizmos, vožtuvų plyšimas ir ryški regurgitacija pro pažeistą vožtuvą [53]. Tai, kad IE moterims dažniau pažeidžia mitralinį vožtuvą, o vyrams - aortos vožtuvą, pastebėta ir kitame Ispanijoje atliktame tyrime, kuriame analizuota 288 infekcinio endokardito atvejų [55].

Taip pat yra tyrimų, kurių rezultatai rodo, kad nuo paciento lyties gali priklausyti ir IE mikrobiologinis profilis bei ligos išeitys [56]. 2020 metais Izraelyje atlikto retrospektyvinio tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp infekcinio endokardito etiologijos ir ligos išeičių vyrų ir moterų grupėse [56]. Pastebėta, kad vyrams statistiškai reikšmingai dažniau nei moterims buvo nustatytas plazmos nekoaguliuojantis stafilokokas kaip infekcinio endokardito sukėlėjas, o moterims gerokai dažniau buvo nustatytas neigiamų kultūrų sukeltas endokarditas. Be to, tyrimo metu pastebėtas ženkliai didesnis

moterų mirtingumas nuo IE [56]. Ispanijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad abiems lytims pagrindinis IE sukėlėjas yra *Staphylococcus aureus*, tačiau antras pagal dažnumą suskėlėjas vyrams dažniau yra *Streptococcus viridans*, kas gali būti siejama su tuo, kad vyrams dažniau pasitaiko natyvinio vožtuvo IE, o moterims dažniau nei vyrams IE sukėlė gramneigiamos kultūros, kas gali būti siejama su moterims dažniau pasitaikančiomis urogenitalinėmis infekcijomis [53].

Tuo tarpu Lietuvoje nebuvo atlikta tyrimų tiesiogiai analizuojančių infekcinio endokardito etiologijos, klinikinio pasireiškimo ir eigos skirtumų vyrų ir moterų grupėse, todėl svarbu tai ištirti ir įvertinti galimus IE skirtumus, priklausomus nuo paciento lyties.

11. TYRIMO METODIKA IR METODAI

Tyrimo organizavimas. Tyrimui atlikti buvo gautas LSMU Bioetikos centro leidimas (2020-12-18, Nr. BEC-MF-143). Tyrimas buvo atliekamas analizuojant 2012-2020 metais LSMU Kauno ligoninėje dėl infekcinio endokardito stacionarizuotų pacientų ligos istorijas. Tyrimui atrinktų pacientų duomenys buvo suvesti į Excel kompiuterinę programą, apdoroti su „IBM SPSS Statistics 22" programiniu paketu, gauti rezultatai išanalizuoti ir aprašyti.

Tyrimo objektas. Infekcinis endokarditas, jo etiologijos, klinikinių simptomų, tyrimo ir gydymo sąsajos įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse.

Tiriamųjų atranka. Tiriamoji populiacija - 2012-2020 metais LSMU Kauno ligoninėje dėl infekcinio endokardito stacionare gydyti pacientai (N=65). Į tiriamą imtį buvo įtraukti pacientai, kuriems remiantis klinikiniu, mikrobiologiniu ir echokardiografiniu ištyrimu buvo patvirtintas infekcinis endokarditas (I33 pagal TLK-10-AM). Tiriamieji buvo suskirstyti į 4 amžiaus grupes (≤45 m., 46-60m., 61-75m. ir >75m.).

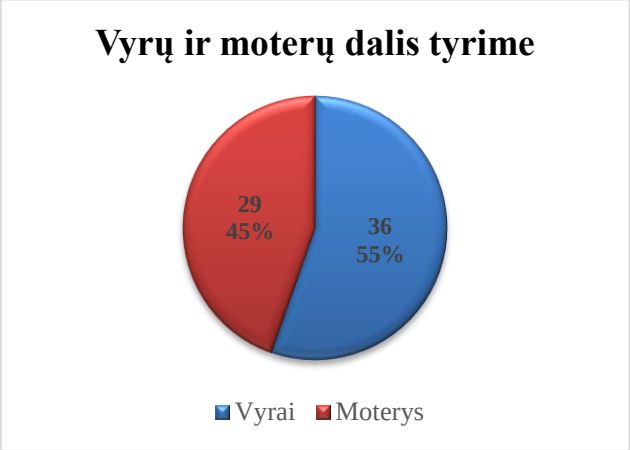
Tyrimo metodai. Buvo atliktas retrospektyvinis tyrimas iš 2012-2020 metais LSMU Kauno ligoninėje dėl infekcinio endokardito stacionarizuotų pacientų ligos istorijų. Iš LSMU Kauno ligoninės archyvo išanalizuotos 65 ligos istorijos. Dalis pacientų tolimesniam gydymui buvo perkelti ar nukreipti ambulatoriniam stebėjimui į LSMU Kauno klinikų Kardiologijos kliniką, todėl buvo analizuojamos ir LSMU KK Kardiologijos klinikos ligos istorijos bei ambulatorinės kortelės (iš viso 43 ligos istorijos ir 8 ambulatorinės kortelės). Medicininiuose dokumentuose buvo vertinami pacientų klinikiniai infekcinio endokardito simptomai, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai, gydymo taktika, ligos eiga, komplikacijos ir išeitys, pacientų gretutiniai susirgimai ir iš anamnezės žinomi rizikos veiksniai.

Duomenų analizės metodai. Nuasmeninti pacientų duomenys buvo kaupiami Microsoft Office Excel 2010 ir atlikta statistinė duomenų analizė naudojant programinį paketą "IBM SPSS Statistics 22". Taikyta aprašomoji statistika – vardiniams ir ranginiams kintamiesiems skaičiuotas dažnis, o intervaliniams - vidurkis, standartinė paklaida, standartinis nuokrypis, mediana, mažiausia reikšmė, didžiausia reikšmė ir kt. Skirstinių normalumas tikrintas Kolmogorovo-Smirnovo testu. Intervaliniams kintamiesiems, kurie pasiskirstę ne pagal Gauso dėsnį, taikyti neparametriniai kriterijai (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis kriterijai). Nepriklausomoms imtims lyginti taikyti Chi kvadrato (χ^2) ir Fisher testai. Dviejų proporcijų palyginimui taikytas *Z* kriterijus. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

12. REZULTATAI

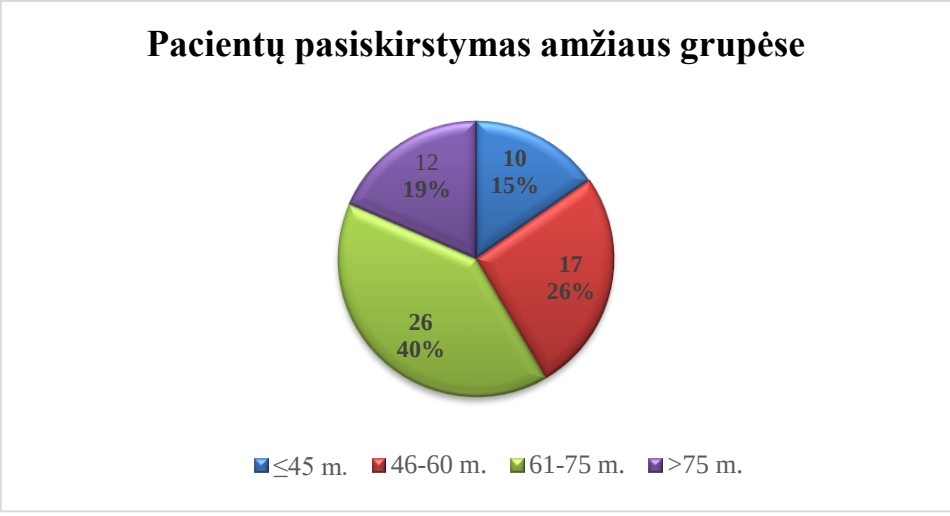
12.1. Tiriamųjų kontingentas

Atliekant tyrimą buvo analizuotos 65 pacientų, 2012-2020 metais gydytų LSMU Kauno ligoninėje dėl infekcinio endokardito, ligos istorijos. Tarp tiriamųjų iš viso buvo 29 moterys (44,6%) ir 36 vyrai (55,4%) (statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių dydžio nebuvo nustatyta) (žiūr. 1 pav.).



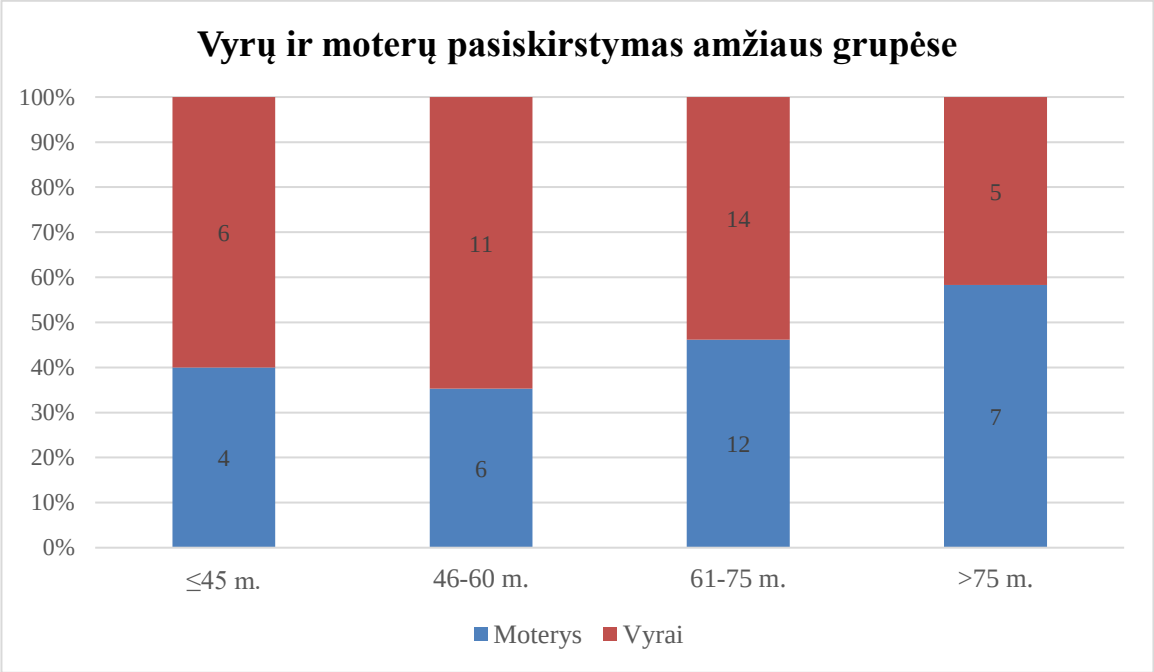
1 pav. 2012-2020 m. LSMU Kauno ligoninėje dėl IE gydytų pacientų lyčių pasiskirstymas

Tiriamųjų amžius svyravo nuo 23 iki 89 metų (amžiaus vidurkis – 61 ± 15,8 metų). Tiriamieji buvo suskirstyti į keturias amžiaus grupes (≤45 m. (N=10), 46-60m. (N=17), 61-75m. (N=26) ir >75m. (N=12)) (žiūr. 2 pav.). Didžioji tiriamųjų dalis buvo 61-75 metų amžiaus (N=26).



2 pav. 2012-2020 m. LSMU Kauno ligoninėje dėl IE gydytų pacientų pasiskirstymas amžiaus grupėse

Lyginant vyrų ir moterų pasiskirstymą amžiaus grupėse pastebėta, kad iki 75 metų amžiaus tarp sergančiųjų saikiai vyravo vyrai, o tarp vyresnių pacientų (>75 m.) vyravo moterys, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo ($p<0,05$) nenustatyta (žiūr. 3 pav.).



3 pav. Vyrų ir moterų pasiskirstymas skirtingo amžiaus pacientų grupėse

12.2. Infekcinio endokardito rizikos veiksniai ir etiologija

Tyrime buvo vertinami rizikos veiksniai, galėję predisponuoti infekcinio endokardito išsivystymą. Visi pacientai (100,0%, N=65) turėjo bent vieną IE rizikos veiksnį iš vertintų: vyresnis amžius (>60 metų) (58,5%, N=38), vyriška lytis (55,4%, N=36), pirminis vožtuvo pažeidimas (reumatas, įgimta širdies yda, dviburis ar vienburis aortos vožtuvas, mitralinis prolapsas ar kelios ydos vienu metu) (44,6%, N=29), taip pat implantuojamųjų širdies prietaisų buvimas (16,9%, N=11), būklės galinčios lemti imunosupresiją (onkologiniai susirgimai (15,4%, N=10), lėtinės ligos, poliligotumas (86,2%, N=56)), miokardo infarktas ar insultas anamnezėje, intraveninių narkotikų vartojimas bei kiti galimi rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas bei nutukimas (žiūr. 1 lentelę). Tarp tiriamųjų vyravę rizikos veiksniai buvo poliligotumas (t.y. iš anamnezės žinomos dvi ir daugiau lėtinės ligos – 86,2%, N=56), imunosupresija (75,4%, N=49) ir pirminis vožtuvo pažeidimas prieš infekcinio endokardito pasireiškimą (44,6%, N=29). Taip pat nemažai daliai pacientų nustatytas nutukimas (20,0%, N=13) (žiūr. 1 lentelę).

1 lentelė. Tiriamųjų infekcinio endokardito rizikos veiksniai

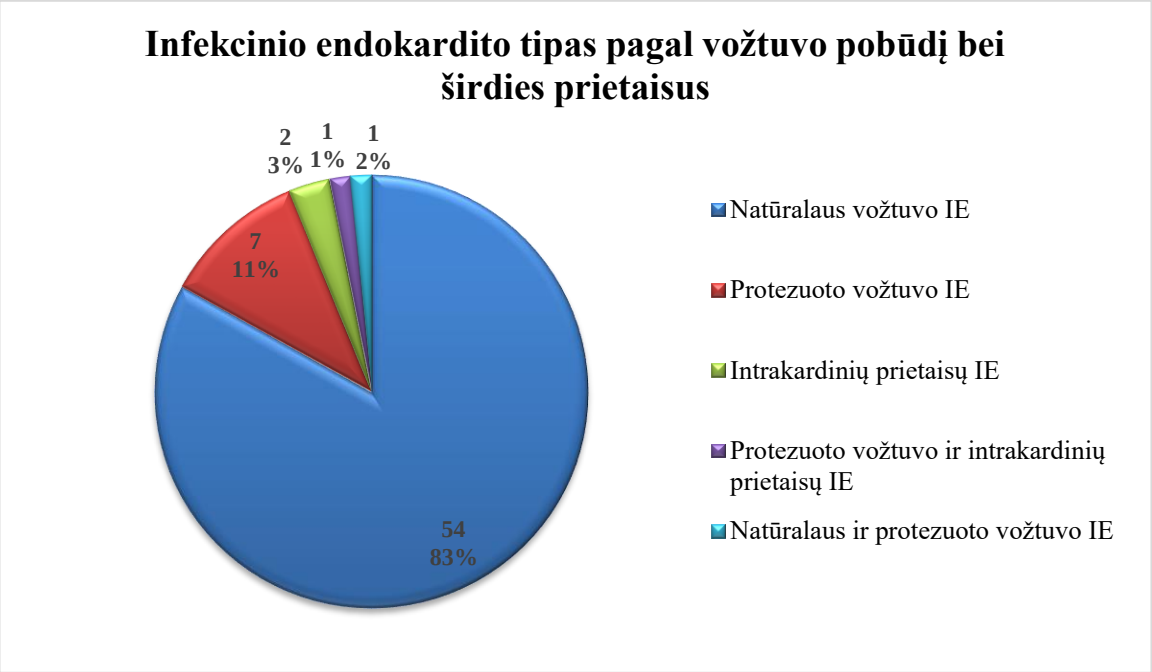
Rizikos veiksnys	**Proc. (N)**
>60 metų	58,5 (38)
Vyriška lytis	55,4 (36)
Pirminis vožtuvo pažeidimas (prieš IE)	**44,6 (29)**
Reumatas	10,8 (7)
Įgimta yda (SPD, PPD, kita)	7,7 (5)
Dviburis/vienburis AV*	16,9 (11)
Mitralinis prolapsas	1,5 (1)
Kelios ydos (≥2)	3,1 (2)
Dirbtinis širdies vožtuvas ar intrakardinis prietaisas	16,9 (11)
Onkologija	15,4 (10)
Poliligotumas (≥2 lėtinės ligos)	**86,2 (56)**
Lėtinė kepenų liga	40,0 (26)
Lėtinė inkstų liga	44,6 (29)
Lėtinė plaučių liga	7,7 (5)
Širdies nepakankamumas (ŠN)	49,2 (32)
Išeminė širdies liga (IŠL)	47,7 (31)
Arterinė hipertenzija (AH)	53,8 (35)
Lėtinis PV	26,2 (17)
Cukrinis diabetas (CD)	9,2 (6)
MI anamnezėje	7,7 (5)
Insultas anamnezėje	10,8 (7)
Imunosupresija	**75,4 (49)**
Intraveninių narkotikų vartojimas	1,5 (1)
Nutukimas	20,0 (13)
Rūkymas	16,9 (11)

**Dviburis aortos vožtuvas (AV) – 15,4% (N=10), vienburis AV (1,5%, N=1).*

Tyrime taip pat buvo vertinami infekcinio endokardito tipai pagal pažeisto vožtuvo pobūdį (natūralus ar protezuotas) bei širdies prietaisus. Tarp tiriamųjų dažniausiai pasitaikė natūralaus (natyvinio) vožtuvo IE (83,1%, N=54), rečiau – protezuoto vožtuvo IE (10,8%, N=7) bei implantuojamųjų širdies prietaisų (elektrinio širdies stimuliatoriaus (EŠS), implantuojamojo kardioverterio defibriliatoriaus (IKD)) IE (3,1%, N=2). Taip pat buvo vienas atvejis, kai infekcija pažeidė ir protezuotą vožtuvą, ir intrakardinį prietaisą vienu metu (1,5%, N=1) bei vienas atvejis, kai infekuotas buvo ir natūralus, ir protezuotas vožtuvas (1,5%, N=1) (žiūr. 4 pav.). Tarp pacientų, kuriems buvo nustatytas natūralaus vožtuvo IE, 53,7% (N=29) atvejų tai buvo antrinis IE t.y. jau esant pirminei vožtuvo pažaidai (reumatinei ar įgimtai širdies ydai). Vis dėlto net 46,3% (N=25) natūralaus vožtuvo IE atvejų pasireiškė nesant pirminio vožtuvo pažeidimo t.y. nustatytas pirminis infekcinis endokarditas.

Lyginant IE tipų pasiskirstymą skirtingose amžiaus ir lyties grupėse, tarp moterų ir vyrų grupių statistiškai reikšmingų ($p<0,05$) skirtumų nenustatyta, tačiau lyginant amžiaus grupes nustatyta, kad

pacientams, kurių amžius yra iki 60 metų (1 ir 2 amžiaus grupės), statistiškai reikšmingai (p<0,05) dažniau pasireiškia natūralaus vožtuvo IE nei pacientams, vyresniems nei 60 metų (3 ir 4 amžiaus grupės).



4 pav. Infekcinio endokardito tipai pagal vožtuvo pobūdį bei širdies prietaisus

Analizuojant pacientų ligos istorijas taip pat buvo vertinami galimi ligos sukėlėjai. Nustatyti IE sąlygojusį patogeną pavyko 72,3% (N=47) pacientų. Tarp infekcinio endokardito sukėlėjų dažniausi buvo stafilokokai (30,8%, N=20), iš kurių vyravo *Staphylococcus aureus* (21,5%, N=14). Antri pagal dažnumą sukėlėjai buvo enterokokai (18,5%, N=12), iš kurių pagrindinis buvo *Enterococcus faecalis* (13,9%, N=9). Taip pat dažni IE sukėlėjai tarp tiriamųjų buvo streptokokai (12,3%, N=8, vyraujant *Viridans* grupės streptokokams) ir gramneigiamos lazdelės (7,7%, N=5, vyraujant ne-HACEK grupės bakterijoms) (žiūr. 2 lentelę).

Vertinant vyraujančius sukėlėjus atskirose pacientų amžiaus grupėse nustatyta, kad dažniausi sukėlėjai tarp pacientų iki 45 metų amžiaus buvo *Staphylococcus aureus* (30,0%, N=3) ir enterokokai (30,0%, N=3), 46-60 metų amžiaus grupėje dominavo *S.aureus* (17,6%, N=3), 61-75 m. amžiaus grupėje – plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai (15,4%, N=4) ir enterokokai (15,4%, N=4), o pacientų virš 75 m. amžiaus grupėje – *S.aureus* (41,7%, N=5). Vis dėlto lyginant sukėlėjų pasiskirstymą skirtingose amžiaus ir lyties grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų (p<0,05) nenustatyta.

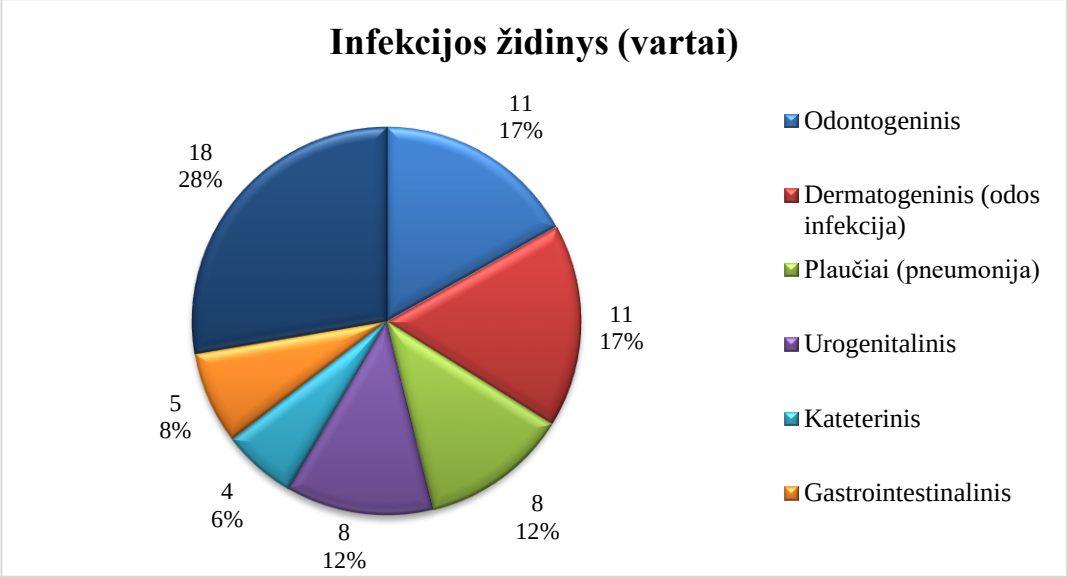
2 lentelė. Infekcinio endokardito sukėlėjai

Sukėlėjas	Proc. (N)
Staphylococci	**30,7 (20)**
Staphylococcus aureus	21,5 (14)
Plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai[1]	9,2 (6)
Enterococci	**18,5 (12)**
Enterococcus faecalis	13,9 (9)
Enterococcus faecium	3,1 (2)
Enterococcus durans	1,5 (1)
Streptococci	**12,3 (8)**
Viridans Streptococci[2]	10,8 (7)
Streptococcus pneumoniae	1,5 (1)
Gramneigiamos lazdelės	**7,7 (5)**
Ne *HACEK* (kitos gramneigiamos lazdelės)[3]	6,2 (4)
HACEK grupės bakterijos[4]	1,5 (1)
Kitos Gram teigiamos bakterijos[5]	**3,1 (2)**
Nenustatytas sukėlėjas	**27,7 (18)**

[1]Plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai *(S.epidermidis, S.haemolyticus* ir kiti). [2]*Viridans* grupės streptokokai (*S.sanguinis, S.mitis (S.oralis), S.salivarius ir kiti).* [3]*Esherichia coli, Klebsiella pneumonia, Salmonella enteritidis, Enterobacter.* [4]*Haemophilus parainfluenzae* [5]*Lactococcus garviae, Listeria monocytogenes.*

Vertinant pacientų duomenis nustatyti labiausiai tikėtini infekcijos patekimo vartai ar infekcijos židinys – odontogeninis (16,9%, N=11), dermatogeninis t.y. odos infekcija (16,9%, N=11), plaučiai t.y. pneumonija (12,3%, N=8), urogenitalinis (12,3%, N=8), gastrointestinalinis (7,7%, N=5) bei kateterinis (6,2%, N=4) (žiūr. 5 pav.). Vis dėlto beveik trečdaliui pacientų (27,7%, N=18) nepavyko nustatyti infekcijos vartų dėl pacientų poliligotumo ir galimų kelių infekcijos židinių.

Lyginant sepsio vartų pasiskirstymą skirtingose amžiaus ir lyties grupėse statistiškai reikšmingų ($p<0,05$) skirtumų nebuvo nustatyta.



5 pav. Infekcijos židiniai (vartai)

12.2. Klinikiniai infekcinio endokardito požymiai

Analizuotas pagrindinių infekcinio endokardito klinikinių simptomų ir objektyvaus tyrimo požymių (karščiavimo, šaltkrėčio, bendro silpnumo, išklausomų širdies ūžesių) pasireiškimas. Daugumai pacientų pasireiškė bendras silpnumas (95,4%, N=62), karščiavimas (92,3%, N=60) ir objektyvaus ištyrimo metu buvo išklausytas ūžesys širdies plote (63,1%, N=41), tačiau tik mažiau nei pusė pacientų skundėsi šaltkrėčiu (46,2%, N=30) bei dusuliu (46,2%, N=30) ir dar mažiau pacientų išsakė jaučiantys skausmą krūtinėje (15,4%, N=10). Pacientų pradinė temperatūra stacionarizavimo metu svyravo nuo 36,6^{o}C iki 40,5^{o}C (mediana – 38,8 ^{o}C, Q_1 – 38,0 ^{o}C, Q_3 – 39,0 ^{o}C).

Vertinant gautus rezultatus pastebėta, kad vyresnio amžiaus pacientams temperatūra sergant infekciniu endokarditu būna žemesnė nei jaunesniems (žiūr. 3 lentelę). Nustatyta, kad 45 metų amžiaus ir jaunesniems pacientams buvo būdinga statistiškai reikšmingai ($p<0,05$) aukštesnė temperatūra sergant infekciniu endokarditu nei pacientams, vyresniems nei 75 metai. Tuo tarpu šaltkrėtis statistiškai reikšmingai ($p<0,05$) rečiau pasireiškė vyresniems nei 75 metų pacientams lyginant su kitomis amžiaus grupėmis (žiūr. 3 lentelę).

3 lentelė. Klinikiniai infekcinio endokardito požymiai skirtingos lyties ir amžiaus pacientų grupėse

	Amžiaus grupės				χ^2; p	Lyčių grupės		p	Iš viso
	≤45 m.	46-60 m.	61-75 m.	>75 m.		Moterys	Vyrai		
	Proc. (N)					Proc. (N)			Proc. (N)
Karščiavimas	100,0 (10)	94,1 (16)	88,5 (23)	91,7 (11)	1,460; 0,799	89,7 (26)	94,4 (34)	0,649	92,3 (60)
Temperatūros mediana, ºC (Q1-Q3)	39,0 (39,0-40,0)*	38,7 (38,1-39,3)	38,7 (37,9-39,3)	38,0 (37,0-38,8)*	**p = 0,003**	38,6 (37,2-39,1)	39,0 (38,0-39,0)	0,251	38,8 (38,0–39,0)
Bendras silpnumas	90,0 (9)	100,0 (17)	96,2 (25)	91,7 (11)	1,893; 0,648	100,0 (29)	91,7 (33)	0,247	95,4 (62)
Šaltkrėtis	70,0 (7)	52,9 (9)	50,0 (13)	8,3 (1)*	**9,665; 0,022**	41,4 (12)	50,0 (18)	0,618	46,2 (30)
Dusulys	50,0 (5)	52,9 (9)	42,3 (11)	41,7 (5)	0,627; 0,890	44,8 (13)	47,2 (17)	1,000	46,2 (30)
Krūtinės skausmas	30,0 (3)	5,9 (1)	23,1 (6)	0,0 (0)	5,568; 0,150	17,2 (5)	13,9 (5)	1,000	15,4 (10)
Ūžesys širdies plote	70,0 (7)	64,7 (11)	65,4 (17)	50,0 (6)	1,166; 0,761	55,2% (16)	69,4% (25)	0,304	63,1 (41)

p<0,05

12.3. Infekcinio endokardito diagnostikos ypatumai

Visiems tiriamiesiems infekcinis endokarditas buvo diagnozuotas remiantis klinikinio, laboratorinio, mikrobiologinio ir echokardiografinio ištyrimo rezultatais.

12.3.1. Laboratoriniai tyrimai

Atlikus bendrą kraujo tyrimą anemija nustatyta 81,5% pacientų (N=53), leukocitozė - 58,5% (N=38), leukopenija – 7,7% (N=5), o trombocitopenija 30,8% (N=20) atvejų (žiūr. 4 lentelę). Visiems pacientams (100%, N=65) buvo nustatytas CRB padidėjimas virš normos ribos (CRB >5mg/l), o ženklesnis CRB padidėjimas (CRB >50mg/l) nustatytas 73,8% (N=48) vertinant pradinį CRB bei 89,2% (N=58) vertinant aukščiausią CRB stacionarizavimo laikotarpiu. Pacientų pradinė C reaktyvinio baltymo (CRB) koncentracija svyravo nuo 14,3 mg/l iki 427 mg/l (mediana - 101,0 mg/l, Q_1 - 49,3 mg/l, Q_3 - 184,5 mg/l), o aukščiausias CRB stacionarizavimo metu svyravo nuo 21,2 mg/l iki 456,0 mg/l (vidurkis – 162,2 mg/l).

Tai leidžia manyti, kad nustačius CRB <50mg/l nevertėtų atmesti IE diagnozės, nes ligos pradžioje tokiu būdu klaidingai atmestume beveik trečdalį (26,2%, N=17) sergančiųjų.

Lyginant laboratorinių rezultatų duomenis skirtingo amžiaus grupėse nustatyta, kad leukocitozė statistiškai reikšmingai (p <0,05) rečiau pasitaikė vyresniems nei 75 metų pacientams lyginant su kitomis amžiaus grupėmis (žiūr. 4 lentelę). Tuo tarpu lyginant duomenis vyrų ir moterų grupėse statistiškai reikšmingų (p<0,05) skirtumų nenustatyta.

4 lentelė. Laboratorinių tyrimų rezultatų palyginimas skirtingose pacientų amžiaus ir lyties grupėse

	Amžiaus grupės				**χ^2; p**	**Lyčių grupės**		**p**	**Iš viso**
	≤45 m.	**46-60 m.**	**61-75 m.**	**>75 m.**		**Moterys**	**Vyrai**		
	Proc. (N)					**Proc. (N)**			**Proc. (N)**
Anemija (mot. Hb <120g/l, vyr. <130g/l)	80,0 (8)	82,4 (14)	80,8 (21)	83,3 (10)	0,059; 0,996	75,9 (22)	86,1 (31)	0,346	81,5 (53)
Leukocitozė (WBC >10x10^{12}/l)	90,0 (9)	70,6 (12)	57,7 (15)	16,7 (2)*	**13,764; 0,003**	69,0 (20)	50,0 (18)	0,800	58,5 (38)
Leukopenija (WBC <4x10^{12}/l)	10,0 (1)	0,0 (0)	7,7 (2)	16,7 (2)	2,729; 0,489	6,9 (2)	8,3 (3)	1,000	7,7 (5)
Trombocitopenija (PLT<150x10^{9}/l)	50.0% (N=5)	17.6% (N=3)	34.6% (N=9)	25.0% (N=3)	3,478; 0,324	20,7 (6)	38,9 (14)	0,176	30,8 (20)
Pradinio CRB mediana, mg/l (Q_1-Q_3)	156,2 (52,1-173,2)	69,0 (39,5-216,5)	105,3 (59,5-183,9)	82,4 (60,4-176,3)	p = 0,876	146,0 (60,9-198,5)	91,0 (45,2-170,9)	0,452	101,0 (49,3-184,5)
Aukščiausio CRB vidurkis, mg/l ±SN	194,6 ± 98,0	162,8 ± 95,6	155,6 ± 96,7	148,9 ± 89,1	p = 0,652	153,6 ± 94,3	169,2 ± 94,9	0,511	162,2 ± 94,2

****p<0,05***

Daugeliui pacientų (98,5%, N=64) taip pat buvo atliktas bendras šlapimo tyrimas, inkstų funkciją atspindintys rodikliai (kreatininas – 100,0%, šlapalas – 41,5% pacientų), kepenų funkcijos rodikliai (kepenų fermentai rasti padidėję 32,4% (N=12) atvejų iš visų pacientų, kuriem jie buvo tirti (56,9%, N=37)), ištirta glikemija (60,0%, N=39). Prokalcitonino koncentracijos kraujo serume nustatymas buvo atliktas tik 36,9% pacientų (N=24) ir jo koncentracija svyravo nuo 0,06 ng/ml iki 23 ng/ml (mediana – 0,30 ng/ml, Q_1 – 0,13 ng/ml, Q_3 – 4,18 ng/ml). Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) buvo nustatytas 24,6% (N=16) pacientų, jo kiekis svyravo nuo 22 mm/h iki 138 mm/h (vidurkis – 61 mm/h).

Visiems pacientams (100%, N=65) buvo bent kartą paimtas kraujo pasėlis, tačiau išauginti galimus patogenus iš kraujo pavyko tik 64,6% (N=42) atvejų. Daliai pacientų (66,2%, N=43) atlikti ir kiti pasėliai (iš galimų infekcijos šaltinių – šlapimo, skreplių, žaizdų, žiočių lankų, išmatų ir t.t.), kurie tam tikrais atvejais padėjo identifikuoti galimą IE sukėlėją.

12.3.2. Instrumentiniai tyrimai

Visiems pacientams (100%, N=65) diferencinei diagnostikai buvo atliktas elektrokardiografinis (EKG) tyrimas, kurio metu net penktadaliui pacientų (20,0%, N=13) buvo nustatytas prieširdžių virpėjimas. Siekiant nustatyti galimą infekcijos šaltinį daugeliui pacientų buvo atlikta krūtinės ląstos rentgenograma (96,9%, N=63), viršutinio pilvo aukšto echoskopija (VPAE) (72,3%, N=47).

Taip pat visiems pacientams (100%, N=65) buvo atliktas transtorakalinės echokardiografijos (TTE) tyrimas, daliai (30,8%, N=20) patikslinimui atlikta ir transezofaginė (stemplinė) echokardiografija (TEE). TTE bei TEE tyrimų metu visiems pacientams (100%, N=65) buvo nustatyta(-os) vegetacija(-os), kurios dažniausiai lokalizavosi ant aortos vožtuvo (44,6%, N=29), taip pat dažnai buvo randamos ant mitralinio vožtuvo (35,4%, N=23), rečiau ant triburio vožtuvo (7,7%, N=5) ar ant kelių vožtuvų vienu metu (12,3%, N=8) (žiūr. 5 lentelę). Taip pat visiems pacientams (100%, N=65) buvo nustatyta naujai atsiradusi regurgitacija. Echokardiografinio tyrimo metu dažniausiai buvo nustatomas mitralinio vožtuvo nesandarumas (MVN) (84,6%, N=55) ir aortos vožtuvo nesandarumas (AVN) (78,5%, N=51), taip pat dažnai – triburio vožtuvo nesandarumas (TVN) (73,8%), rečiau – aortos vožtuvo stenozė (AVS) (38,5%, N=25) bei mitralinio vožtuvo stenozė (MVS) (9,2%, N=6). Vertinant kairiojo skilvelio išmetimo frakciją (KS IF), ji svyravo nuo 20% iki 60% (vidurkis 49,7± 8.6%). Kariojo skilvelio hipertrofija (KSH) nustatyta 66,2% pacientų (N=43).

Lyginant pacientų amžiaus grupes nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp pažeisto vožtuvo dažnio grupėse ($p>0,05$). Tuo tarpu lyginant vyrų ir moterų grupes nustatyta, kad vyrams statistiškai reikšmingai dažniau buvo pažeistas aortos vožtuvas nei moterims ($z=2,479$, $p=0,013$), o moterims statistiškai reikšmingai dažniau buvo pažeistas dviburis vožtuvas ($z=2,473$, $p=0,013$) nei vyrams (žiūr. 5 lentelę).

5 lentelė. Echokardiografijos radiniai

Pažeistas vožtuvas	Amžiaus grupės					Lyčių grupės			Iš viso
	≤45 m.	46-60 m.	61-75 m.	>75 m.	χ^2; p	Moterys	Vyrai	z; p	
	Proc. (N)					Proc. (N)			Proc. (N)
Aortos vožtuvas	40,0 (4)	41,2 (7)	50,0 (13)	41,7 (5)	4,047; 0,936	27,6 (8)*	58,3 (21)*	**2,479; 0,013**	44,6 (29)
Dviburis vožtuvas	30,0 (3)	35,3 (6)	34,6 (9)	41,7 (5)		51,7 (15)*	22,2 (8)*	**2,473; 0,013**	35,4 (23)
Triburis vožtuvas	10,0 (1)	11,8 (2)	3,9 (1)	8,3 (1)		10,3 (3)	5,6 (2)	0,720; 0,472	7,7 (5)
Keli vožtuvai	20,0 (2)	11,8 (2)	11,5 (3)	8,3 (1)		10,3 (3)	13,9 (5)	0,432; 0,667	12,3 (8)

**p<0,05*

12.4 Infekcinio endokardito gydymo ypatumai

Bendra stacionarizavimo (tiek LSMU Kauno ligoninėje, tiek LSMUL Kauno Klinikose) dėl infekcinio endokardito trukmė svyravo nuo 6 iki 126 lovadienių (vidurkis – 41,74 ±24,3 lovadieniai). Lyginant stacionarizavimo trukmę tarp skirtingo amžiaus ir lyties grupių statistiškai reikšmingų ($p<0,05$) skirtumų nenustatyta.

Visiems pacientams (100%, N=65) buvo paskirtas antibakterinis gydymas pagal labiausiai tikėtinus ar pasėliu identifikuotus ligos sukėlėjus bei antibiotikogramą. Gydymo antibiotikais trukmė stacionare svyravo nuo 8 iki 18 savaičių (mediana – 4,5 savaitės, Q_1 – 4,0 savaitės, Q_3 – 6,4 savaitės). Lyginant antibakterinio gydymo trukmę skirtingose amžiaus ir lyties grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų ($p<0,05$) nenustatyta.

Operacinis gydymas taikytas 38,5% (N=25) atvejų. Dažniausios indikacijos chirurginiam gydymui buvo sunki vožtuvo disfunkcija (64,0%, N=16) ir sunkus širdies nepakankamumas (ŠN) (24,0%, N=6), retesnės - didelės (>10mm), judrios vegetacijos (8,0%, N=2) bei protezuoto vožtuvo infekcija (4,0%, N=1).

Operacijų metu dažniausiai buvo protezuojamas(-i) pažeistas(-i) vožtuvas(-ai) (84,0%, N=21), esant galimybei buvo atliekamos rekonstrukcinės vožtuvų operacijos (vožtuvų plastika) (40,0%, N=10). Daugeliu atvejų atliekant vožtuvo protezavimo operaciją buvo pasirinkta implantuoti mechaninius vožtuvus (76,2%, N=16), rečiau buvo implantuojami biologiniai vožtuvai (23,8%, N=5). Dažniausiai protezuojamas

buvo aortos vožtuvas (76,2%, N=16), rečiau - dviburis vožtuvas (28,6%, N=6). Pakartotinos operacijos prireikė dviem pacientams (3,1%).

Visiems pacientams (100%, N=25) po operacijos buvo atlikta pakartotininė transtorakalinė echokardiografija, kurios metu, nustatyta, kad daugeliui pacientų (72,0%, N=18) padidėjo kairiojo skilvelio išmetimo frakcija (KS IF), mažesnei daliai pacientų KS IF nepasikeitė (24,0%, N=6) arba sumažėjo (1,5%, N=1). 92,0% (N=23) pacientų regurgitacija pro pažeistą vožtuvą sumažėjo, likusiems – nepakito (8,0%, N=2). Gera protezo funkcija nustatyta 88,0% operuotų pacientų, likusiems vožtuvo funkcija išliko bloga (12,0%, N=3), todėl daliai jų prireikė pakartotinos operacijos (8,0%, N=2). Pooperacinės komplikacijos, tokios kaip protezitas, širdies nepakankamumas, atrioventrikulinė (AV) blokada, hemodinamikos sutrikimas, kraujavimas, kardiogeninis šokas ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, pasireiškė 36,0% (N=9) pacientų, kurios daugeliu atvejų (77,8%) buvo sėkmingai koreguotos.

Lyginant chirurginio gydymo dažnį pacientų amžiaus grupėse nustatyta, kad vyresni nei 75 metų pacientai buvo statistiškai reikšmingai rečiau operuoti nei jaunesnių amžiaus grupių pacientai (χ^2=11,040, p=0,012). Tuo tarpu vyrų ir moterų grupėse chirurginio gydymo taikymo dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė (p>0,05) (žiūr. 6 lentelę).

6 lentelė. Chirurginio gydymo taikymo dažnio palyginimas skirtingose amžiaus ir lyties grupėse

	Amžiaus grupės					**Lyčių grupės**			**Iš viso**
	≤45 m.	**46-60 m.**	**61-75 m.**	**>75 m.**	χ^2; ***p***	**Moterys**	**Vyrai**	**p**	
	Proc. (N)					**Proc. (N)**			**Proc. (N)**
Chirurginis gydymas	50,0 (5)	58,8 (10)	38,5 (10)	0,0 (0)	**11,040; 0,012**	37,9 (11)	38,9 (14)	p = 0,937	38,5 (25)

Chirurginio gydymo dažniausiai prireikė tais atvejais, kai IE buvo sukeltas enterokokų (*Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium)* t.y. 50,0% (N=6) enterokokinio IE atvejų pacientai buvo operuoti ir tai iš viso sudarė 24,0% (N=6) visų operacijų dėl IE. Taip pat dažnai pacientai buvo operuojami dėl plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų sukelto IE (66,7% atvejų, 18,2% visų operacijų, N=4) ir dėl kriptogeninio IE (50,0% atvejų, 24,0% visų operacijų, N=6). Įdomu tai, kad tarp *Staphylococcus aureus* sukelto IE atvejų operuoti buvo tik 16,7% (N=2) atvejų.

12.4 Infekcinio endokardito komplikacijos

Tyrimo metu taip pat vertintos infekcinio endokardito sukeltos komplikacijos. Dažniausiai pasitaikiusios komplikacijos tarp tiriamųjų buvo šios: širdies nepakankamumas (83,1%, N=54), ritmo sutrikimas (24,6%, N=16), abscesas (18,5%, N=12), burės plyšimas (16,9%, N=11), septinis šokas (12,3%, N=8) bei embolinės komplikacijos (10,8%, N=7). Iš viso nuo IE mirė 6 pacientai (9,2%, 2 moterys ir 4 vyrai), iš kurių dviems buvo taikytas chirurginis gydymas, o keturiems – ne (žiūr. 7 lentelę).

Lyginant komplikacijų dažnį skirtingose lyčių grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Tuo tarpu lyginant duomenis skirtingose amžiaus grupėse, nustatyta, kad širdies nepakankamumas statistiškai reikšmingai dažniau ($p < 0,05$) pasireiškė 61-75 metų amžiaus pacientų grupėje, o burės plyšimas ir širdies ertmių aneurizma - 46-60 metų pacientų amžiaus grupėje lyginant su kitomis pacientų amžiaus grupėmis (žiūr. 7 lentelę).

7 lentelė. Infekcinio endokardito komplikacijų dažnio palyginimas skirtingose amžiaus ir lyties grupėse

Komplikacija	**Amžiaus grupės**					**Lyčių grupės**			**Iš viso**
	≤45 m.	**46-60 m.**	**61-75 m.**	**>75 m.**	χ^2; ***p***	**Moterys**	**Vyrai**	**p**	
	Proc. (N)					**Proc. (N)**			**Proc. (N)**
Širdies nepakankamumas	60,0 (6)	76,5 (13)	92,3 (24)*	91,7 (11)	**8,359; 0,039**	82,8 (24)	83,3 (30)	0,746	83,1 (54)
Ritmo sutrikimas	20,0 (2)	17,6 (3)	30,8 (8)	25,0 (3)	1,277; 0,735	20,7 (6)	27,8 (10)	0,469	24,6 (16)
Abscesas	30,0 (3)	11,8 (2)	19,2 (5)	16,7 (2)	1,435; 0,697	17,2 (5)	19,4 (7)	0,778	18,5 (12)
Burės plyšimas	20,0 (2)	35,3 (6)*	11,5 (3)	0,0 (0)	**7,129; 0,047**	20,7 (6)	13,9 (5)	0,499	16,9 (11)
Septinis šokas	10,0 (1)	17,6 (3)	11,5 (3)	8,3 (1)	0,665; 0,881	10,3 (3)	13,9 (5)	0,635	12,3 (8)
Embolinės komplikacijos	0,0 (0)	5,9 (1)	19,2 (5)	8,3 (1)	3,865; 0,276	17,2 (5)	5,6 (2)	0,141	10,8 (7)
Mirtis	0,0 (0)	11,8 (2)	11,5 (3)	8,3 (1)	1,367; 0,713	6,9 (2)	11,1 (4)	0,536	9,2 (6)
Fistulė	10,0 (1)	5,9 (1)	7,7 (3)	0,0 (0)	1,695; 0,638	6,9 (2)	8,3 (3)	0,829	7,7 (5)
Aneurizma	0,0 (0)	17,6 (3)*	0,0 (0)	0,0 (0)	**8,880; 0,031**	3,4 (1)	5,6 (2)	0,687	4,6 (3)
Miokarditas	0,0 (0)	5,9 (1)	3,8 (1)	0,0 (0)	1,200; 0,753	3,4 (1)	2,8 (1)	0,892	3,1 (2)

**p<0,05*

13. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame tyrime buvo analizuota devynių metų laikotarpyje (2012 – 2020 m.) LSMU Kauno ligoninėje stacionarizuotų pacientų infekcinio endokardito etiologija, klinikinė eiga, atlikti tyrimai ligai diagnozuoti ir gydymo ypatumai bei šie duomenys lyginti skirtingo amžiaus ir lyties pacientų grupėse. Tyrimo metu buvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp analizuotų pacientų grupių, ypač lyginant duomenis tarp skirtingo amžiaus pacientų grupių.

Analizuojant infekcinio endokardito etiologiją dažniausiai nustatytas IE sukėlėjas šiame tyrime buvo *Staphylococcus aureus* (21,5%, N=14), kas sutampa su kitų tyrimų duomenimis [9,33,57] ir patvirtina augančias *S.aureus* sukelto infekcinio endokardito tendencijas pasaulyje [8]. Taip pat dažni IE sukėlėjai tyrime buvo enterokokai (18,5%, N=12), iš kurių dominavo *Enterococcus faecalis* (12,3%, N=8), ir streptokokai (12,3%, N=8), iš kurių vyravo *Viridans* grupės streptokokai (10,8%, N=6). Vis dėlto beveik trečdaliui (27,7%, N=18) pacientų IE sukėlėjo identifikuoti nepavyko, galimai dėl antibiotikoterapijos paskyrimo prieš paimant kraujo ir kitus pasėlius [37,58]. Panašus ar net didesnis neišaugintų IE sukėlėjų (neigiamos kultūros) dažnis pastebėtas ir kituose tyrimuose [38,59,60].

Nors kituose tyrimuose nustatyta, kad infekcinio endokardito infekcijos šaltinis vyresniems pacientams dažniau būna gastrointestinalinis ir urogenitalinis traktas [51], vis dėlto šio tyrimo metu vertinant infekcijos vartus skirtingose amžiaus grupėse statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Šiame tyrime pagrindiniai infekcijos židiniai buvo odontogeninės kilmės infekcija (16,9%, N=11), odos infekcija (12,3%, N=8), žarnyno infekcija (7,7%, N=5) bei kateterinės kilmės infekcija (6,2%, N=4). Vis dėlto svarbu paminėti, kad tyrimo metu buvo gana sudėtinga įvertinti infekcijos vartus dėl pacientų poliligotumo ir galimų kelių infekcijos židinių, todėl beveik trečdaliui pacientų (27,7%, N=18) nepavyko nustatyti infekcijos židinio, tačiau panašūs rezultatai stebimi ir kituose tyrimuose [61,62].

Taip pat įdomu tai, kad net 46,3% (N=25) natūralaus vožtuvo IE atvejų pasireiškė nesant anksčiau nustatyto vožtuvo pažeidimo t.y. nustatytas pirminis infekcinis endokarditas, kas pagrindžia literatūroje aprašomą teiginį, jog vis dažniau infekciniu endokarditu suserga asmenys anksčiau neturėję patvirtintų širdies patologijų, galėjusių predisponuoti IE pasireiškimą t.y. daugėja pirminio IE atvejų [5,29]. Didėjantys pirminio IE skaičiai gali būti susiję su *Staphylococcus aureus* gebėjimu pažeisti sveikus širdies vožtuvus, dažnėjančiu *S.aureus* sukeltu sepsiu, lėtinėmis ligomis, imunosupresija bei kitais infekcinį endokarditą predisponuojančiais veiksniais [5,63–65].

Vertinant IE klinikinius simptomus, dažniausiai tiriamiesiems pasireiškė bendras silpnumas (95,4%, N=62) ir karščiavimas (92,3%, N=60), kas buvo stebima ir kituose tyrimuose [9,57]. Ūžesys širdies

plote buvo nustatytas rečiau (63,1%, N=41) nei kituose tyrimuose (juose ūžesys buvo išklausytas 68,0-92,0% atvejų) [66–68]. Tuo tarpu Europos kardiologų draugijos (ESC) gairėse teigiama, kad širdies ūžesys yra nustatomas iki 85% atvejų [5]. Tokie duomenų skirtumai gali būti nulemti subjektyvaus ar neišsamaus klinikinio vertinimo ar klinikinių duomenų trūkumo ligos istorijose. Tarp tiriamųjų daugiau nei pusei (63,1%, N=41) pasireiškė šaltkrėtis. Įdomu tai, kad embolinės komplikacijos šiame tyrime buvo nustatytos rečiau nei kituose tyrimuose t.y. šio tyrimo metu embolinės komplikacijos pasireiškė 10,8% (N=7) atvejų, o kituose tyrimuose jos buvo dažnesnės – siekė 25-34% [9,69]. Taigi dažniausias ir patikimiausias IE simptomas yra karščiavimas, kiti simptomai, tokie kaip šaltkrėtis, išklausomas širdies ūžesys bei embolinės komplikacijos pasireiškia mažesnei daliai pacientų, todėl nesant šių simptomų nevertėtų atmesti IE diagnozės. Tačiau nustačius embolinius reiškinius ir karščiavimą būtina įtarti infekcinį endokarditą ir atlikti reikiamus tyrimus [5].

Analizuojant IE klinikinį pasireiškimą skirtingose pacientų amžiaus grupėse nustatyta, kad vyresniems nei 75 metų amžiaus pacientams pasireiškė statistiškai reikšmingai žemesnė temperatūra nei jaunesniems (<45 m.) pacientams, be to vyresniems pacientams (>75 m.) statistiškai reikšmingai rečiau pasireiškė šaltkrėtis ir leukocitozė. Tai pagrindžia Europos kardiologų draugijos (ESC) gairėse nurodytą teiginį, kad vyresniems pacientams infekcinis endokarditas gali pasireikšti netipiškai dėl gretutinių ligų ir imunosupresinės būklės, dėl to vyresnio amžiaus pacientus vertėtų dar atidžiau stebėti pasireiškus net nežymiems simptomams, ypač kartu esant ir kitiems IE rizikos veiksniams [5]. Vis dėlto kituose tyrimuose, kurie analizavo klinikinį IE pasireiškimą vyresniame amžiuje tokių skirtumų tarp skirtingo amžiaus grupių nebuvo rasta [51,70,71], todėl reikėtų papildomų klinikinių tyrimų tokiai išvadai patvirtinti ar atmesti.

Tiriamųjų infekcinio endokardito diagnostika rėmėsi Europos kardiologų draugijos patvirtintais modifikuotais Diuko kriterijais. Visiems pacientams (100%, N=65) buvo paimtas kraujo pasėlis ir atliktas echokardiografinis tyrimas. Kaip jau minėta anksčiau, infekcinio endokardito diagnostiką apsunkina neigiamas kraujo ir galimų infekcijos šaltinių pasėlių rezultatas, kuris šio tyrimo metu siekė 27,7% atvejų (N=18) ir galimai buvo nulemtas antibakterinio gydymo skyrimo prieš paimt pasėlius. Ši problema akcentuojama ir kituose tyrimuose, analizuojančiuose infekcinio endokardito diagnostikos ypatumus [39,58]. Echokardiografinio tyrimo metu visiems pacientams (100%, N=65) buvo nustatyta vegetacija ant širdies vožtuvo – didžiajai daliai ant aortos vožtuvo (44,6%, N=29), antras pagal dažnumą buvo pažeistas mitralinis vožtuvas (35,4%, N=23). Panašūs rezultatai vertinant infekcinio endokardito pažeistą vožtuvą stebimi ir kituose tyrimuose [66,68]. Įdomu tai, kad CRB padidėjimas daugiau nei 50 mg/l ligos pradžioje nustatytas 73,8% (N=48) atvejų, kas leidžia manyti, jog įtarus IE ir nustačius CRB mažesnį nei 50 mg/l

nevertėtų atmesti IE diagnozės, nes ligos pradžioje tokiu būdu klaidingai atmestume beveik trečdalį (26,2%, N=17) sergančiųjų.

Infekcinio endokardito gydymui šiame tyrime visiems pacientams (100%, N=65) buvo taikyta antibiotikoterapija, kurios trukmė trukmė vidutiniškai buvo 4,5 savaitės (Q_1 = 4,0 savaitės, Q_3 = 6,5 savaitės), kas atitinka Europos kardiologų draugijos (ESC) gairių rekomendacijas [5]. Tuo tarpu chirurginis gydymas buvo taikytas 38,5% (N=25) atvejų t.y. dažniau nei kituose tyrimuose [72,73], kuriuose operacinis gydymas taikytas 23-24% pacientų. Indikacijos chirurginiam gydymui šio tyrimo metu buvo sunki vožtuvo disfunkcija (64,0%, N=16), sunkus širdies nepakankamumas (ŠN) (24,0%, N=6), didelės (>10mm), judrios vegetacijos (8,0%, N=2) bei protezuoto vožtuvo infekcija (4,0%, N=1), kas atitinka Amerikos krūtinės chirurgijos asociacijos (*AATS*) rekomendacijas [43].

Tyrimo metu taip pat nustatyta, kad vyresni nei 75 metų pacientai buvo statistiškai reikšmingai rečiau operuojami nei jaunesnių amžiaus grupių pacientai ($p<0,05$). Panašios tendencijos stebimos ir kituose tyrimuose [49,50]. Taip yra galimai dėl to, kad vyresni pacientai įprastai turi bent kelias gretutines patologijas ir jų operacijų išeitys bei mirštamumas yra reikšmingai didesni nei jaunesnių pacientų [48–50].

Kaip ir kituose tyrimuose [57,74,75] pagrindinė infekcinio endokardito komplikacija šiame tyrime buvo širdies nepakankamumas, kuris statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė 61-75 metų pacientų amžiaus grupėje lyginant su kitomis amžiaus grupėmis. Šiame tyrime taip pat buvo pastebėta, kad tokios IE komplikacijos kaip burės plyšimas ir širdies ertmių aneurizma dažniau pasitaikė 46-60 m.pacientų grupėse, kas nebuvo nustatyta kituose tyrimuose [57,74,75]. Mirštamumas nuo infekcinio endokardito, lyginant su kitais tyrimais ir IE gairėmis [5,54,72,73], buvo palyginti mažas – 9,2% (N=6). Tai galėjo lemti nemažas skaičius pacientų, kuriems buvo taikytas chirurginis gydymas (38,5%, N=25), nes kituose tyrimuose su mažesniu operacijų skaičiumi (10,6-23,0%) pacientų mirštamumas buvo akivaizdžiai didesnis (23-24%) [72,73]. Be to, didelės apimties tyrimų rezultatai rodo, kad esant indikacijoms chirurginis gydymas gali reikšmingai sumažinti pacientų mirštamumą nuo infekcinio endokardito [5,76], tačiau anot prospektyvinio kohortinio tyrimo, kuriame vertinti 3116 IE atvejai, tarp pacientų, kuriem nustatytos operacinio IE gydymo indikacijos tik 73,8% buvo operuojami [54]. Vis dėlto svarbu paminėti, kad net ir esant chirurginio gydymo indikacijoms, vyresnių nei 75 metų pacientų mirštamumas po operacinio gydymo gali siekti iki 20% [50], todėl itin svarbu įvertinti operacinio gydymo naudos ir rizikos santykį.

Vertinant IE ypatumus vyrų ir moterų grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų rasta nedaug. Kaip ir kituose tyrimuose [48,49,51,53,77], tarp tiriamųjų dominavo vyrai (55,5%, N=36), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo ($p<0,05$) tarp lyčių grupių nebuvo. Manoma, kad vyriškos lyties asmenų dominavimą infekcinio endokardito epidemiologijoje gali lemti hormoniniai faktoriai, kurie galimai apsaugo moteris nuo

endotelio pažaidos, tačiau šiai teorijai patvirtinti dar trūksta klinikinių tyrimų [53,78]. Tyrimo metu nustatyta, kad vyrams statistiškai reikšmingai dažniau nei moterims buvo pažeistas aortos vožtuvas, o moterims – dviburis vožtuvas ($p < 0,05$). Tokia pati išvada buvo padaryta ir dviejuose Ispanijoje atliktuose tyrimuose, kuriuose buvo analizuoti 621 ir 288 pacientų IE atvejai [53,55]. Pastarajame tyrime daroma prielaida, kad moterims dažniau pasitaiko reumato sukelta dviburio vožtuvo stenozė, kas gali lemti dažnesnį šio vožtuvo pažeidimą infekcinio endokardito metu [55]. Tyrimo metu lyginant vyrų ir moterų grupes taip pat nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp IE sukėlėjų ar ligos išeičių, priešingai nei kituose tyrimuose, kuriuose šie skirtumai buvo identifikuoti [53,77].

14. IŠVADOS

1. Įvertinti tiriamųjų infekcinio endokardito ypatumai:
    - **Etiologija**. Tarp nustatytų IE sukėlėjų dažniausi buvo stafilokokai (30,8%, N=20), enterokokai (18,5%, N=12) ir streptokokai (12,3%, N=8).
    - **Klinika.** Daugumai pacientų pasireiškė bendras silpnumas (95,4%, N=62), karščiavimas (92,3%, N=60) bei ūžesys širdies plote (63,1%, N=41).
    - **Diagnostikos ypatumai.** Visiems pacientams (100%, N=65) buvo paimtas kraujo pasėlis (sukėlėjai išauginti 64,6% (N=42)) ir atliktas echokardiografinis tyrimas, kurio metu visiems buvo nustatyta vegetacija (ant aortos (44,6%, N=29) ir dviburio vožtuvo (35,4%, N=23)).
    - **Gydymo ypatumai.** Operacinis gydymas taikytas 38,5% (N=25) atvejų, dažniausiai dėl sunkios vožtuvo disfunkcijos (64,0%, N=16).
2. Palyginti infekcinio endokardito ypatumai **skirtingose amžiaus grupėse**:
    - Nustatyta, kad jaunesniems nei 60 m. pacientams statistiškai reikšmingai ($p<0,05$) dažniau pasireiškė natūralaus vožtuvo IE nei vyresniems (> 60 m.) pacientams.
    - Pacientams iki 45 m. buvo būdinga statistiškai reikšmingai ($p<0,05$) aukštesnė temperatūra nei vyresniems nei 75 m. pacientams.
    - Šaltkrėtis ir leukocitozė statistiškai reikšmingai rečiau pasireiškė vyresniems nei 75 m. pacientams ($\chi^2=9,665$, $p=0,022$; $\chi^2=13,764$, $p=0,003$).
    - Vyresni nei 75 m. pacientai buvo statistiškai reikšmingai rečiau operuojami nei jaunesni pacientai ($\chi^2=11,040$, $p=0,012$).
    - Vertinant IE komplikacijas ŠN statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė 61-75 m. amžiaus grupėje ($\chi^2=8,359$, $p=0,039$), o burės plyšimas ir širdies ertmių aneurizma – 46-60 m. pacientų amžiaus grupėje ($\chi^2=7,129$, $p=0,047$).
3. Lyginant IE ypatumus **skirtingose lyties grupėse** nustatyta, kad vyrams statistiškai reikšmingai dažniau nei moterims buvo pažeistas aortos vožtuvas ($z=2,479$, $p=0,013$), o moterims – dviburis vožtuvas ($z=2,473$, $p=0,013$). Kiti IE ypatumai lyčių grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

15. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Analizuojant ligos istorijas buvo pastebėtas dalies reikšmingų klinikinių duomenų trūkumas ar jų netikslumas, kas galėjo lemti skirtingas interpretacijas ir tyrimo rezultatų netikslumą, tad yra itin svarbus išsamus ir detalus medicininės dokumentacijos pildymas pažymint joje visus svarbius klinikinius pacientų duomenis.

Vertinant išanalizuotą literatūrą ir tyrimo rezultatus klinikinėje praktikoje rekomenduojama:

- Įtarti infekcinį endokarditą kiekvienam karščiuojančiam pacientui, kuris turi infekcinį endokarditą predisponuojančių veiksnių ir/arba kuriam pasireiškė emboliniai reiškiniai.
- Infekcinio endokardito įtarimas turėtų sustiprėti, jei pacientas turi protezuotą širdies vožtuvą ar implantuotą intrakardinį prietaisą, tačiau svarbu nepamiršti, kad daugėja ir natūralaus vožtuvo infekcinio endokardito atvejų net nesant pirminės vožtuvo pažaidos.
- Neatmesti infekcinio endokardito diagnozės nesant mažiau specifiškų simptomų bei klinikinių radinių, tokių kaip šaltkrėtis ir ūžesys širdies plote, nes jie nustatomi ne visiems pacientams.
- Atsižvelgti į vyresnius asmenis (ypač vyresnius nei 75 m.), kurių klinikinė infekcinio endokardito išraiška gali būti netipiška (rečiau pasireiškia šaltkrėtis, leukocitozė, būdinga žemesnė temperatūra nei jaunesniems pacientams).
- Atlikus C reaktyvinio baltymo tyrimą ir nenustačius jo padidėjimo daugiau nei 50 mg/l neatmesti infekcinio endokardito diagnozės, nes remiantis šio tyrimo duomenimis, tokiu būdu ligos pradžioje klaidingai atmestume beveik trečdalį (26,2%) sergančiųjų.
- Įtarus infekcinį endokarditą būtina atlikti kraujo pasėlį ir echokardiografinį tyrimą.
- Antibiotikoterapiją pradėti tik paėmus kraujo pasėlį ir pasėlius iš kitų infekcijos židinių siekiant išvengti klaidingai neigiamų pasėlio rezultatų bei pagerinti ligos išeitis.
- Kartoti C reaktyvinio baltymo ir echokardiografijos tyrimus dinamikoje siekiant sekti ligos progresavimą ir laiku pastebėti komplikacijas.
- Atlikus transtorakalinę echokardiografiją (TTE) ir nenustačius infekciniam endokarditui būdingų požymių, tačiau išliekant IE įtarimui, rekomenduojama kartoti TTE arba atlikti transezofaginę echokardiografiją (TEE) patikslinimui.
- Įtariant protezuoto vožtuvo endokarditą (PVE) apsvarstyti alternatyvių vaizdinių diagnostikos metodų, tokių kaip viso kūno KT tyrimas, smegenų MRT, ^{18}F-FDG-PET ir

SPECT/KT tyrimai, taikymą, nes jie gali ženkliai padidinti klinikinės diagnozės jautrumą sergant PVE.

- Rekomenduojama, kad infekcinio endokardito gydyme dalyvautų specializuota infekcinio endokardito komanda centruose, kuriuose yra atliekamos kardiochirurginės operacijos.
- Infekcinio endokardito gydymui būtina užtikrinti pakankamos trukmės ir tinkamo spektro antibiotikoterapiją (naudojantis Europos kardiologų draugijos (ESC) gairėmis), pradedant nuo empirinės antibiotikoterapijos, dengiančios labiausiai tikėtinus sukėlėjus, ir vėliau koreguojant ją pagal pasėlių ir antibiotikogramos rezultatus.
- Taip pat itin svarbu ieškoti infekcijos vartų ir juos radus eliminuoti infekcijos židinį.
- Esant chirurginio gydymo indikacijoms (remiantis Amerikos krūtinės chirurgijos asociacijos (*AATS)* gairėmis) ir nesant akivaizdžių kontraindikacijų, operaciją atlikti nedelsiant, nes ankstyva chirurginė intervencija esant indikacijoms gali ženkliai sumažinti pacientų mirštamumą.

16. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Wei XB, Su ZD, Liu YH, Wang Y, Huang JL, Yu DQ CJ. Age, creatinine and ejection fraction (ACEF) score: a simple risk-stratified method for infective endocarditis [Internet]. 2019. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31359051/
2. ESC. What We Do [Internet]. European Society of Cardiology (ESC). Available from: www.escardio.org/The-ESC/What-we-do
3. Khan ZZ. HACEK Group Infections [Internet]. Medscape. 2018. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/218158-overview
4. Aržanauskienė R, Ereminienė E, Janėnaitė J, Jurkevičius R M, JE, Medzevičienė V ir kt. Echokardiografijos pagrindai. 2008.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. 3075–3123 p.
6. Habib G. Infective endocarditis. Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention. Vol. 25, Springer. Springer; 2016. 551–561 p.
7. Overview. Endocarditis [Internet]. 2019. Available from: https://www.nhs.uk/conditions/endocarditis/
8. Anita Sadeghpour MD, FACC, FASE, Azin Alizadehasl MD, FACC, FASE in P, Cardiology 2018. Infective Endocarditis. 2018;
9. Rajani R, Klein JL. CME: CARDIOVASCULAR MEDICINE Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med (Northfield Il). 2020;20(1):31–6.
10. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana J, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. Vol. 19, Current Infectious Disease Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
11. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2015 [Internet]. Higienos institutas. 2016. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
12. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2013 [Internet]. Higienos institutas. 2014. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
13. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2017 [Internet]. Higienos institutas. 2018. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
14. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2019 [Internet]. Higienos institutas. 2020. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
15. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2018 [Internet]. Higienos institutas. 2019. p. 190. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
16. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2012 [Internet]. Higienos institutas. 2013. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html

17. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2016 [Internet]. Higienos institutas. 2017. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
18. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2014 [Internet]. Higienos institutas. 2015. Available from: https://hi.lt/lt/mirties-priezastys.html
19. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L KA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2016; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170145/#
20. Topan A, Carstina D, Slavcovici A, Rancea R, Capalneanu R, Lupse M. Assesment of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty years. an analysis of 241 cases. Vol. 88, Clujul Medical. 2015.
21. Infective Endocarditis_ Update on Epidemiology, Outcomes, and Management _ Enhanced Reader.pdf.
22. Nishiguchi S, Nishino K, Kitagawa I, Tokuda Y. Factors associated with delayed diagnosis of infective endocarditis. Vol. 99, Medicine. 2020. p. e21418.
23. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. Mayo Clin Proc [Internet]. 2020;95(5):982–97. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.12.008
24. John L Brusch, MD F. Infective Endocarditis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Medscape. 2019. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/216650-overview
25. European Society of Cardiology. European Infective Endocarditis Registry (Euro-Endo) [Internet]. 2020. Available from: https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/infective-endocarditis-european-registry
26. Higienos instituto Sveikatos statistika. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes [Internet]. Available from: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
27. Mayo Clinic. Endocarditis [Internet]. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endocarditis/symptoms-causes/syc-20352576
28. Vivian H Chu, MD M. Native valve endocarditis: Epidemiology, risk factors, and microbiology [Internet]. UpToDate. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/native-valve-endocarditis-epidemiology-risk-factors-and-microbiology
29. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):325–44.
30. Horstkotte D PC. Mikrobiell verursachte Endokarditis [Infective endocarditis] [Internet]. 2015. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822422/
31. David Luque Paz IL& PT. A review of current treatment strategies for infective endocarditis, Expert Review of Anti-infective Therapy. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2020; Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1822165?scroll=top&needAccess=true
32. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS FV. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review [Internet]. 2013. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349331/

33. Murdoch DR, Corey RG, Hoen B, Miró M, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century The international collaboration on Endocarditis-prospective cohort study. Vol. 169, Archives of Internal Medicine. 2009. p. 463–73.
34. Long B, Koyfman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2018 Sep 1;36(9):1686–92.
35. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM FVJ. Infective endocarditis [Internet]. 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240923/
36. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 1999 Jun 1;33(7):2023–9.
37. John L Brusch, MD F. Infective Endocarditis Workup [Internet]. Medscape. 2019. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/216650-workup#c9
38. Subedi S, Jennings Z, Chen SCA. Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. Hear Lung Circ [Internet]. 2017;26(8):763–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.02.009
39. John L Brusch, MD, FACP Corresponding Faculty Member HMS. Infective Endocarditis Guidelines. 2021; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/216650-guidelines
40. Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and Functional Molecular Imaging Over Anatomic Imaging With Echocardiography and CT Angiography for the Diagnosis of Cardiac Device Infections. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Nov 1;11(11):1679–91.
41. Harding D, Prendergast B, Kutarski Lublin A, Bernard Francois Rouzet B-C. Open Peer Review Advanced imaging improves the diagnosis of infective endocarditis [version 1; peer review: 2 approved] Reviewer Status Invited Reviewers version 1. 2018; Available from: https://doi.org/10.12688/f1000research.13791.1
42. Mgbojikwe N, Jones SR, Leucker TM, Brotman DJ. Infective endocarditis: Beyond the usual tests. Cleve Clin J Med. 2019;86(8):559–67.
43. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. Ann Cardiothorac Surg. 2019;8(6):630–44.
44. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153(6):1241-1258.e29.
45. Selton-Suty C, Goehringer F, Venner C, Thivilier C, Huttin O, Hoen B. Complications et pronostic de l'endocardite infectieuse. Presse Med. 2019 May 1;48(5):532–8.
46. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis a systematic review and meta-analysis. Vol. 178, JAMA Internal Medicine. 2018. p. 502–10.

47. John L Brusch, MD F. Infective Endocarditis Clinical Presentation. 2021; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/216650-clinical#b3
48. Armiñanzas C, Fariñas-Alvarez C, Zarauza J, Muñoz P, González Ramallo V, Martínez Sellés M, et al. Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. Eur J Intern Med. 2019 Jun 1;64:63–71.
49. Menchi-Elanzi M, Ramos-Rincón JM, Merino-Lucas E, Reus-Bañuls S, Torrús-Tendero D, Clíment-Paya V, Boix V P-SJ. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. [Internet]. 2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429005/
50. Østergaard L, Smerup MH, Iversen K, Jensen AD, Dahl A, Chamat-Hedemand S, et al. Differences in mortality in patients undergoing surgery for infective endocarditis according to age and valvular surgery. BMC Infect Dis. 2020;20(1):1–9.
51. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, et al. Endocarditis in the elderly: Clinical, echocardiographic, and prognostic features. Eur Heart J. 2003;24(17):1576–83.
52. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. Lancet. 2004;363(9403):139–49.
53. Sevilla T, Revilla A, López J, Vilacosta I, Sarriá C, Gómez I, et al. Influence of Sex on Left-Sided Infective Endocarditis. Rev Española Cardiol (English Ed. 2010;63(12):1497–500.
54. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, 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):3222-3232B.
55. Castillo JC, Anguita MP, Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Romo E, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Infective Endocarditis in Women. Rev Española Cardiol (English Ed. 2008;61(1):36–40.
56. Polishchuk I, Stavi V, Awesat J, Ben Baruch Golan Y, Bartal C, Sagy I, Jotkowitz A BL. Sex Differences in Infective Endocarditis [Internet]. 2020. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32988595/
57. Özveren O, Öztürk MA, Şengül C, Bakal RB, Akgün T, Izgi C, et al. Infective endocarditis and complications; a single center experience. Turk Kardiyol Dern Ars. 2014;42(7):629–34.
58. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. Med Mal Infect [Internet]. 2015;45(1–2):1–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.11.003
59. Agarwal AK. Culture-negative infective endocarditis. Postgrad Med. 2017;72(3):123–7.
60. Meidrops K, Zuravlova A, Osipovs JD, Kalejs M, Groma V, Petrosina E, et al. Comparison of outcome between blood culture positive and negative infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Surg. 2021;16(1):1–7.
61. Bovenzi F, Borelli L, Cortigiani L. Site of entry and surgical timing in infective endocarditis. J Cardiovasc Med. 2018;19(suppl 1):E16–8.
62. Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, De Gevigney G, Boibieux A, Dauwalder O, et al. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol.

2016;67(2):151–8.

63. Kanafani ZA, Cosgrove SE, Fowler VG. Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis. Staphylococci Hum Dis Second Ed. 2009;16:333–45.
64. Millar BC, Prendergast BD, Moore JE. Community-associated MRSA (CA-MRSA): An emerging pathogen in infective endocarditis. J Antimicrob Chemother. 2008;61(1):1–7.
65. Salvador VBD. Clinical Risk Factors for Infective Endocarditis. 2017;44(1).
66. Babeș EE, Lucuța DA, Petcheși CD, Zaha AA, Ilyes C, Jurca AD, et al. Clinical features and outcome of infective endocarditis in a university hospital in Romania. Med. 2021;57(2):1–16.
67. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2018;36(4):645–63. Available from: https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.002
68. Yuan XC, Liu M, Hu J, Zeng X, Zhou AY, Chen L, et al. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. Med (United States). 2019;98(38).
69. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: An analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). BMC Infect Dis. 2014;14(1):1–10.
70. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. The clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly from 2007 to 2016 in a tertiary hospital in China. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1–9.
71. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: New issues for an old disease. Clin Interv Aging. 2016;11:1199–206.
72. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). J Am Coll Cardiol. 2017;70(22):2795–804.
73. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in infective endocarditis in California and New York state, 1998-2013. JAMA - J Am Med Assoc. 2017;317(16):1652–60.
74. Selton-Suty C, Goehringer F, Venner C, Thivilier C, Huttin O, Hoen B. Complications and prognosis of infective endocarditis. Press Medicale [Internet]. 2019;48(5):532–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.04.002
75. Pericàs JM, Hernández-Meneses M, Muñoz P, Martínez-Sellés M, Álvarez-Uria A, De Alarcón A, et al. Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Infective Endocarditis: Focus on Cardiogenic Shock. Clin Infect Dis. 2021;73(5):765–74.
76. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C. Association Between Valvular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. Yearb Surg. 2012;2012(20):146–7.
77. Polishchuk I, Stavi V, Awesat J, Ben Baruch Golan Y, Bartal C, Sagy I, et al. Sex Differences in Infective Endocarditis. Am J Med Sci. 2020 Aug 19;
78. Bakir S, Mori T, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen

receptor dependent: Evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. Circulation. 2000;101(20):2342–4.

18. PRIEDAI

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

BIOETIKOS CENTRAS

Kodas 302536989, Tilžės g. 18, LT- 47181, Kaunas,tel.: (8 37) 327233, www.lsmuni.lt., el.p.: bioetika@lsmuni.lt

Medicinos akademijos (MA) 2020. 12. 18 Nr. BEC-MF-143
Vientisųjų studijų programa – Medicina
V k. studentei Karolinai Liolytei
Darbo vadovė dr. Daiva Emilija Rekienė
LSMU Kauno ligoninė Vidaus ligų klinika

DĖL PRITARIMO TYRIMUI

LSMU Bioetikos centras, įvertinęs Karolinos Liolytės pateiktus dokumentus, studentės tiriamajam darbui tema „Infekcinis endokarditas: etiologijos, klinikinių simptomų, tyrimo ir gydymo sąsajos įvairaus amžiaus ir skirtingos lyties pacientų grupėse“ pritaria*.

dr. Elmantas Peičius

* Pastaba: šis pritarimas neatleidžia tiriamąjį mokslinį darbą vykdančių asmenų nuo prievolės laikytis Bendrojo duomenų apsaugos reglamento nuostatų ir nuo atsakomybės gauti nacionalinio arba regioninio bioetikos komiteto leidimą, jei toks leidimas būtinas pagal LR Biomedicininių tyrimų etikos įstatyme numatytus reikalavimus.