

Kristiāns Meidrops

ORCID 0000-0003-2130-8103

Klīniskā gaita, ārstēšanas rezultāti, celulārā un
molekulārbioloģiskā atrade kardioķirurģiskiem
pacientiēm ar dažādu mikroorganismu ierosinātu
infekciozo endokardītu

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – ķirurģija

Rīga, 2024

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. profesors **Pēteris Stradiņš**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. habil. med. profesore **Valērija Groma**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskais konsultants:

Dr. med. docents **Aigars Reinis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

M.D., Ph. D. vadošā pētniece **Modra Murovska**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors **Gustavs Latkovskis**,
Latvijas Universitāte

M.D., Ph. D. profesors **Carlos-A. Mestres**,
Dienvidāfrikas Brīvvalsts universitāte

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2024. gada 23. maijā plkst. 15.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med. asociētais profesors **Artūrs Ozoliņš**

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA

Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Promocijas darbs veikts projekta nr. 8.2.2.0/20/I/004
“Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā”
ietvaros.



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Promocijas darbs veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Doktorantūras
studiju granta atbalstu.



PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES
SLIMNĪCA

Promocijas darbs veikts ar Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas
Zinātniskā institūta granta atbalstu.

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	6
Ievads	10
Darba mērķis.....	12
Darba uzdevumi.....	12
Darba hipotēze.....	13
Darba novitāte.....	13
1. Materiāli un metodes	14
1.1. Pētījuma pacientu raksturojums.....	14
1.1.1. Pētījuma retrospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums	14
1.1.2. Pētījuma prospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums	15
1.2. Molekulārās bioloģijas metodes	16
1.3. Operāciju materiāla iegūšana un sagatavošana morfoloģijas pētījumiem.....	17
2. Datu statistiskā apstrāde	19
2.1. Kardiokirurģisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori.....	19
2.2. Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiokirurģiskajiem pacientiem	19
2.3. Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiokirurģiskajiem pacientiem	20
2.4. 16S rRNS nākamās paaudzes sekvenčēšanas lietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos.....	20
2.5. Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leukocītu aktivācijas salīdzinājums <i>Bartonella spp.</i> un <i>ne-Bartonella spp.</i> infekciozā endokardīta gadījumos.....	21
3. Rezultāti.....	23
3.1. Kardiokirurģisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori.....	23
3.2. Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiokirurģiskajiem pacientiem	29
3.3. Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiokirurģiskajiem pacientiem	35
3.4. 16S rRNS nākamās paaudzes sekvenčēšanas lietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos	41

3.5. Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leikocītu aktivācijas salīdzinājums <i>Bartonella spp.</i> un ne- <i>Bartonella spp.</i> infekciozā endokardīta gadījumos	44
3.5.1. Histopatoloģiskā un histokīmiskā atrade	44
3.5.2. Neitrofilo leikocītu aktivācijas marķieru imūnhistokīmiskais novērtējums sirds vārstuļu lapiņās un veģetācijās	46
4. Diskusija.....	51
4.1. Kardiķirurģisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori	51
4.2. Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiķirurģiskajiem pacientiem	53
4.3. Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiķirurģiskajiem pacientiem	55
4.4. 16S rRNS nākamās paaudzes sekvencēšanas lietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos	58
4.5. Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leikocītu aktivācijas salīdzinājums <i>Bartonella spp.</i> un ne- <i>Bartonella spp.</i> infekciozā endokardīta gadījumos	61
Secinājumi.....	65
Praktiskās rekomendācijas	66
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	67
Literatūras un avotu saraksts	69
Pateicības.....	84

Darbā izmantotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums latviešu valodā	Skaidrojums angļu valodā
AKNIE	asiņu kultūras negatīvais infekciozais endokardīts	<i>Blood culture-negative endocarditis (BCNE)</i>
AKPIE	asiņu kultūras pozitīvais infekciozais endokardīts	<i>Blood culture-positive endocarditis (BCPE)</i>
BNP	B-tipa nātrijurētiskais peptīds	<i>B-type natriuretic peptide (BNP)</i>
CNS	centrālā nervu sistēma	<i>Central nervous system (CNS)</i>
CP	kalprotektīns	<i>Calprotectin (CP)</i>
CRO	C-reaktīvais olbaltums	<i>C-reactive protein (CRP)</i>
DT	datortomogrāfija	<i>Computed tomography CT</i>
DAB	3,3-diaminobenzidīns	<i>3,3-diaminobenzidine (DAB)</i>
DNS	dezoksiribonukleīnskābe	<i>Deoxyribonucleic acid (DNA)</i>
ECMO	ekstrakorporālā membrānu oksigenācija	<i>Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)</i>
EDD	beigu diastoliskais diametrs	<i>End diastolic diameter (EDD)</i>
ESD	beigu sistoliskais diametrs	<i>End systolic diameter (ESD)</i>
FFPE	formalīnā fiksētie un parafīnā ieguldītie	<i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE)</i>
GP1b	glikoproteīns 1b	<i>Glycoprotein Ib (GP1b)</i>

HACEK	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Haemophilus aphrophilus</i> , <i>Haemophilus paraphrophilus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Actinobacillus</i> <i>actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella</i> <i>corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i> un <i>Kingella denitrificans</i>	
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss	<i>Human</i> <i>immunodeficiency virus</i> <i>(HIV)</i>
H&E	hemoksilīns un eozīns	<i>Haemotoxylin and</i> <i>Eosin (H&E)</i>
IA	izredžu attiecība	<i>Odds ratio (OR)</i>
IABP	intraaortālā balona kontrapulsācija	<i>Intra-aortic balloon</i> <i>pump (IABP)</i>
IE	infekciozais endokardīts	<i>Infective endocarditis</i> <i>(IE)</i>
IF	kreisā kambara izsviedes frakcija	<i>Ejection fraction of the</i> <i>left ventricle (EF)</i>
IgG	imūnglobulīns G	<i>Immunoglobulin G</i> <i>(IgG)</i>
ITN	intensīvās terapijas nodaļa	<i>Intensive care unit</i> <i>(ICU)</i>
IVS	kambaru starpsiena	<i>Interventricular septum</i> <i>(IVS)</i>
KoNS	koagulāzes negatīvie stafilokoki	<i>Coagulase-negative</i> <i>staphylococci (CoNS)</i>
ĶMI	ķermeņa masas indekss	<i>Body mass index (BMI)</i>
LAVI	kreisā priekškambara tilpuma indekss	<i>Left atrial volume</i> <i>index (LAVI)</i>
LFA-1	leikocītu funkcijas asociētais antigēns-1	<i>Leukocyte function-</i> <i>associated antigen-1</i> <i>(LFA1)</i>

MANOVA	daudzfaktoru dispersiju analīze	<i>Multivariate analysis of variance (MANOVA)</i>
MAPK	mitogēna aktivētā proteīnkināze	<i>Mitogen-activated protein kinase (MAPK)</i>
MPO	mieloperoksidāze	<i>Myeloperoxidase (MPO)</i>
MRI	magnētiskā rezonanse	<i>Magnetic resonance imaging (MRI)</i>
NADPH	nikotīnamīda adenīna adenodīnuleotīda fosfāts	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)</i>
NE	neitrofilu elastāze	<i>Neutrophil elastase (NE)</i>
NET	neitrofilo leukocītu ekstracelulārās lamatas	<i>Neutrophil leukocyte extracellular traps (NET)</i>
NGS	nākamās paaudzes sekvenčēšana	<i>Next generation sequencing (NGS)</i>
NTE	nebakteriāls trombotisks endokardīts	<i>Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE)</i>
NVE	natīvā vārstuļa endokardīts	<i>Native valve endocarditis (NVE)</i>
PECAM-1	trombocītu endoteliālās šūnas adhēzijas molekula-1	<i>Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)</i>
PI3K	fosfoinozītīda 3-kināze	<i>Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)</i>
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija	<i>Polymerase chain reaction (PCR)</i>
PSGL-1	P-selektīna glikoproteīna ligands-1	<i>P- selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)</i>

PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca	<i>Pauls Stradins Clinical University Hospital (PSCUH)</i>
PVE	vārstuļu protēžu endokardīts	<i>Prosthetic valve endocarditis (PVE)</i>
rRNS	ribosomālā ribonukleīnskābe	<i>ribosomal ribonucleic acid (rRNA)</i>
ROS	brīvie skābekļa radikāļi	<i>Reactive oxygen species (ROS)</i>
RR	relatīvais risks	<i>Relative risk (RR)</i>
SEM	skenējošā elektronu mikroskopija	<i>Scanning electron microscopy (SEM)</i>
SN	standartnovirze	<i>Standard deviation (SD)</i>
Syk	liesas tirozīnkināze	<i>Spleen tyrosin kinase (Syk)</i>
TAPSE	trikuspidālā vārstuļa plaknes sistoliskā ekskursija	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)</i>
TEE	transezofageāla ehokardiogrāfija	<i>Transoesophageal echocardiography (TOE)</i>
TEM	caurstarojošā elektronu mikroskopija	<i>Transmission electron microscopy (TEM)</i>
TLR	<i>toll-like</i> receptori	<i>Toll-like receptors (TLR)</i>
VHB	B vīrushepatīts	<i>Hepatitis B virus (HBV)</i>
VHC	C vīrushepatīts	<i>Hepatitis C virus (HCV)</i>
95 % TI	95 % ticamības intervāls	<i>95 % confidence interval (95 % CI)</i>

Ievads

Infekciozais endokardīts (IE) ir bīstama infekcijas slimība, kas skar sirds iekšējo slāni (endokardu), tai skaitā sirds vārstuļus. IE tiek saistīts ar augstu mirstības un komplikāciju attīstības risku. Intrahospitālā mirstība šiem pacientiem ir 15–30 % (Fernández-Hidalgo et al., 2008). Endokardīta diagnostika nereti ir sarežģīta tā nespecifisko izpausmju un variablās klīniskās atrades dēļ. Klīniskā gaita var būt strauji noritoša, progresējoša, kā arī lēna, ar nespecifiskiem simptomiem, tāpēc ir liela iespējamo diferencāldiagnožu varbūtība (Habib et al., 2015).

Mūsdienās IE tiek diagnosticēts, balstoties uz modificētajiem Djūka (*Duke*, angļu val.) kritērijiem (Durack et al., 1994; Li et al., 2000; Fowler et al., 2023; Delgado et al., 2023), kur attēldiagnostika, kas pierāda endokarda iesaisti slimības procesā, un asiņu uzsējums ar mikroorganisma identifikāciju un antibakteriālo jutību ir IE diagnozes pamatā. Neskatoties uz to, līdz 31 % gadījumu un vairāk nav iespējams sākotnēji identificēt IE ierosinošo mikroorganismu (Philippe Brouqui & Raoult, 2006). Šī situācija ir tā sauktais asiņu kultūras negatīvais infekciozais endokardīts. Visbiežāk tā iemesls ir iepriekš uzsākta antibiotiku terapija. Tomēr izraisītājs var būt arī sēnīšu infekcija, obligāti intracelulārās baktērijas vai baktērijas, kas parastajās barotnēs neaug (Kupferwasser & Bayer, 2001). Šādu situāciju gadījumos papildus parastajām metodēm var būt nepieciešamas seroloģiskās analīzes vai molekulārās diagnostikas metodes (Fournier et al., 2010). Molekulārās diagnostikas metodes, kas ir balstītas uz ribosomālo RNS (rRNS) gēnu – 16S rRNS baktērijām un 18S rRNS sēnītēm – amplifikāciju un sekvencēšanu, kopš deviņdesmitajiem gadiem tika lietotas uz ekscidēto vārstuļu audiem, lai identificētu patoloģiju izraisošo mikroorganismu (Goldenberger et al., 1997). Līdz šim vairāki pētījumi ir pierādījuši molekulāro diagnostikas metožu noderīgumu, kā arī ietekmi uz antibakteriālo terapiju, apsverot šo metožu iekļaušanu Djūka kritērijos IE

diagnostikai (Breitkopf et al., 2005; Gauduchon et al., 2003; Millar et al., 2001; Shrestha et al., 2015; Fowler et al., 2023).

Slimība attīstās, mikroorganismiem nonākot asiņu straumē un piestiprinoties pie bojāta vai iekaisuša endokarda, visbiežāk vārstuļu virsmas. Parasti sirdi un sirds vārstuļus izklājošais endotēlija šūnu slānis ir rezistents pret bakteriālām un sēnīšu infekcijām (Durack et al., 1973). Eksperimentos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka endokardīta patogēnēzē svarīgu lomu ieņem atkārtots endotēlija bojājums un tranzitora bakterēmija, kas ir pastāvīgi periodiska baktēriju nonākšana asinīs caur ieejas “vārtiem”.

Infekcija var destruēt vārstuļus, kā arī izplatīties sirdī ārpus endokarda robežām un tās veidotās veģetācijas, var embolizēties un radīt tādas nopietnas sekas kā cerebrālu infarktu vai nāvi. Kopumā iemesli, kāpēc pacienti tiek apdraudēti IE gadījumā, visbiežāk ir nekontrolēta sistēmiska vai lokāla infekcija, sistēmiska vai pulmonāla veģetāciju embolija, kā arī sirds vārstuļu bojājuma izraisīta sirds mazspēja.

Neārstēts IE gandrīz 100 % ir fatāls. IE pacientu prognozi visbiežāk ietekmē tādi faktori kā pacienta klīniskais stāvoklis, IE komplikāciju esamība/neesamība, IE izraisošais mikroorganisms (piemēram, *S. aureus* augstāka mirstība), ehokardiogrāfijas atrade. Atkarībā no šo faktoru esamības vai neesamības mainās pacienta prognoze.

Šis pētījums šobrīd ir aktuāls, jo IE ir slimība, kuras patogēnēzē vēl aizvien ir daudz nezināmā. Zināms, ka infekcijas procesā piedalās daudz iekaisuma šūnu, un pamatā tie ir neitrofilie leukocīti. Ir pierādīta arī tādu relatīvi nesenu atklātu struktūru kā neitrofilo leukocītu ekstracelulāro lamatu (NET) iesaiste IE procesā (Brinkmann et al., 2004). Baktērijas izraisa intensīvu imūnreakciju, kuras rezultātā rodas NET, kas ir viena no aizsargmehānismu izpausmēm organisma cīņā pret infekciju. NET ir tīklveida veidojumi, ko izdala aktivizētas imūnās šūnas, it īpaši neitrofilie leukocīti. Šīs struktūras sastāv no

dezoksiribonukleīnskābes (DNS), histonu proteīniem un citiem proteīniem, un tie ir spējīgi noķert un inaktivēt mikroorganismus. Tomēr ir pētījumi, kuri norāda, ka NET varētu veicināt arī audu bojājumu un iekaisuma procesa pastiprināšanos (S. U.-S. Huang & O'Sullivan, 2022). Lai saprastu neitrofilo leukocītu un NET lomu IE attīstībā, ir nepieciešams padziļināti izpētīt šo struktūru klātbūtni, kā arī nozīmi IE patoģenēzē, molekulāro un šūnu līmeņu mehānismus. Šī pētījuma rezultāti varētu sniegt ieskatu par neitrofilo leukocītu, to aktivizācijas un NET lomu dažādu ierosinātāju IE patoģenēzē.

Darba mērķis

Noteikt dažādu mikroorganismu izraisīta infekciozā endokardīta riska faktorus, kas saistīti ar nelabvēlīgu iznākumu, kā arī novērtēt šūnu un molekulārās bioloģijas atrades ekscidēto vārstuļu materiālā.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Ievākt un analizēt datus par klīnisko gaitu, laboratorisko un attēldiagnostikas metožu rezultātiem no operēto pacientu vēsturēm. Noteikt, kuri mikroorganismi ir saistīti ar augstāko mirstību un komplikācijām.
2. Noskaidrot riska faktorus, kuri saistīti ar intrahospitālo mirstību.
3. Novērtēt un salīdzināt asiņu kultūras pozitīvā un negatīvā endokardīta iznākumus īstermiņā un ilgtermiņā.
4. Veikt sirds operācijas laikā ekscidēto vārstuļu materiāla mikrobioloģisko uzsējumu, kā arī izpētīt ar 16S rRNS NGS tehnoloģijas palīdzību un novērtēt tās nozīmi infekciozā endokardīta patogēnu diagnostikā.
5. Veikt sirds operācijas laikā ekscidēto vārstuļu materiāla morfoloģisko izpēti. Analizēt neitrofilo leukocītu, to aktivizācijas marķieru un neitrofilo

leikocītu ekstracelulāro lamatu klātbūtni dažādu mikroorganismu izraisīta infekciozā endokardīta gadījumos.

Darba hipotēze

Dažādu mikroorganismu izraisīts infekciozais endokardīts ir saistīts ar atšķirīgu klīnisko iznākumu, komplikācijām un prognozi sirds ķirurģijas pacientiem.

Darba novitāte

Šī darba pētījumos analizēta infekciozā endokardīta izraisošā mikroorganisma, kā arī tā identifikācijas trūkuma ietekme uz iznākumu. Izmantojot nākamās paaudzes sekvenčēšanas tehnoloģiju un analizējot operācijas materiālu, iespējams biežāk atklāt patoloģiju izraisīto mikroorganismu. Nesen iznākušajās 2023. gada Eiropas Kardiologu asociācijas un Eiropas Kardiorakālās ķirurģijas asociācijas Infekciozā endokardīta vadlīnijās šī metode ir parādījies kā jaunums, un par to nav daudz informācijas IE aspektā. To ieteikts apsvērt tādu diagnostisku grūtību kā asiņu kultūras negatīvā infekciozā endokardīta gadījumā. Šajā darbā veikta operāciju materiāla morfoloģiskā analīze, sākot no makroskopiska līmeņa līdz elektronmikroskopijai. Pirmo reizi analizēta neitrofilo leikocītu aktivācijas marķieru un ekstracelulāro lamatu iesaiste *Bartonella spp.* endokardīta patogēnēzes procesā.

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījuma pacientu raksturojums

Promocijas darba ietvaros dažādos laika periodos tika veikti vairāki pētījumi, kuros analizētas aktuālas IE problēmas. Pētījumos “Kardiokirurģisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori”, “Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiokirurģiskajiem pacientiem” un “Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiokirurģiskajiem pacientiem” veikta iepriekšminētās problemātikas retrospektīva, savukārt pētījumos “16S rRNS nākamās paaudzes sekvenčēšanas pielietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos” un “Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leukocītu aktivācijas salīdzinājums *Bartonella spp.* un ne-*Bartonella spp.* infekciozā endokardīta gadījumos” prospektīva izpēte.

1.1.1. Pētījuma retrospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums

Pētījumi tika veikti dažādos laika periodos no 2015. līdz 2022. gadam. Visos pētījumos iekļauti pacienti, kuri tika operēti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) sirds vārstuļu IE dēļ. Pētījumi veikti pieaugušo populācijai; visi pacienti iekļaušanas brīdī bija vismaz 18 gadu veci. Indikācijas operācijai tika izvirzītas saskaņā ar 2015. gada Eiropas Kardiologu asociācijas Infekciozā endokardīta vadīšanas vadlīnijām (Habib et al., 2015), kas ir apkopotas 1.1. tabulā. Pētījuma laikā slimnīcā nebija vadlīnijās rekomendētās “endokardīta komandas”. PSKUS ir vienīgā slimnīca Latvijā, kur tiek nodrošināta kardiokirurģiskā ārstēšana, līdz ar to uzskatāms, ka pētījumā iekļauti visas valsts mēroga populācijas operētie pacienti ar sirds vārstuļu IE. Retrospektīvās daļas pētījumos tika iekļauti visi attiecīgajā pētījuma periodā operētie pacienti atkarībā no konkrētā pētījuma pacientu iekļaušanas kritērijiem.

1.1.2. Pētījuma prospektīvajā daļā iekļauto pacientu raksturojums

Pētījumi tika veikti laika periodā no 2019. gada oktobra līdz 2022. gada jūnijam. Šajos pētījumos iekļauti pacienti, kuri tika operēti PSKUS sirds vārstuļu IE dēļ ar tādām pašām indikācijām, kādas minētas pētījuma retrospektīvajā daļā iepriekš. Atšķirībā no retrospektīvās daļas šajā sadaļā tika iekļauti nejausi atlasīti pacienti, tādēļ prospektīvās daļas pacientu kohorta neatspoguļo visu attiecīgajā periodā operēto pacientu populāciju. Par piedalīšanos pētījumā pacienti parakstīja informētas piekrišanas veidlapu. Informētās piekrišanas veidlapa bija apstiprināta Latvijas Centrālās medicīnas ētikas komitejā. Gadījumos, ja pats pacients pirms operācijas nav bijis spējīgs apliecināt savu dalību pētījumā ar parakstu, tika lūgta pacienta radnieku piekrišana. No pacientu vēsturēm iegūti analīžu un izmeklējumu dati. Operācijas laikā iegūtais materiāls tika nosūtīts morfoloģijas pētījumiem, kā arī izmeklēšanai ar 16S rRNS NGS tehnoloģijas palīdzību. Sīkāk par operāciju materiāla izmeklējumiem aprakstīts attiecīgajā darba nodaļās.

1.1. tabula

Operācijas indikācijas un neatliekamība kreisās puses vārstuļa infekcioza endokardīta (natīvā vārstuļa endokardīta un vārstuļu protēžu endokardīta) gadījumā

Indikācijas operācijai	Operācijas neatliekamība ^a	Klase ^b	Līmenis ^c
Aortas vai mitrālā natīvā vārstuļa endokardīts vai vārstuļu protēžu endokardīts ar smagu akūtu regurgitāciju, obstrukciju vai fistulu, kas izraisa refraktāru plaušu tūsku un kardiogēnu šoku	Neatliekama	I	B
Aortas vai mitrālā natīvā vārstuļa endokardīts vai vārstuļu protēžu endokardīts ar smagu regurgitāciju vai obstrukciju, kas izraisa sirds mazspējas simptomus vai sliktas hemodinamiskās tolerances ehokardiogrāfiskas pazīmes	Steidzama	I	B

1.1. tabulas turpinājums

Indikācijas operācijai	Operācijas neatliekamība ^a	Klase ^b	Līmenis ^c
Lokāli nekontrolēta infekcija (abscess, pseidoaneirisma, fistula, veģetācijas palielināšanās)	Steidzama	I	B
Sēnīšu vai multirezistentu mikroorganismu izraisīta infekcija	Steidzama / plāna	I	C
Pastāvīgi pozitīvas asins kultūras, neraugoties uz atbilstošu antibiotiku terapiju un adekvātu septisku metastātisku perēkļu kontroli	Steidzama	IIa	B
Vārstuļu protēžu endokardīts, ko izraisa stafilokoki vai gramnegatīvas baktērijas, kas nav no <i>HACEK</i> grupas	Steidzama / plāna	IIa	C
Aortas vai mitrālā natīvā vārstuļa endokardīts vai vārstuļu protēžu endokardīts veģetāciju > 10 mm pēc vienas vai vairākām embolijas epizodēm, neraugoties uz atbilstošu antibiotiku terapiju	Steidzama	I	B
Aortas vai mitrālā natīvā vārstuļa endokardīts ar veģetāciju > 10 mm, kas saistīts ar smagu vārstuļa stenozi vai regurgitāciju un zemu operācijas risku	Steidzama	IIa	B
Aortas vai mitrālā natīvā vārstuļa endokardīts vai vārstuļu protēžu endokardīts ar izolētu ļoti lielu veģetāciju (> 30 mm)	Steidzama	IIa	B
Aortas vai mitrālā natīvā vārstuļa endokardīts vai vārstuļu protēžu endokardīts ar izolētu lielu veģetāciju (> 15 mm) un bez citām indikācijām operācijai ^d	Steidzama	IIb	C

^a Neatliekama ķirurģija: operācija tiek veikta 24 stundu laikā; steidzama operācija: dažu dienu laikā; plānveida operācija: pēc vismaz 1–2 nedēļu ilgas antibiotiku terapijas.

^b Ieteikumu klase.

^c Pierādījumu līmenis.

^d Operācijai var būt priekšroka, ja ir iespējama procedūra, kas saglabā natīvo vārstuli.

1.2. Molekulārās bioloģijas metodes

Sirds operācijas laikā no ekscidētajiem audiem tika iegūts neliels veģetācijas paraugs 16S rRNS nākamās paaudzes sekvenčēšanas analīzēm, kas ievietots sterilā traukā (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Vācija), nekavējoties sasaldēts un uzglabāts –20 °C temperatūrā un nogādāts laboratorijā.

1.3. Operāciju materiāla iegūšana un sagatavošana morfoloģijas pētījumiem

Šajā darbā morfoloģijas pētījumiem izmantotie paraugi tika iegūti sirds operācijas laikā. Vārstuļa un veģetācijas parauga daļa, ja tā bija pietiekami liela un piemērota, tika nosūtīta histopatoloģiskai, histoķīmiskai, imūnhistoķīmiskai, kā arī elektronmikroskopiskai izmeklēšanai.

Histopatoloģiskai un histoķīmiskai izmeklēšanai vārstuļa lapiņas ar makroskopiski redzamajām veģetācijām tika fiksētas 10 % neitrāla formalīna šķīdumā. Audu paraugi tika ieguldīti parafīnā no izgrieztās vārstuļa lapiņas brīvās malas caur veģetācijas struktūru līdz vārstuļa lapiņas pamatnei. Tika sagatavoti konvencionāli 4–5 μm biezuma audu griezumi, kas uzklāti uz *SuperFrost Plus* priekšmetstikliņiem (*Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Vācija*). Audu griezumi rūtinās veidā krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu (H&E). Papildus tika izmantots retikulīna sudraba impregnācijas komplekts pēc *Gordon & Sweets* (*Merck KGaA, Darmstadt, Vācija, 1002510001*), lai vizualizētu retikulārās šķiedras vārstuļu audos, kā arī lai labāk varētu identificēt baktērijas, izmantojot šīs reakcijas tehnikas priekšrocības (Garvey, 1996). Visbeidzot tika izmantots *Masson Goldners* krāsošanas komplekts saistaudu kolagēna šķiedru vizualizēšanai vārstuļa lapiņā (*Merck KGaA, Darmstadt, Vācija, 1004850001*). Saskaņā ar šo krāsošanas metodi šūnu kodoli tika nokrāsoti tumši brūnā līdz melnā krāsā ar Veigerta dzelzs hematoksilīnu; citoplazma un eritrocīti nokrāsoti sarkanīgi brūni ar azofloksīnu un oranžo G, bet kolagēna šķiedras nokrāsotas zaļas ar gaiši zaļo SF.

Imūnhistoķīmijai izmeklēšanai formalīnā fiksētie un parafīnā ieguldītie (FFPE) paraugi tika apstrādāti konvencionāli. Endogēnas peroksidāzes aktivitātes bloķēšanai izmantoja 3 % H₂O₂ šķīdumu metanolā. Specifisko antigēnu pastiprināšanai tika izmantots citrāta buferšķīdums (pH 6) vai TRIS/EDTA buferšķīdums (pH 9) saskaņā ar ražotāja protokoliem un pēc tam

tika veikta inkubācija ar primārajām antivielām. Lai atpazītu dažādus neitrofilo leukocītu marķierus, kas raksturīgi NET strukturālajiem elementiem, tika izmantots plašs spektrs no primārajām antivielām, tostarp anti-mieloperoksidāzes (anti-MPO, *Abcam*, ab208670, 1:1000), anti-histona H3 (*anti-Histone H3*, *Abcam*, ab5103, 1:50), anti-kalprotektīna (*Abcam*, ab22506, 1:1000), anti-neitrofilu elastāzes (*Abcam*, ab131260, 1:1000) un anti-CD62P (anti-P-selektīna) (*Abcam*, ab182135, 1:500). Primāro antivielu pastiprināšana un vizualizācija tika veikta, izmantojot *HiDef Detection HRP* polimēru sistēmu (Nr. 954D-30, *Cell Marque*, ASV) un 3,3-diaminobenzidīna (DAB) tetrahlorīda komplektu (Nr. 957D-30, *Cell Marque*, ASV). Šūnu kodoli tika krāsoti ar *Mayera* hematoksilīnu. Primārās antivielas tika izlaistas imūnhistoķīmisko reakciju negatīvajās kontrolēs. Reakcijas rezultātus novērtēja divi neatkarīgi novērotāji. Mikrofotogrāfijas tika iegūtas, izmantojot *Glissando Slide Scanner* (*Objective Imaging Ltd.*, Lielbritānija). Antigēnu ekspresiju vārstuļu lapiņā un veģētācijā novērtēja desmit precīzi orientētos mikroskopiskajos laukos, katrā interesējošajā reģionā, un tā tika novērtēti šādi: 0 – negatīva; 1 – vāji pozitīva; 2 – izteikti pozitīva.

2. Datu statistiskā apstrāde

2.1. Kardiokirurģisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori

Aprakstošās statistikas kategoriskās vērtības tika izteiktas kā relatīvais biežums (procenti). Kvantitatīvo mainīgo aprakstam tika izmantotas vidējās vērtības (standartnovirze – SN) un mediāna (starpkvartiļu amplitūda – SA) attiecīgi datiem ar normālsadalījumu un bez tā. Pacientu izdzīvotības grafiku iegūšanai tika izmantota Kaplāna-Meiera (*Kaplan-Meier*, angļu val.) metode. Koksa (*Cox*, angļu val.) proporcionālā riska modeļi tika veidoti, lai noteiktu mirstības riska faktoros. Tika izveidots viens laboratorisko parametru modelis un viens pirmsoperācijas parametru modelis. Lielākā daļa laboratorijas rādītāju datu bija sadalīti asimetriski (nebija normālsadalījuma), tāpēc pirms to iekļaušanas modelī tika veikta logaritmiskā transformācija. Nepārtrauktie mainīgie, kas neatbilda Koksa proporcionālā modeļa pieņēmumiem, tika kategorizēti (vecums un ķermeņa masas indekss). Par statistiski nozīmīgām tika uzskatītas p vērtības zem 0,05. Visas statistiskās analīzes tika veiktas, izmantojot *IBM SPSS 26* versiju.

2.2. Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiokirurģiskajiem pacientiem

Kategoriskās vērtības tika izteiktas kā relatīvais biežums (procenti). Kvantitatīvo mainīgo aprakstam tika izmantotas vidējās vērtības (SN) un mediāna (starpkvartiļu amplitūda – SA) attiecīgi datiem ar normālsadalījumu un bez tā. Vizuālie rīki tika izmantoti, lai novērtētu datu normalitāti. Kategoriskajiem mainīgajiem atbilstoši testa pieņēmumiem tika izmantots hī kvadrāta (*Chi-square*, angļu val.) tests vai Fišera (*Fisher*, angļu val.) eksaktais tests, lai salīdzinātu atšķirības starp grupām. Kvantitatīvajiem mainīgajiem atbilstoši testa pieņēmumiem tika izmantots Stjūdenta (*Student*, angļu val.) t-tests

vai Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*, angļu val.) U tests, lai salīdzinātu grupas. Vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskās regresijas tika izmantotas, lai pārbaudītu saistību starp potenciālajiem faktoriem, kas varētu ietekmēt intrahospitālo un ilgtermiņa izdzīvotību. P vērtības zem 0,05 tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām. Statistiskās analīzes tika veiktas, izmantojot *IBM SPSS 26*. versiju. Rezultātu attēlošanai izdzīvotības analīzē tika izmantota *RStudio* versija 1.3.1073.

2.3. Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiķirurgiskajiem pacientiem

Statistikas analīzes tika veiktas, izmantojot *RStudio* versiju 1.4.1717. Aprakstošajā statistikā kvantitatīvo mainīgo aprakstam tika izmantotas vidējās vērtības (SN) un mediāna (SA) attiecīgi datiem ar normālsadalījumu un bez tā. Izmantotās slēdzienstatistikas metodes ietvēra Kruskala-Volisa (*Kruskal-Wallis*, angļu val.) rangū summas testu, Pīrsona hī kvadrāta (*Pearson-Chi square*, angļu val.) testu un Fišera (*Fisher*, angļu val.) eksakto testu datiem ar simulētu p vērtību (balstītu uz 2000 atkārtojumiem) grupu salīdzinājumiem atbilstoši to pieņēmumiem. Izdzīvotības grafiku vizualizācijai tika izmantota Kaplāna-Meiera (*Kaplan-Meier*, angļu val.) metode, savukārt grupu salīdzinājumiem tika izmantots log-ranga tests un Peto un Peto (*Peto&Peto*, angļu val.) modificētais Gehāna-Vilkoksona (*Gehan-Wilcoxon*, angļu val.) tests. P vērtības zem 0,05 tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām.

2.4. 16S rRNS nākamās paaudzes sekvencēšanas lietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos

Statistikas analīzes tika veiktas, izmantojot *gtsummary* v.1.7.0 pakotni R vides ietvaros. Aprakstošās statistikas rādītāji iekļāva biežumu un procentus kategorisko mainīgo gadījumā un vidējo vērtību, mediānu, standartnovirzi un

starpkvartiļu amplitūdu nepārtrauktajiem mainīgajiem. No slēdzienstatistikas tika izmantota daudzfaktoru dispersiju analīze (MANOVA, *Multivariate analysis of variance*, angļu val.), lai novērtētu atšķirības starp *Bartonella spp.* pozitīviem un *Bartonella spp.* negatīviem pacientiem. P vērtības zem 0,05 tika uzskatītas par statistiski nozīmīgām.

2.5. Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leukocītu aktivācijas salīdzinājums *Bartonella spp.* un ne-*Bartonella spp.* infekciozā endokardīta gadījumos

Datu statistiskā analīze, kā arī diagrammu un grafiku veidošana tika veikta, izmantojot *Prism 9* programmatūru *MacOS* (*GraphPad Software*, LLC, Sandjego, CA, ASV), *JMP 16* (SAS, Cary, NC, ASV) un *Jamovi* programmatūras versiju v.2.4.8. Aprakstošās statistikas analīze ietvēra biežumu un procentu aprēķināšanu kategoriskiem mainīgajiem un vidējās, mediānās vērtības, standartnovirzes (SN) un starpkvartiļu amplitūdas (SA) noteikšanu nepārtrauktajiem mainīgajiem. Slēdzienstatistikai mainīgo lielumu dispersija starp *Bartonella spp.* pozitīvajiem un negatīvajiem pacientiem tika novērtēta, izmantojot daudzfaktoru dispersijas analīzi (MANOVA). Šī analīze tika veikta, izmantojot R vidē iebūvēto statistikas pakotni. Pētāmo imūnhistoķīmisko marķieru intracelulārās un ekstracelulārās ekspresijas salīdzinājums tika analizēts, izmantojot Kruskala-Volisa (*Kruskal-Wallis*, angļu val.) testu, kam sekoja *Benjamini* (*Benjamini*, angļu val.), Krīgera (*Krieger*, angļu val.) un *Yekutieli* (*Yekutieli*, angļu val.) divpakāpju lineāra pastiprināšanas procedūra kā *post-hoc* korekcijas metode. Gadījumos, kad Kruskala-Volisa testa pieņēmumi netika izpildīti, tika izmantots Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*, angļu val.) U rangu summas tests. Lai izpētītu iespējamās korelācijas starp pacientu klīniskajiem un imūnhistoķīmiskajiem datiem, tika izmantota Spīrmena (*Spearman*, angļu val.) rangu korelācijas analīze. Tika izmantotas korelācijas

matricas un korelācijas klasterizācija, lai sniegtu skaidru pārskatu par saiknēm starp pētāmajiem intracelulārajiem un ekstracelulārajiem imūnhistoķīmiskiem mainīgajiem. Lai samazinātu kovariātu kā potenciālo neskaidrību ietekmi uz attiecīgajām pāru asociācijām, tika veiktas daļējas korelācijas analīzes. Turklāt, lai identificētu modeļus savāktajos datos attiecībā uz pētītajām personām, līdzību un atšķirību, novērtēšanai tika izmantota hierarhiskā klasterizācijas metode. Tāpat tika izveidotas aluviālās diagrammas, lai vizuāli attēlotu asociācijas starp mainīgajiem lielumiem. Statistiskā nozīmība starp mainīgajiem tika noteikta pie sliekšņa $p < 0,05$.

3. Rezultāti

3.1. Kardiķirurgisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori

Pētījumā tika analizētas 242 pacientu medicīniskās vēstures laika posmā no 2015. gada 1. janvāra līdz 2019. gada 1. janvārim. Viņiem Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā tika veikta sirds operācija IE dēļ. Indikācijas operācijai tika noteiktas, vadoties no 2015. gada Eiropas Kardiologu asociācijas Infekciozā endokardīta vadīšanas vadlīnijām (1.1. tabula). Deviņiem pacientiem operācija tika veikta IE recidīva dēļ. Vidējais pacientu vecums bija 55,42 (14,48) gadi. Jaunākais operētais pacients bija 20 gadu vecs, vecākais – 80 gadu vecs. Absolūti lielākā daļa operāciju tika veikta sirds kreisās puses IE dēļ. Sirds labās puses endokardīts tika konstatēts 5,78 % gadījumu un visbiežāk novērota saistība ar intravenozo narkotiku lietošanu. Kombinēti – sirds labās un kreisās puses IE bija konstatēts 4,97 % pacientu. Visbiežākās blakusslimības bija hroniska nieru slimība un hroniska obstruktīva plaušu slimība. Preoperatīvie pacientu raksturlielumi apkopoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Infekciozā endokardīta pacientu perioperatīvie raksturlielumi

Vecums, gadi, vidēji	55,42 (14,48)
Dzimums, vīriešu, %	74,00
ĶMI, vidēji (kg/m ²)	25,74 (5,05)
Vārstuļu protēžu endokardīts, %	21,07
Sirds kreisās puses IE, %	89,25
Sirds labās puses IE, %	5,78
Intravenozo narkotiku lietošanas anamnēze, %	7,85
Kritisks stāvoklis preoperatīvi, %	12,81
<i>EuroSCORE</i> II risks, vidēji, %	6,49

Visbiežāk infekcijas skartais vārstulis bija izolēti aortālais, kam biežuma ziņā sekoja izolēti mitrālais vārstulis. Abi vārstuļi infekcijas procesā bija iesaistīti 22,31 % gadījumu. Vidēji pacientiem bija vērojamas lielas veģetācijas 15,54 (8,90) mm. Pārējie ehokardiogrāfijas dati ir atspoguļoti 3.2. tabulā. Kopumā gan subklīniskas, gan klīniski konstatējamās embolijas incidence bija 26,86 %. Visbiežāk tika novērota embolija centrālajā nervu sistēmā (CNS) un liesā. Pārējās IE komplikācijas apkopotas 3.3. tabulā.

3.2. tabula

Preoperatīvi noteiktie IE pacientu ehokardiogrāfijas parametri

Veģetāciju izmērs, vidēji, mm	15,54 (8,90)
Lokāli nekontrolētas infekcijas pazīmes, %	19,42
Aortas vārstuļa IE, %	39,26
Mitrālā vārstuļa IE, %	28,10
Aortas un mitrālā vārstuļa IE, %	22,31
Trikuspidālā vārstuļa IE, %	5,37
Aortas, mitrālā un trikuspidālā vārstuļa IE, %	1,65
Kreisā kambara IF, vidēji, %	55,46 (8,97)

3.3. tabula

Preoperatīvi konstatētās IE komplikācijas

Perivalvulāra infekcijas izplatība, %	19,42
Sistēmiska embolija, %	26,86
Embolija CNS, %	17,77
Embolija liesā, %	28,10
Embolija nierē, %	4,96

Visbiežāk konstatētais patogēns bija *S. aureus* 17,36 % gadījumu, kam sekoja *Streptococcus spp.* 12,40 %, tāpat arī *E. faecalis* 12,40 % un citi mikroorganismi 14,05 % gadījumu. Pētījuma grupā bija ļoti augsta asiņu kultūras negatīvā IE incidence – 45,04 %. Multirezistentu mikroorganismu izraisīts IE

tika konstatēts 4,13 % gadījumu. Starp visiem mikroorganismiem *S. aureus* bija saistīts ar 2,3 reizes augstāku mirstību vienfaktora analīzē (TI 1,36–3,80; $p = 0,002$), tomēr daudzfaktoru analīzē netika pierādīta statistiska ticamība (RR 2,01; TI 0,98–4,09; $p = 0,055$). Atkārtota ķirurģiska iejaukšanās akūtas asiņošanas, agrīnas vai vēlīnas sirds tamponādes dēļ (iekļautas arī subsifoidālas perikarda drenāžas) bija nepieciešama 15,29 % gadījumu. Pārējās komplikācijas uzskaitītas 3.4. tabulā.

3.4. tabula

Biežākās pēcooperācijas IE komplikācijas

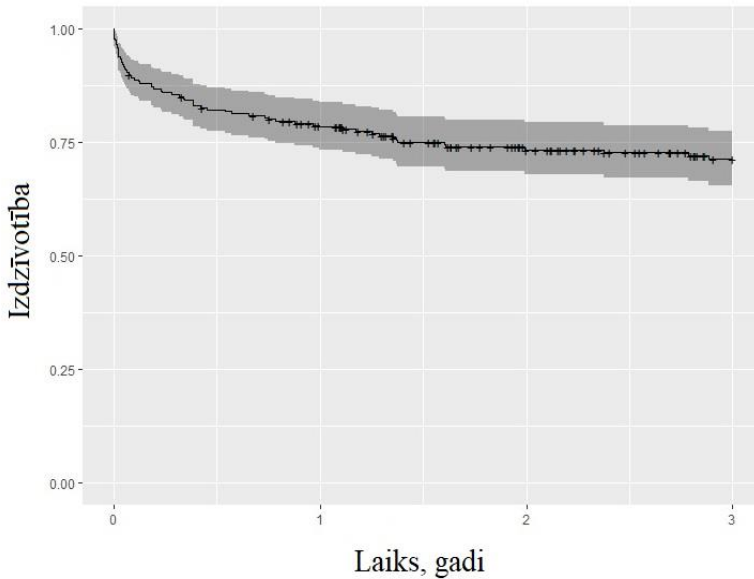
Reoperācija asiņošanas vai sirds tamponādes dēļ, %	15,29
IABP lietošana, %	10,33
ECMO lietošana, %	4,13
Hemodialīze akūtas nieru mazspējas dēļ, %	9,09

Intrahospitālā mirstība bija 11,16 % (27 pacienti). Viena gada mirstība sasniedza 21,70 % (3.5. tabula). Kaplāna-Meiera izdzīvotības līkne IE pacientiem pēc sirds operācijas ir attēlota 3.1. attēlā. Augstākā mirstība tika novērojama pirmā gada laikā, pēc kā tika vērota līknes stabilizācija.

3.5. tabula

Slimnīcā un intensīvās terapijas nodaļā pavadītā laika ilgums, intrahospitālā mirstība, viena gada un trīs gadu izdzīvotība

Laiks slimnīcā, dienas, vidēji	26,86 (14,69)
Laiks ITN, dienas, vidēji	4,54 (6,76)
Intrahospitālā mirstība, %	11,16
Viena gada izdzīvotība, %	78,30
Trīs gadu izdzīvotība, %	71,30



3.1. attēls. **Trīs gadu izdzīvotība operētiem infekciozā endokardīta pacientiem**

Tika noteikti riska faktori intrahospitālajai mirstībai. No laboratoriskajiem rādītājiem paaugstināts CRO, BNP un prokalcionīna līmenis uzrādīja statistiski nozīmīgu saistību ar intrahospitālo mirstību vienfaktora analīzē, tomēr tas neapstiprinājās daudzfaktoru analīzē. Daudzfaktoru analīzē kreatinīnam bija vērojama tendence saistībai ar intrahospitālo mirstību, taču tā nesasniedza statistisku ticamību (3.6. tabula). Līdzīgi tika analizēti arī pārējie riska faktori (3.7. tabula), kur *S. aureus* izraisīts IE, perivalvulāra infekcijas izplatība un veģetāciju sistēmiska embolija bija statistiski nozīmīgi faktori intrahospitālajai mirstībai vienfaktora analīzē, tomēr daudzfaktoru analīzē vienīgi perivalvulāra infekcijas izplatība apstiprinājās kā neatkarīgs riska faktors intrahospitālajai mirstībai (RR 1,99, TI 1,05–3,78; $p = 0,035$). Tendence

daudzfaktoru analīzē saistībai ar intrahospitālo mirstību bija vērojama arī *S. aureus* izraisītam IE, taču netika sasniegta statistiska ticamība.

3.6. tabula

Intrahospitālās mirstības laboratoriskie prognostiskie faktori vienfaktora un daudzfaktoru loģistikās regresijas analīzēs

Parametrs	Vienfaktora RR (95 % TI)	p vērtība	Daudzfaktoru RR (95 % TI)	p vērtība
Log leikocītu skaits × 10 ⁹ /L	1,19 (0,91–1,57)	0,209	1,11 (0,67–1,84)	0,687
Log CRO, mg/L	1,2 (1,00–1,43)	0,050	0,91 (0,61–1,36)	0,636
Log BNP, pg/ml	1,28 (1,04–1,57)	0,020	0,95 (0,67–1,36)	0,798
Log prokalcitonīns, ng/ml	1,2 (1,09–1,32)	< 0,001	1,19 (0,95–1,49)	0,130
Log kreatinīns, mkmol/L	1,39 (0,93–2,09)	0,110	2,35 (0,99–5,61)	0,054
Log glikoze, mmol/L	1,07 (0,51–2,25)	0,856	0,76 (0,15–3,86)	0,739
Hemoglobīns, g/l	0,99 (0,98–1,00)	0,086	1,00 (0,98–1,02)	0,865
Hematokrīts, %	0,98 (0,94–1,02)	0,293	–	–
Trombocītu skaits × 10 ⁹ /L	1 (1,00–1,00)	0,573	1,00 (1,00–1,00)	0,606
Log bilirubīns, mkmol/L	1,26 (0,84–1,89)	0,261	1,05 (0,56–1,96)	0,887

* Dažu parametru datu normalizācijai tika izmantota logaritmiskā datu transformācija.

** Lai izvairītos no multikolinearitātes, hematokrīta rādītāji tika izslēgti daudzfaktoru analīzē.

**Intrahospitālās mirstības prognostiskie faktori vienfaktora un
daudzfaktoru loģistiskās regresijas analizēs**

Parametrs	Vienfaktora RR (95 % TI)	p vērtība	Daudzfaktoru RR (95 % TI)	p vērtība
Vecums > 65 gadi	1,27 (0,78–2,06)	0,336	0,88 (0,48–1,61)	0,669
Vīriešu dzimums	0,87 (0,52–1,46)	0,610	0,78 (0,42–1,45)	0,431
KMI > 25 kg/m ²	0,83 (0,51–1,35)	0,457	0,74 (0,43–1,27)	0,270
Natīvā vārstuļa endokardīts	0,80 (0,46–1,39)	0,419	0,90 (0,46–1,76)	0,756
Vārstuļu protēžu endokardīts	1,34 (0,78–2,31)	0,293	–	–
<i>S. aureus</i> IE	2,27 (1,36–3,80)	0,002	2,01 (0,98–4,09)	0,055
<i>Streptococcus spp.</i> IE	1,01 (0,50–2,02)	0,987	1,23 (0,53–2,87)	0,627
<i>E. faecalis</i> IE	0,83 (0,40–1,73)	0,616	1,48 (0,59–3,74)	0,408
Cita mikroorganisma izraisīts IE	1,04 (0,53–2,03)	0,910	1,29 (0,53–3,18)	0,573
Multirezistenta mikroorganisma izraisīts IE	1,30 (0,47–3,58)	0,607	1,40 (0,42–4,66)	0,581
Kreisā kambara IF	0,98 (0,95–1,00)	0,062	0,98 (0,95–1,01)	0,134
Veģetāciju izmērs	1,01 (0,98–1,04)	0,415	1,36 (0,62–3,00)	0,439
Perivalvulāra infekcijas izplatība	1,98 (1,19–3,29)	0,009	1,99 (1,05–3,78)	0,035
Sistēmiska veģetāciju embolija	1,63 (1,00–2,64)	0,048	1,25 (0,70–2,25)	0,453

* Lai izvairītos no multikolinearitātes, vārstuļu protēžu endokardīta rādītāji tika izslēgti daudzfaktoru analizē.

Pētījuma rezultātu kopsavilkums

1. Intrahospitālā mirstība pacientiem ar IE, kuriem tika veikta sirds operācija, bija 11,2 %. Viena un trīs gadu mirstība bija attiecīgi 21,7 % un 28,7 %.
2. Perivalvulāra infekcijas izplatība ir neatkarīgi saistīta ar paaugstinātu intrahospitālo mirstību. *S. aureus* izraisītam IE arī bija vērojama šāda tendence.

3. Neviens no laboratoriskajiem rādītājiem nebija neatkarīgi prognostisks intrahospitalālai mirstībai, taču paaugstinātiem kreatinīna rādītājiem bija vērojama šāda tendence.

3.2. Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiokirurģiskajiem pacientiem

Šajā pētījumā tika analizētas to pacientu vēstures, kuriem laika posmā no 2016. līdz 2019. gadam tika veikta operācija sirds vārstuļu IE dēļ. Kopumā tika ievākta informācija par 207 pacientiem, no kuriem 93 (44,9 %) bija asiņu kultūras negatīvi. Gan AKNIE, gan AKPIE pacientu grupā izraisošā mikroorganisma konstatēšana no operāciju materiāla bija zema. AKPIE grupā izraisošais mikroorganisms tika konstatēts 13,2 % gadījumu, savukārt AKNIE – 5,4 % gadījumu. Preoperatīvi visi AKPIE un 71 no 93 AKNIE pacientiem tika klasificēti kā pierādīti IE gadījumi, vadoties pēc Djūka kritērijiem. Divdesmit divi pacienti tika klasificēti kā iespējama IE gadījumi.

Pacientu raksturlielumi un biežākās blakusslimības apkopotas 3.8. tabulā. AKPIE grupā tika konstatēti statistiski vairāk intravenozo narkotiku lietotāji, kā arī augstāka 1. tipa cukura diabēta un C vīrushepatīta (VHC) prevalence. Visbiežāk konstatētie mikroorganismi AKPIE grupā bija *S. aureus* 36 (31 %), *Streptococcus spp.* 27 (24 %), *E. faecalis* 24 (21 %) un citi mikroorganismi 27 (24 %) gadījumos. IE raksturīgu komplikāciju, kā embolijas, lokāli nekontrolētas infekcijas, hemodinamikas nestabilitātes biežumi, kā arī vidējais veģetāciju lielums starp grupām statistiski ticami neatšķīrās (3.9. tabula). Kopumā emboliski notikumi tika novēroti 60 (28,9 %) pacientiem. No laboratoriskajiem rādītājiem AKPIE grupā tika novēroti statistiski ticami augstāki prokalcitonīna un zemāki hemoglobīna un hematokrīta rādītāji (3.10. tabula). Lai arī AKPIE grupā bija vērojams augstāks CRO līmenis, netika sasniegta statistiska ticamība.

**Infekciozā endokardīta pacientu raksturlielumi un biežākās
blakusslimības atkarībā no asiņu kultūras pozitivitātes**

Parametrs	AKPIE, N = 114	AKNIE, N = 93	p vērtība
Vecums, vidēji (gadi)	57,17 (17,59)	53,61 (12,80)	0,073
Dzimums, vīriešu	78,07	65,59	0,046
ĶMI, vidēji (kg/m ²)	25,45 (4,48)	25,91 (5,65)	0,531
PVE, %	21,51	19,30	0,694
Aortas vārstuļa IE, %	38,60	41,94	0,626
Mitrālā vārstuļa IE, %	32,46	22,58	0,116
Aortas un mitrālā vārstuļa IE, %	18,42	29,03	0,072
Sirds kreisās puses IE, %	89,47	95,70	0,095
Intravenozo narkotiku lietošana anamnēzē, %	12,28	4,30	0,043
Hemodinamiski stabili, %	88,60	92,47	0,348
Kreisā kambara IF, vidēji, %	55,24 (11,19)	55,77 (9,18)	0,714
<i>EuroSCORE</i> II risks, vidēji, %	7,35	6,80	0,595
1. tipa cukura diabēts, %	5,56	0,00	0,032
2. tipa cukura diabēts, %	9,26	8,79	0,909
HIV infekcija, %	6,42	1,10	0,074
VHC infekcija, %	15,74	5,49	0,022
VHB infekcija, %	0,00	1,10	0,457
Spondilodiscīts, %	5,26	1,08	0,132
Onkoloģiska saslimšana, %	4,39	3,23	0,733
Arteriāla hipertensija, %	4,59	12,09	0,720

3.9. tabula

Embolijas, lokāli nekontrolēta infekcijas, hemodinamiskas nestabilitātes biežums un veģētāciju vidējais lielums atkarībā no asiņu kultūras pozitivitātes

Parametrs	AKPIE, N = 114	AKNIE, N = 93	p vērtība
Embolija, %	29,82	27,96	0,768
Lokāli nekontrolēta infekcija, %	30,00	31,87	0,775
Hemodinamiska nestabilitāte, %	11,40	7,53	0,348
Veģētāciju lielums, mm, vidēji	16,70 (9,95)	14,48 (7,69)	0,097

3.10. tabula

Infekciozā endokardīta pacientu laboratoriskie rādītāji atkarībā no asiņu kultūras pozitivitātes

Parametrs	AKPIE, N = 114	AKNIE, N = 93	p vērtība
CRO, mg/L	37,90 (9,98–94,33)	25,00 (12,25–63,70)	0,206
Prokalcitonīns, ng/ml	0,45 (0,10–2,33)	0,10 (0,10–0,05)	0,001
BNP, pg/ml	560,45 (157,73–1580,05)	469,50 (178,35–1114,30)	0,424
Kreatinīns, mkmol/L	85,50 (63,25–107,75)	87,50 (66,00–110,00)	0,734
Glikoze, mmol/L	6,08 (1,70)	6,20 (1,56)	0,614
Bilirubīns, mkmol/L	8,00 (6,00–15,00)	8,00 (6,00–12,00)	0,592
Leikocītu skaits × 10 ⁹ /L	9,20 (4,15)	8,81 (3,73)	0,484
Hemoglobīns, g/L	103,85 (23,00)	110,91 (21,09)	0,024
Hematokrīts, %	32,12 (6,07)	34,06 (6,41)	0,029
Trombocītu skaits × 10 ⁹ /L	261,73 (129,83)	256,58 (110,58)	0,763

Klīniskie iznākumi, kā slimnīcā pavadītais laiks, intensīvās terapijas nodaļā pavadītais laiks, reoperācijas biežums sakarā ar asiņošanu un

intrahospitālā mirstība, apkopoti 3.11. tabulā. Statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas nevienā grupā.

3.11. tabula

Slimnīcā un intensīvās terapijas nodaļā pavadītā laika ilgums, reoperāciju biežums asiņošanas dēļ un intrahospitālā mirstība atkarībā no asiņu kultūras pozitivitātes

Parametrs	AKPIE, N = 114	AKNIE, N = 93	p vērtība
Laiks slimnīcā, dienas, vidēji	25,00 (16,00–35,00)	23,00 (17,50–31,00)	0,378
Laiks ITN, dienas, vidēji	2,00 (1,00–5,00)	2,00 (1,00–3,00)	0,828
Reoperācija asiņošanas dēļ, %	17,54	12,90	0,358
Intrahospitālā mirstība, %	14,04	5,38	0,062

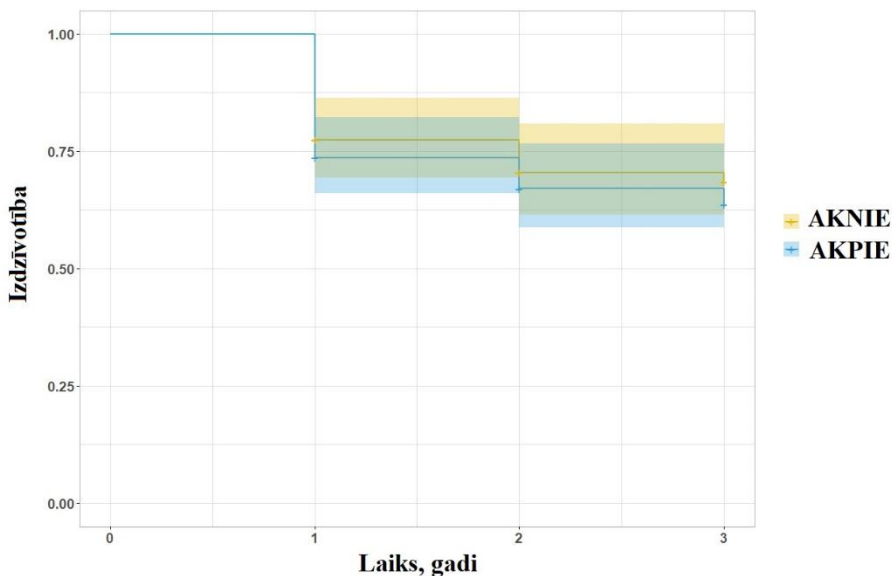
Mikroorganisma konstatēšana un augstāks prokalcitonīna līmenis vienfaktora analīzē uzrādīja saistību ar intrahospitālo mirstību, tomēr daudzfaktoru analīzē tas neapstiprinājās (3.12. tabula). Asiņu kultūras pozitīvā IE grupā starp visiem mikroorganismiem *S. aureus* bija neatkarīgi saistīts ar augstāku intrahospitālo mirstību (3.13. tabula). Ilgtermiņā AKNIE grupā tika novērota labāka izdzīvotība, tomēr netika konstatēta statistiska nozīmība ($p = 0,509$). Izdzīvotības līknes atspoguļotas 3.2. attēlā.

Intrahospitālās mirstības prognostiskie faktori vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskās regresijas analizēs

Parametrs	Vienfaktora IA (95 % TI)	p vērtība	Daudzfaktoru pielāgotā IA (95 % TI)	p vērtība
Mikroorganisma konstatēšana	2,873 (1,011–8,167)	0,048	1,166 (0,319–4,272)	0,816
Vecums	1,024 (0,991–8,167)	0,155	1,027 (0,975–1,082)	0,319
ĶMI	1,034 (0,946–1,129)	0,466	1,034 (0,912–1,173)	0,599
CRO	1,003 (0,995–1,011)	0,490	1,002 (0,991–1,014)	0,696
Prokalcitonīns	1,036 (1,004–1,068)	0,025	1,033 (0,999–1,068)	0,057
Leikocītu skaits	1,029 (0,924–1,146)	0,608	1,066 (0,909– 1,249)	0,433
Embolija	1,586 (0,621–4,048)	0,335	1,311 (0,368–4,673)	0,677
Intravenozo narkotiku lietošana	0,497 (0,063–3,937)	0,508	1,202 (0,087–16,600)	0,891
Vārstuļu protēžu endokardīts	2,157 (0,810–5,742)	0,124	0,849 (0,024–29,994)	0,928
Natīvo vārstuļu endokardīts	0,464 (0,174–1,234)	0,124	0,840 (0,025–27,790)	0,922

Konstatētie mikroorganismi kā prognostiskie faktori intrahospitālajai mirstībai vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskās regresijas analizēs

Mikroorganisms	Vienfaktora IA (95 % TI)	p vērtība	Daudzfaktoru pielāgotā IA (95 % TI)	p vērtība
<i>E. faecalis</i>	2,325 (0,527–10,246)	0,265	1,310 (0,356–4,824)	0,685
<i>Streptococcus spp.</i>	1,788 (0,422–7,587)	0,430	1,073 (0,295–3,910)	0,915
<i>S. aureus</i>	4,408 (1,406–13,821)	0,011	3,332 (1,268–8,751)	0,015
Cits mikroorganisms	1,302 (0,243–6,962)	0,758	0,678 (0,149–3,089)	0,615



3.2. attēls. Trīs gadu izdzīvotība operētiem asiņu kultūras pozitīva un negatīva infekciozā endokardīta pacientiem

Pētījuma rezultātu kopsavilkums

1. Nav statistiski nozīmīgu atšķirību starp AKPIE un AKNIE grupām attiecībā uz intrahospitālo mirstību, hospitalizācijas un intensīvās terapijas nodaļā pavadīto laiku, kā arī trīs gadu mirstību.
2. Lai gan AKPIE pacientiem ir augstāka intrahospitālā un trīs gadu mirstība nekā AKNIE pacientiem, AKPIE nav neatkarīgi saistīts ar augstāku mirstību daudzfaktoru analīzē.
3. AKPIE grupā bija augstākas prokalcitonīna līmeņa vērtības, tomēr paaugstināts prokalcitonīna līmenis neatklāja neatkarīgu saistību ar mirstību daudzfaktoru analīzē.
4. Visbiežāk sastopamais mikroorganisms AKPIE grupā bija *S. aureus*. Tas bija saistīts ar neatkarīgi augstāku intrahospitālo mirstību (RR

koeficients 3,332 un 4,408 vienfaktora un daudzfaktoru analīzē), salīdzinot ar citiem slimības izraisītājiem mikroorganismiem.

3.3. Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiokirurgiskajiem pacientiem

Šajā pētījumā tika analizētas 253 pacientu vēstures. Viņi tika operēti PSKUS IE dēļ laika posmā no 2016. gada 1. janvāra līdz 2020. gada 1. septembrim. Indikācijas operācijai tika noteiktas, vadoties no 2015. gada Eiropas Kardiologu asociācijas Infekciozā endokardīta vadīšanas vadlīnijām (1.1. tabula). Atšķirībā no iepriekšējā pētījuma, kur tika salīdzināti iznākumi AKNIE, šajā pētījumā tika analizēta zināmu biežāko IE ierosinātāju ietekme uz iznākumu. No 253 pacientu vēsturēm 44 gadījumos IE izraisošais mikroorganisms bija *S. aureus*, 35 gadījumos *Streptococcus spp.*, 33 gadījumos *E. faecalis* un koagulāzes negatīvie stafilokoki 32 gadījumos. Kopumā 79,9 % pacientu bija natīvā vārstuļa endokardīts un 20,3 % – vārstuļu protēžu endokardīts. Vairums natīvā vārstuļa endokardītu gadījumu izraisīja *Streptococcus spp.*, turpretī vārstuļu protēžu endokardīta gadījumos visbiežākie izsaucēji bija koagulāzes negatīvie stafilokoki (KoNS) (3.14. tabula). Līdz ar to arī vairāk perivalvulāras infekcijas izplatības bija vērojama tieši KoNS grupā. *Streptococcus spp.* grupā tika novērots statistiski ticami vairāk smagu aortālu regurgitāciju gadījumu, kā arī fistulu veidošanās starp sirds dobumiem. Tāpat tika pārbaudīta arī vairāku citu ehokardiogrāfisko parametru saistība ar kādām no mikroorganismu grupām, tomēr statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas (3.15. tabula).

3.14. tabula

Dažādu IE ierosinātāju mikroorganismu pacientu raksturlielumi

Parametrs	<i>S. aureus</i> , N = 44	<i>Streptococcus spp.</i> , N = 35	<i>E. faecalis</i> , N = 33	KoNS, N = 32	p vērtība
Vecums, gadi	58,5 (45,0–66,0)	50,0 (37,0–65,5)	65,0 (56,0–73,0)	56,0 (48,2–69,2)	0,037
Dzimums, vīriešu, %	77,3	85,7	87,9	68,8	0,195
ĶMI, vidēji, kg/m ²	24,7 (21,1–27,1)	24,7 (22,1–27,6)	24,4 (23,5–29,3)	26,6 (24,7–30,9)	0,031
<i>EuroSCORE II</i> risks, vidēji, %	4,7 (2,2–7,0)	2,9 (2,0–4,9)	3,1 (2,0–8,0)	4,4 (2,1–10,9)	0,237
Natīvā vārstuļa endokardīts, %	82,5	94,1	78,1	62,5	0,015
Sirds kreisās puses endokardīts, %	80,5	97,1	96,9	90,6	0,059

3.15. tabula

Dažādu IE ierosinātāju mikroorganismu pacientu ehokardiogrāfijas parametri un vārstuļu disfunkcijas veids

Parametrs	<i>S. aureus</i> , N = 44	<i>Streptococcus spp.</i> , N = 35	<i>E. faecalis</i> , N = 33	KoNS, N = 32	p vērtība
Veikta TEE, %	68,4	75,0	79,3	85,7	0,414
Veģetāciju garums, mm	16,0 (12,5–20,0)	14,0 (10,0–17,0)	15,0 (13,0–22,5)	15,0 (10,0–20,0)	0,250
Perivalvulāra infekcijas izplatība, %	15,8	27,3	3,4	32,3	0,024
Fistula starp sirds dobumiem, %	2,7	15,2	0,0	3,2	0,049
Smaga (3.–4. pakāpes) aortāla regurgitācija	20,5	57,1	27,3	28,1	0,004

3.15. tabulas turpinājums

Parametrs	<i>S. aureus</i> , N = 44	<i>Streptococcus</i> <i>spp.</i> , N = 35	<i>E. faecalis</i> , N = 33	KoNS, N = 32	p vērtība
Smaga (3.–4. pakāpes) mitrāla regurgitācija	20,5	28,6	33,3	18,8	0,455
Smaga (3.–4. pakāpes) trikuspidāla regurgitācija	15,9	2,9	9,1	6,2	0,235
Prevalējoša aortāla stenoze	6,8	8,6	12,1	21,9	0,249
Prevalējoša mitrāla stenoze	2,3	0,0	9,1	12,5	0,074
IF, %	59,0 (52,0–60,0)	56,5 (54,2–60,0)	58,0 (50,0–65,0)	60,0 (55,0–65,0)	0,541
EDD, mm	53,0 (50,0–58,0)	56,5 (52,0–59,8)	53,0 (50,0–59,5)	53,0 (48,0–58,0)	0,272
ESD, mm	35,0 (31,0–38,0)	37,0 (33,0–38,8)	34,5 (30,5–37,2)	35,0 (31,0–9,0)	0,275
IVS, mm	11,0 (9,5–13,0)	10,0 (9,0–12,0)	10,0 (9,0–11,5)	11,0 (9,0–14,0)	0,496
TAPSE, mm	22,0 (18,5–25,5)	21,0 (18,0–24,0)	21,0 (17,5–23,5)	20,0 (18,5–24,2)	0,748
LAVI, ml/m ²	45,0 (31,0–59,0)	43,0 (37,0–51,0)	38,0 (31,8–55,2)	47,0 (36,2–57,0)	0,817
Ascendējošās aortas diametrs, mm	34,0 (32,2–35,8)	37,0 (35,0–44,0)	35,0 (33,2–37,5)	35,0 (31,0–37,0)	0,245

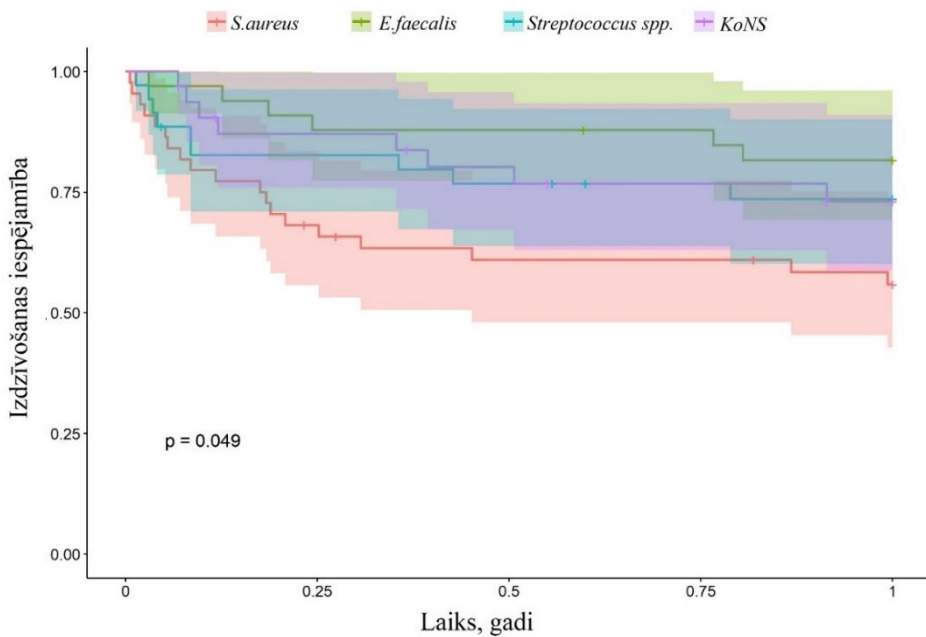
Emboliskās komplikācijas tika novērotas visu mikroorganismu grupās. Visvairāk tās tika novērotas *S. aureus* grupā un sekojoši *E. faecalis*, KoNS, *Streptococcus spp.* grupās. Biežāk tās tika konstatētas CNS, liesā un nierēs. Īpaši izceļams fakts, ka *S. aureus* IE bija saistīts ar statistiski ticami biežāku emboliju CNS ($p = 0,005$), turklāt tā tika novērota 25 % visu pacientu. Starp mikroorganismu grupām netika novērots ilgāks hospitalizācijas un intensīvās terapijas nodaļā pavadītais laiks, kā arī netika vērota atšķirība intrahospitalajā mirstībā (3.16. tabula). Tomēr gan mirstībā pēc viena, gan mirstībā pēc trim

gadiem tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp mikroorganismu grupām, kur *S. aureus* grupā mirstība bija augstākā un *E. faecalis* grupā – zemākā (3.3. un 3.4. attēls).

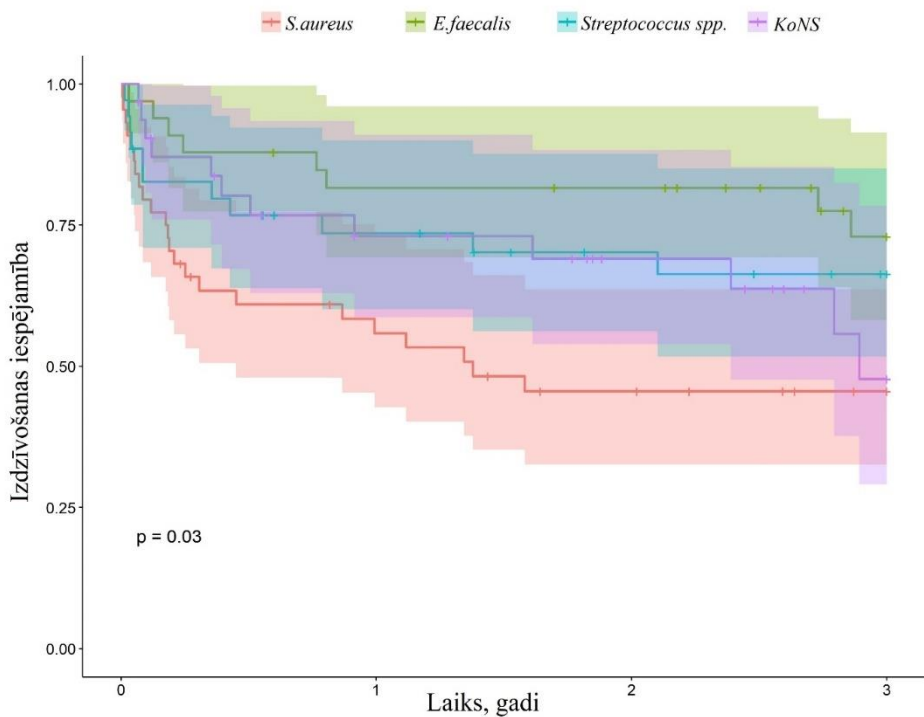
3.16. tabula

Dažādu IE ierosinātāju mikroorganismu pacientu iznākumi un komplikācijas

Parametrs	<i>S. aureus</i>, N = 44	<i>Streptococcus</i> <i>spp.</i>, N = 35	<i>E. faecalis</i>, N = 33	KoNS, N = 32	p vērtība
Laiks slimnīcā, dienas, vidēji	28,0 (19,0–42,0)	23,0 (15,5–31,0)	26,0 (17,0–37,0)	27,5 (22,0–35,0)	0,310
Laiks ITN, dienas, vidēji	3,0 (1,0–9,8)	2,0 (1,0–5,0)	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,230
Emboliskās komplikācijas, %	42,5	8,8	34,4	15,6	0,003
Embolija CNS, %	25,0	0,0	18,8	9,4	0,005
Embolija liesā, %	12,5	8,8	15,6	9,4	0,809
Embolija nierēs, %	7,5	0,0	12,5	6,2	0,203
Intrahospitālā mirstība, %	22,7	17,6	9,4	9,4	0,324



3.3. attēls. Kaplāna-Meiera izdzīvotības līknes dažādu mikroorganismu grupu pacientiem vienu gadu pēc operācijas IE dēļ



3.4. attēls. **Kaplāna-Meiera izdzīvotības līknes dažādu mikroorganismu grupu pacientiem trīs gadus pēc operācijas IE dēļ**

Pētījuma rezultātu kopsavilkums

1. *S. aureus* un *E. faecalis* IE pacientiem bieži tika novērota embolija.
2. Atšķirībā no *E. faecalis* *S. aureus* ir saistīts ar sliktāku ilgtermiņa prognozi pēc sirds operācijas IE pacientiem.
3. Perivalvulāras komplikācijas visbiežāk ir saistītas ar koagulāzes negatīvo stafilokoku klātbūtni un vārstuļu protēžu IE.

3.4. 16S rRNS nākamās paaudzes sekvenčēšanas lietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos

Pētījumā piedalījās 46 pacienti. Starp šiem pacientiem asiņu kultūra bija pozitīva 28 gadījumos (60,1 %), savukārt vārstuļu uzņēmumi tikai četros gadījumos (8,7 %). Asiņu kultūras negatīvais IE tika konstatēts 18 pacientiem (39,1 %). NGS metode, kurā konstatētās bakteriālās nukleīnskābes relatīvais daudzums bija > 90 % (līdz ar to pārliecinoši norādīja uz cēloņsakarīgo patogēnu), tika konstatēta 29 pacientiem (63,0 %). Visi AKPIE pacientu mikroorganismi, kas tika noteikti ar asiņu vai vārstuļu uzņēmumiem, tika konstatēti arī ar 16S rRNS NGS metodi. Mikroorganismu relatīvais DNS daudzums bija noteikts robežās no 22,6 % līdz 100 %. 16S rRNS NGS tehnoloģija īpaši pierādīja savu lietderību gadījumos, kad asiņu kultūra bija negatīva, atklājot cēloņsakarīgo patogēnu 12 gadījumos (66,7 %). Negaidīts atradums bija augstā *Bartonella spp.* incidence AKNIE gadījumā. Tā tika konstatēta 11 no 18 AKNIE gadījumiem. *Bartonella spp.* gadījumos bija īpaši augsts mikroorganisma relatīvais DNS daudzums, kur astoņos gadījumos tas bija 100 % un divos attiecīgi 95,4 % un 99,6 %, līdz ar to pārliecinoši norādot uz patoloģiju izraisošo mikroorganismu. Citu mikroorganismu gadījumā relatīvais DNS daudzums 100 % tika konstatēts vien 10,9 % gadījumu, turpretī *Bartonella spp.* gadījumos – 72,7 %. Etioloģija netika konstatēta sešos gadījumos (8,7 %), jo šiem pacientiem bija negatīvi asiņu un vārstuļu uzņēmumu rezultāti, turpretī 16S rRNS NGS analīzes uzrādīja multiplu mikroorganismu DNS piejaukumus, kur viena mikroorganisma relatīvais DNS daudzums svārstījās robežās no 31,5 % līdz 71,7 %, tādējādi izteikties par IE izraisošo mikroorganismu nav iespējams. *Bartonella spp.* mikroorganismu izraisīta endokardīta gadījumā pacientiem bija zemāka kreisā kambara IF, ievērojami zemāks leikocītu un trombocītu skaits, augstāks glikozes, B tipa nātrijurētiskā peptīda (BNP) un kreatinīna līmenis (3.17. tabula). Tāpat izceļams, ka

Bartonella spp. endokardīta gadījumā pacientiem bija ievērojami biežāka alkoholisma anamnēze. Tādi iznākumi kā intrahospitāli vai intensīvās terapijas nodaļā pavadītais laiks, kā arī intrahospitālā mirstība statistiski ticami *Bartonella spp.* pacientiem neatšķīrās.

3.17. tabula

***Ne-Bartonella spp.* un *Bartonella spp.* IE pacientu raksturlielumu, laboratorisko rādītāju un klīnisko iznākumu salīdzinājums**

Parametrs	<i>Ne-Bartonella spp.</i> IE, N = 35	<i>Bartonella spp.</i> IE, N = 11	p vērtība
Vecums, gadi, vidēji (SN)	55,6 (14,8)	54,6 (9,8)	0,8217
Dzimums, vīriešu, N (%)	26 (74,3)	10 (9,9)	pY = 0,4551
<i>EuroSCORE</i> II riska indekss, %, mediāna (SA)	6,5 (3,6–14,3)	6,3 (3,6–12,6)	pMW = 0,9442
IE mirstības riska indekss, %, mediāna (SA)	30,2 (13,6–41,1)	30,2 (21,5–34,9)	pMW = 0,7988
<i>Charlson</i> komorbiditātes indekss, punkti, mediāna (SA)	2,5 (1–5)	4 (3–5)	pMW = 0,1868
Cukura diabēts, N (%)	8 (22,9)	2 (18,2)	pY = 0,9274
Alkoholisms anamnēzē, N (%)	5 (14,3)	7 (63,6)	pY = 0,0124
Intravenozo narkotiku lietošanas anamnēze, N (%)	3 (8,6)	0 (0,0)	pY = 0,7609
Natīvā vārstuļa IE, gadījumi, N (%)	27 (77 %)	11 (100 %)	0,084
Vārstuļu protēžu IE, gadījumi, N (%)	8 (21 %)	0 (0 %)	0,168
Veģetāciju garums, mm, mediāna (SA)	12,0 (0,0–18,0)	13,0 (12,0–22,0)	pMW = 0,1644
Embolija, N (%)	8 (22,9)	3 (27,3)	pY = 0,9158
Embolija CNS, N (%)	7 (20,0)	2 (18,2)	pY = 0,7618
Embolija liesā, N (%)	1 (2,9)	1 (9,1)	pY = 0,9706
Embolija nierēs, N (%)	2 (5,7)	0 (0,0)	pY = 0,9706
Kreisā kambara izviedes frakcija, %, mediāna (SN)	56,4 (7,8)	50,6 (9,4)	0,0481
Labā kambara sistoliskais spiediens, mm/Hg, vidēji (SA)	37,5 (30,0–56,3)	46,5 (43,8–56,3)	pMW = 0,0627
Leikocītu skaits 10 ⁹ ml, vidēji (SA)	7,6 (5,8–9,7)	5,2 (4,2–6,0)	pMW = 0,0038
Trombocītu skaits 10 ⁹ ml, vidēji (SA)	241,0 (186,0–325,0)	174,0 (82,0–218,0)	pMW = 0,0185

3.17. tabulas turpinājums

Parametrs	Ne- Bartonella spp. IE, N = 35	Bartonella spp. IE, N = 11	p vērtība
Eritrocītu skaits 10 ⁹ ml, vidēji (SA)	3,7 (3,2–4,4)	3,6 (3,1–4,1)	pMW = 0,1987
Hemoglobīns g/L, vidēji (SN)	110,4 (22,2)	99,1 (14,1)	0,1205
CRO līmenis pirms operācijas mg/L, mediāna (SA)	32,8 (7,5–55,1)	33,5 (6,6–57,0)	pMW = 0,837
CRO līmenis 2. pēcoperācijas dienā, mg/L, mediāna (SA)	185,8 (133,9–228,8)	157,8 (94,2–220,6)	pMW = 0,2979
CRO līmenis 4. pēcoperācijas dienā, mg/L, mediāna (SA)	110,0 (72,7–159,3)	118,7 (104,8–215,1)	pMW = 0,4110
CRO līmenis 6. pēcoperācijas dienā, mg/L, mediāna (SA) vidēji	57,6 (31,0–100,5)	71,9 (46,3–101,3)	pMW = 0,4572
Prokalcitonīna līmenis ng/ml, mediāna (SA)	0,12 (0,08–0,28)	0,22 (0,07–0,38)	pMW = 0,4911
BNP līmenis, ng/ml, mediāna (SA)	429,8 (136,4–960,6)	1523,0 (692,9–3708,0)	pMW = 0,0002
Glikozes līmenis, mkmol/L, mediāna (SA)	5,4 (4,8–6,7)	4,7 (4,3–5,6)	pMW = 0,0375
Kreatinīna līmenis mmol/L, mediāna (SA)	77,0 (64,0–89,0)	104,0 (78,0–283,0)	pMW = 0,0071
Asiņu zudums pirmajā pēcoperācijas dienā, ml, vidēji (SA)	372,5 (250,0–630,0)	420,0 (301,3–930,0)	pMW = 0,3463
Resternotomija, gadījumi, N (%)	6 (17,1)	3 (27,3)	pY = 0,7618
Mākslīgās plaušu ventilācijas ilgums, stundas, mediāna (SA)	11,5 (8,0–72,0)	14,0 (9,0–25,0)	pMW = 0,7533
Vazopresoru lietošana, N (%)	23 (65,7)	8 (72,7)	pY = 0,9489
Beta-agonistu lietošana, N (%)	13 (37,1)	7 (63,6)	pY = 0,2311
Dienu skaits slimnīcā, mediāna (SA)	31,0 (25,0–48,0)	37,0 (19,0–44,0)	pMW = 0,5544
Dienu skaits intensīvās terapijas nodaļā, mediāna (SA)	3,0 (1,8–9,0)	3,0 (2,0–8,0)	pMW = 0,9106
Intrahospitālā mirstība, N (%)	4 (11,4)	0 (0,0)	pY = 0,5755

* p – p vērtības no nepāru t-testa, pMW – p vērtības no Manna-Vitnija U testa, pY – p vērtības no hī kvadrāta testa ar Jeitsa (*Yates*) korekciju.

Pētījuma rezultātu kopsavilkums

1. 16S rRNS NGS ir noderīga tehnoloģija, lai diagnosticētu slimības izraisītāju, īpaši asiņu kultūras negatīvā IE gadījumos.
2. Starp asiņu kultūras negatīvā IE ierosinātajiem *Bartonella spp.* veido lielāko daļu.
3. *Bartonella spp.* pacientiem biežāk vērojama alkoholisma anamnēze, augstāki kreatinīna un B tipa nātrijurētiskā peptīda rādītāji, zemāks glikozes līmenis, kā arī leikocītu un trombocītu skaits.

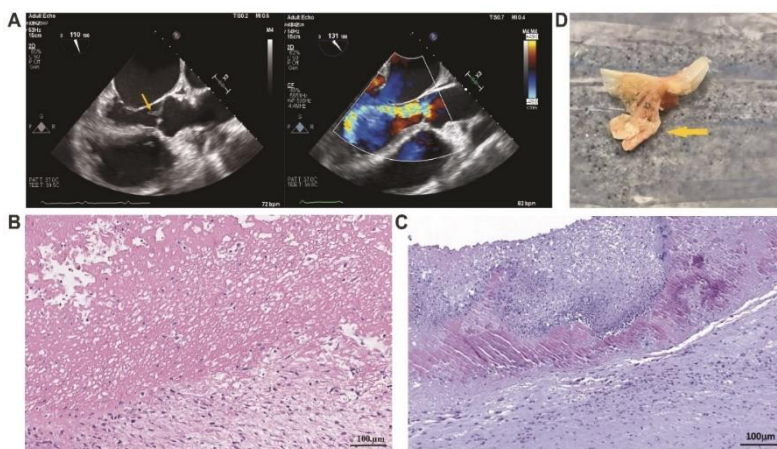
3.5. Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leikocītu aktivācijas salīdzinājums *Bartonella spp.* un ne-*Bartonella spp.* infekciozā endokardīta gadījumos

Kopumā pētījumā tika iegūti vārstuļu paraugi no 10 *Bartonella spp.* IE pacientiem, nejauši atlasītiem 12 ne-*Bartonella spp.* IE pacientiem un 23 kontroles grupas pacientiem. Ne-*Bartonella spp.* grupā tika iekļauti pacienti, kuru IE izraisošie mikroorganismi bija *S. aureus* vienam pacientam, *E. faecalis* diviem pacientiem, koagulāzes negatīvie stafilokoki trim pacientiem un *Streptococcus spp.* sešiem pacientiem. Kontroles grupa bija kardioķirurģiskie pacienti bez IE diagnozes, kuri tika operēti smagas deģeneratīvas aortālā vai mitrālā vārstuļa nepietiekamības dēļ. Tika piemeklēti atbilstoša vecuma un patoloģijas skartā vārstuļa pacienti (attiecīgi 16 aortālie un septiņi mitrālie vārstuļi deģeneratīvas kaites dēļ).

3.5.1. Histopatoloģiskā un histokīmiskā atrade

Histopatoloģiski *Bartonella spp.* pacientu vārstuļu materiālā tika novērota fibroblastiska proliferācija un mononukleāro šūnu pārsvars (3.5. B–C attēls). Tika konstatētas arī fibrotiskas izmaiņas un dažkārt kalcifikācija. Veģetāciju paraugos, kas iegūti no pacientiem ar *Bartonella spp.* izraisītu IE, tika

biežāk atklātas sūkļveidīgas, eozinofilas masas. Masas sastāvēja no fibrīna tīkla, un tajā bija mazs imūno šūnu skaits. Tajās bija vērojams neliels mikroorganismu daudzums. Līdzīgi eozinofilās veģetāciju masas tika konstatētas paraugos, kas iegūti no pacientiem ar ne-*Bartonella spp.* izraisītu IE, tomēr veģetāciju masas porainais izskats bija mazāk akcentēts nekā tas, kas parādījās *Bartonella spp.* izraisītā IE gadījumos. Ne-*Bartonella spp.* IE gadījumā vizuāli veģetāciju masā bija vērojams lielāks imūno šūnu un mikroorganismu skaits.



3.5. attēls. Ehokardiogrāfijas, makroskopiskā un histopatoloģiskā atrade

Bartonella spp. izraisīta aortas vārstuļa endokardīta transezofageālā ehokardiogrāfija (A). Attēla kreisajā pusē, kas apzīmēts ar bultiņu, ir attēlota veģetācija, kas piestiprinājusies aortas vārstuļa lapiņai, savukārt labajā pusē redzamajā attēlā, izmantojot krāsu doplerogrāfiju, vizualizējama izteikta aortas vārstuļa nepietiekamība. Zemākajos attēlos ir redzami vārstuļu veģetāciju histopatoloģiskie izmeklējumi rajonos, kur tās piestiprinās vārstuļu lapiņai *Bartonella spp.* izraisītā IE gadījumos. Veģetācijas apgabalā vērojams amorfs materiāls ar sūkļveida izskatu, kurā vērojamas arī imūnās šūnas. Tāpat arī vērojami fibroblasti un mononukleārās šūnas (B). Ne-*Bartonella spp.* izraisītā IE gadījumos vērojams vairāk neitrofilo leukocītu, makrofāgu un baktēriju, kā arī fibrīna šķiedru (C). H&E krāsojums. Mērogs: 100 μm. Makroskopiski izgrieztas aortas vārstuļa lapiņas ar veģetāciju izskatu. Bultiņa norāda uz veģetāciju, kas piestiprinājusies aortas vārstuļa lapiņai (D).

Pēc tam tika lietota histoķīmija, lai vizualizētu lielāko daļu sirds vārstuļu saistaudu komponentu. Lai vienlaikus marķētu kolagēna retikulārās šķiedras un uzlabotu baktēriju vizualizāciju, tika izmantots retikulīna sudraba pārklājuma komplekts. *Bartonella spp.* IE gadījumos vārstuļu lapiņās retikulārās šķiedras veidoja tīklu un aptvēra amorfu masu veģetāciju tuvumā. *Ne-Bartonella spp.* IE gadījumos bija novērots nedaudz paralēlāks retikulāro šķiedru izvietojums. Konstatēts, ka šim izkārtojumam ir statistiski nozīmīga atšķirība, salīdzinot ar to, kas apstiprināta kontroles paraugu vārstuļu lapiņām, bet ne veģetācijām. Lietojot sudraba impregnēšanu, tika novērotas melnas krāsas mikroorganismu kopas.

3.5.2. Neitrofilo leukocītu aktivācijas marķieru imūnhistoķīmiskais novērtējums sirds vārstuļu lapiņās un veģetācijās

Lai izpētītu dažādu neitrofilo leukocītu granulu, citosolisko enzīmu un histonu ekspresiju bojātajos sirds vārstuļu audos un veģetācijās, gan *Bartonella spp.*, gan *ne-Bartonella spp.* izraisītā IE gadījumā tika izmantotas imūnhistoķīmiskās metodes. Neitrofilo leukocītu azurofilo granulu komponenti, tostarp baktericīdie enzīmi, kā neitrofilu elastāze (NE) un mieloperoksidāze (MPO), kā arī citosoliskais proteīns kalprotektīns un šūnas histons H3, tika novērtēti gan intracelulāri, gan ekstracelulāri. Vārstuļu lapiņas un veģetācijas tika pārbaudītas atsevišķi un salīdzinātas ar kontrolgrupu.

Bija novērojama izteikta atšķirība MPO ekspresijā starp *Bartonella spp.* un *ne-Bartonella spp.* IE. Anti-MPO anti viela ļoti izteikti iezīmēja mērķa šūnas, turpretī *ne-Bartonella spp.* IE gadījumā krāsojums bija difūzāks un vairāk lokalizēts ekstracelulāri. Gan *Bartonella spp.*, gan *ne-Bartonella spp.* grupā dažas MPO pozitīvas šūnas iezīmējās jaunveidoto asinsvadu lūmenā. MPO ekspresija bija statistiski ticami izteiktāka veģetācijās *Bartonella spp.* ($p = 0,0437$) un *ne-Bartonella spp.* ($p = 0,0027$). Visos IE gadījumos MPO ekspresija būtiski atšķīrās no kontroles grupas, izņemot intracelulāri noteikto

MPO ekspresiju *Bartonella spp.* izraisītā IE gadījumos. Gan intracelulāri, gan ekstracelulāri MPO bija ievērojami biežāk sastopama ne-*Bartonella spp.* IE gadījumos, salīdzinot ar *Bartonella spp.* IE pacientu paraugiem (attiecīgi $p = 0,0279$ un $p = 0,0020$) un kontroles grupu ($p < 0,0001$). Tāpat ne-*Bartonella spp.* IE grupā MPO ekspresija bija ievērojami vairāk vērojama ($p = 0,0279$) ārpusšūnu vidē.

Anti-NE antivielas radīja izteiktu reakciju mērķa šūnās, papildinot to ar vidēji spēcīgu un diezgan izplūdušu ekstracelulāru reakciju gan vārstuļu lapiņās, gan veģetācijās *Bartonella spp.*, gan ne-*Bartonella spp.* IE gadījumā. Šis neitrofilo leikocītu aktivācijas marķieris arī parādīja statistiski ticami lielāku ekspresiju veģetācijās, nevis sirds vārstuļu lapiņās, gan ne-*Bartonella spp.* IE gadījumā ($p = 0,0022$), gan *Bartonella spp.* gadījumos ($p = 0,0060$). Turklāt, savstarpēji salīdzinot, tā ekspresija vārstuļu lapiņās bija statistiski ticami augstāka ne-*Bartonella spp.* gadījumos ($p = 0,0041$). Vienlaikus gan *Bartonella spp.*, gan ne-*Bartonella spp.* grupās NE ekspresija neatkarīgi no tā, vai tā ir intracelulāra vai ekstracelulāra, bija ievērojami augstāka (attiecīgi $p = 0,0218$, $p < 0,0001$ un $p = 0,0154$, $p = 0,0007$), salīdzinot ar kontrolēm.

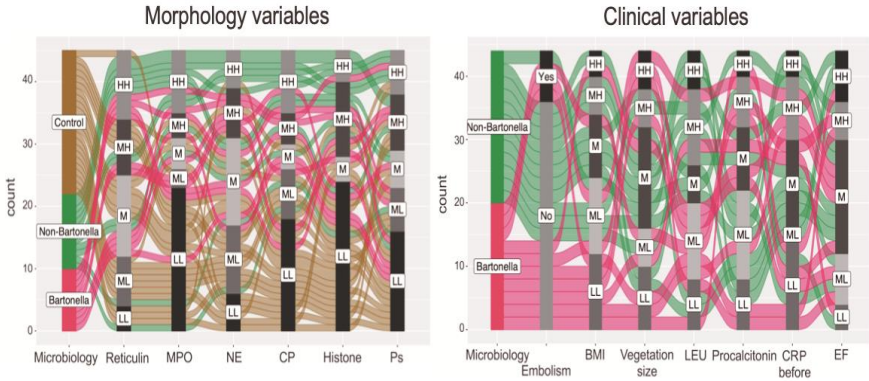
Kā nākamais neitrofilo leikocītu ekstracelulāro lamatu marķieris tika pētīts kalprotektīns (CP), heterodimērisks proteīns, kas bagātīgi sastopams neitrofilo leikocītu citosolā. Anti-CP antivielas intensīvi iezīmēja šūnu citoplazmu, bet ekstracelulāri krāsojums bija difūzs un izplūdis. Līdzīgi iepriekš minētajiem marķieriem tika novērota izteiktāka marķiera ekspresija veģetācijā salīdzinājumā ar vārstuļa lapiņu gan *Bartonella spp.*, gan ne-*Bartonella spp.* IE gadījumos (attiecīgi $p = 0,0304$ un $p = 0,0016$). Gan vārstuļu lapiņās, gan veģetācijā CP ekspresija bija ievērojami izteiktāka ne-*Bartonella spp.* gadījumos (attiecīgi $p = 0,0087$ un $p = 0,0082$). Abās IE grupās gan intracelulāri, gan ekstracelulāri CP ekspresija bija statistiski nozīmīgi izteiktāka, salīdzinot ar kontroles grupu (attiecīgi $p = 0,0031$, $p < 0,0001$ un $p = 0,0046$, $p < 0,0001$).

Histona H3 marķiera ekspresija šūnas kodolā tika konstatēta visos IE gadījumos. *Bartonella spp.* gadījumos anti-histona H3 antivielu skaidri iezīmēja šūnas kodolu ar nelielu pārklāšanos citoplazmā. Pretēji *ne-Bartonella spp.* gadījumos marķiera ekspresija tika novērota ekstracelulāri un difūzāk. Abu IE grupu gadījumos statistiski ticami izteiktāka histona H3 ekspresija tika novērota veģetācijās, nevis vārstuļa lapiņā, attiecīgi $p = 0,0080$ *Bartonella spp.* un $p = 0,0077$ *ne-Bartonella* IE gadījumā. Histona H3 ekspresija gan intracelulāri, gan ekstracelulāri bija statistiski ticami augstāka tikai *ne-Bartonella spp.* gadījumos ($p = 0,0003$), salīdzinot ar kontroles grupu.

Lai izpētītu adhēzijas molekulas P-selektīna nozīmi trombocītu un leukocītu savienojumu veidošanā, mēs izmantojām P-selektīna imūnhistoķīmiju. Lai gan bojātajās vārstuļu lapiņās bija zināma P-selektīna ekspresija, tā bija izteiktāka veģetācijās. Jāatzīmē, ka *ne-Bartonella spp.* IE gadījumos bija vērojama augstāka P-selektīna ekspresija, salīdzinot ar *Bartonella spp.* izraisītu IE, tomēr atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Tika arī izveidotas aluviālās diagrammas (3.6. attēls). Šis datu vizualizācijas veids izmantots, lai ilustrētu asociāciju sadalījumu starp mainīgo kategoriskām dimensijām, tai skaitā imūnhistoķīmiski novērtētiem neitrofilo leukocītu aktivācijas marķieriem un klīniskajiem parametriem *Bartonella spp.* IE, *ne-Bartonella spp.* IE un kontroles grupu gadījumos.

Alluvial plots



3.6. attēls. Aluviālās diagrammas

Pacientu grupas attēlotas kā plūsmas starp mezgliem. Pacientu grupas attēlotas rindās, savukārt imūnhistoķīmiski iegūtās neitrofilo leukocītu aktivācijas marķieru izpausmes kolonnās. Katra marķiera skaits ir stratificēts piecos dažādos līmeņos. Pētītajās grupās katras attēlotās līnijas platumu un no tā izrietošo plūsmu nosaka proporcionālā daļa no kategorijas kopsummas. Kreisajā pusē novietotais grafiks parāda, ka *Bartonella spp.* IE gadījumā visas imūnhistoķīmiskās izpausmes, kas norāda uz neitrofilo leukocītu aktivāciju, lielākoties ir augstas un vidēji augstas. Labajā pusē novietotais grafiks parāda, ka šajā pētījumā novērtētie klīnisko parametru līmeņi IE pacientu grupās atšķiras: KMI, leukocītu skaits, procalcitonīns un CRO sasniedza augstāko līmeni pacientiem, kas ir *ne-Bartonella spp.* IE grupā, bet lielākās veģetācijas tika novērotas *Bartonella spp.* pacientu grupā. Saīsinājumi: *High, High* (HH); vidēja, augsta (MH); vidēja (M); vidējs, zems (ML); zems, zems (LL); MPO – mieloperoksidāze; NE – neitrofilu elastāze; CP – kalprotektīns; *Histone* – histons H3; Ps – P-selektīns; BMI – ķermeņa masas indekss; LEU – leukocītu skaits; *CRP before* – C-reaktīvā olbaltuma līmenis pirms operācijas; EF – kreisā kambara izviedes frakcija.

Pētījuma rezultātu kopsavilkums

1. Neitrofilo leukocītu ekstracelulārās lamatas ir iesaistītas IE patogēnēzes procesos, taču nav sastopamas pacientu vārstuļu audos ar deģeneratīvu saslimšanu.
2. Ir vērojamas atšķirības *Bartonella spp.* un *ne-Bartonella spp.* IE pacientu vārstuļu veģetāciju morfoloģijā.
3. Izteiktāka neitrofilo leukocītu aktivācijas marķieru aktivācija vērojama pacientiem ar *ne-Bartonella spp.* izraisītu IE.

4. Diskusija

4.1. Kardiokirurģisko infekciozā endokardīta pacientu riska faktori

Neskatoties uz pieaugošajām iespējām IE diagnostikā, kā arī pieejamām vadlīnijām tā ārstēšanai, IE joprojām paliek klīniski grūti izārstējama slimība, kas ir saistīta ar augstu mirstības risku (Habib et al., 2015; Pettersson & Hussain, 2019). Mūsu pētījumā ķirurģiski ārstētajiem IE pacientiem intrahospitālā mirstība bija 11,2 %. Lielākajā daļā gadījumu pacientu tā galvenokārt bija saistīta ar kardiopulmonālu mazspēju. Citi nāves cēloņi bija nekontrolēta infekcija, intracerebrāla asiņošana, kā arī viena pacienta nāve intraoperatīvi masīvas asiņošanas dēļ. Šeit pieminams trūkums ir tas, ka retrospektīvo datu dēļ lielākajā daļa pacientu ilgtermiņa nāves cēloņi ir nezināmi. Kopumā mūsu rezultāti ir salīdzināmi ar citu centru ziņotajiem datiem, kur intrahospitālā mirstība svārstās no 10 līdz 20 % (Abramczuk et al., 2015; Fernandes et al., 2017; Murdoch et al., 2009; Selton-Suty et al., 2019). Lielā, starptautiskā multicentru pētījumā, kur piedalījās 58 slimnīcas un 2781 ārstēts IE pacients, kā galvenie riska faktori, kas saistīti ar palielinātu intrahospitālās mirstības risku, tika konstatēti pacienta vecums, plaušu tūska, perivalvulārās komplikācijas, vārstuļu protēžu IE un stafilokoku IE klātbūtne (Murdoch et al., 2009). Pētījuma rezultāti apstiprināja, ka intrahospitālā mirstība ir arī atkarīga no pacienta preoperatīvā stāvokļa hospitalizācijas laikā un viņa blakusslimībām. IE pacientu vidū 26,45 % bija ar hronisku nieru slimību, 11,56 % ar cukura diabētu un 11,16 % ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību. Subklīniska vai klīniski konstatējama embolija tika konstatēta 26,86 % pacientu. Sirds kreisās puses IE gadījumā visbiežāk bija skarta centrālā nervu sistēma. Šajā pētījumā iekļautie pacienti gan ar klīniskām, gan subklīniskām neiroloģiskām izmaiņām tika ārstēti ķirurģiski, pamatojoties uz 2015. gada Eiropas Kardioloģijas biedrības vadlīnijām par endokardīta novēršanu, diagnozi un ārstēšanu. Pacientiem ar intrakraniālu asiņošanu, kā arī

smaga neiroloģiska bojājuma gadījumā operācija netika veikta, un šie pacienti saņēma konservatīvu ārstēšanu. Šādos gadījumos operācija tika atlikta vismaz uz vienu mēnesi, kad atkārtoti tika izvērtēta tās nepieciešamība. Kopumā vērojams, ka IE pacienti bieži sastopas ar dažādu komplikāciju spektru, līdz ar to nepieciešams rūpīgs pacientu monitorings pēc ķirurģiskās ārstēšanas. Mūsu pētījumā viena gada mirstība IE pacientiem bija 21,70 %, savukārt trīs gadu mirstība – 28,70 %. Šie rezultāti saskan ar citu autoru ziņotajiem datiem, kas liecina, ka viena gada mirstība var sasniegt 20–40 % (Cahill & Prendergast, 2016; Murdoch et al., 2009; Muthiah et al., 2020; Rohn et al., 2020). Tika konstatēti vairāki neatkarīgi riska faktori, kas ietekmē IE pacientu izdzīvotību IE gadījumā pēc sirds operācijas, piemēram, *S. aureus* infekcija (RR 2,27, $p = 0,002$), perivalvulāru komplikāciju esamība (RR 1,98, $p = 0,009$) un sistēmiska veģetāciju embolija (RR 1,63, $p = 0,048$). Turklāt vairākiem laboratorijas parametriem, kā, piemēram, paaugstinātam CRO līmenim (RR 1,2, $p = 0,050$), B-tipa nātrijurētiskajam peptīdam (RR 1,28, $p = 0,020$) un prokalciotonīnam (RR 1,2, $p < 0,001$), tika konstatēta saistība ar intrahospitālo mirstību vienfaktora analīzē. *International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study* pētījumā ziņots par vairākiem neatkarīgiem parametriem, kas ietekmē viena gada mirstību, piemēram, hroniska hemodialīze (RR 2,278, $p < 0,001$), sirds mazspēja (RR 1,681, $p < 0,001$), cukura diabēts (RR 1,461, $p = 0,0069$), kā arī bioloģisko vārstuļu izmantošana (RR 1,298, $p = 0,0406$) un citi (Murdoch et al., 2009). Mūsu pētījumā netika atrasta nozīmīga atšķirība starp intrahospitālo un ilgtermiņa mirstību starp tiem IE pacientiem, kuri saņēma bioloģiskos vai mehāniskos vārstuļus. Identificējot IE riska faktoros, jāņem vērā dažādi faktori, tostarp pacientu vecums, skaits, vietējās veselības aprūpes un ārstēšanas iespējas (Heiro et al., 2007; Toyoda et al., 2017). Vidējais hospitalizācijas un intensīvās terapijas vienības uzturēšanās ilgums, kas aprēķināts šajā pētījumā IE pacientiem, bija attiecīgi 26,86 un 4,54 dienas. Dažos

gadījumos pacienti saņēma pilnu intravenozas antibiotiku kursu mūsu slimnīcā, tomēr daži pacienti tika pārsūtīti uz citām slimnīcām, kas atrodas tuvāk pacienta dzīvesvietai, lai pabeigtu ārstēšanu tur. Gadījumos, kad infekcija bija labi kontrolēta pēc intravenozo antibiotiku kursa pabeigšanas, pacienti tika izrakstīti mājās ar ieteikumiem lietot antibiotikas perorāli. Vadlīnijas rekomendē, ka komplikēti IE pacienti, tai skaitā ar blakusslimībām, ir ārstējami veselības iestādē, kurā pieejama endokardīta komanda, kas sastāv no dažādu specialitāšu ārstiem (Habib et al., 2015). Endokardīta komandas veidošana varētu uzlabot diagnostikas iespējas, samazināt komplikāciju attīstību un palielināt īstermiņa un ilgtermiņa izdzīvošanas iespējas pacientiem.

4.2. Asiņu kultūras negatīva un pozitīva infekciozā endokardīta salīdzinājums kardiokirurgiskajiem pacientiem

Šajā retrospektīvajā pētījumā analizējām datus un klīniskos iznākumus AKPIE un AKNIE pacientiem, kuriem tika veikta sirds operācija. No 207 pacientiem 93 (44,9 %) bija AKNIE. Literatūrā AKNIE biežums tiek aprakstīts kā ļoti atšķirīgs – no 2,5 līdz 70 %, kas norāda uz augstu AKNIE incidenci šajā pētījumā (P Brouqui & Raoult, 2001). *Fournier* un kolēģu pētījumā AKNIE biežums prospektīvā analīzē ar 918 pacientiem bija 30,8 %. Viņu ierosinātā diagnostikas stratēģija 283 AKNIE pacientiem atklāja endokardīta etioloģiju 138 pacientiem (78,0 %), no kuriem 135 tika identificēts endokardītu izraisošais mikroorganisms. No tiem intracelulārās baktērijas, kā *C. burnetii*, *Bartonella spp.* un *T. whipplei* veidoja 15,9 % AKNIE gadījumu. Trim pacientiem (1,1 %) minētie autori apstiprināja neinfekciozu endokardīta cēloni. AKNIE gadījumā 56 no 70 pacientiem, kuri inficēti ar grampozitīviem kokiem, bija saņēmuši antibiotikas pirms asiņu kultūras ņemšanas, kas norāda uz agrīnu antibiotiku lietošanu kā iespējamu AKNIE cēloni (Fournier et al., 2017). Pētījumā tika izmantotas parastas baktēriju kultūras metodes, bez izvērsta

papildu diagnostikas, lai pārbaudītu infekcijas izraisītājus, kas daļēji izskaidro augsto AKNIE sastopamību un zemo intracelulāro baktēriju noteikšanu. *Lamas* un kolēģu publicētie dati norāda, ka AKNIE lielākoties rodas no iepriekš lietotām antibiotikām (*Lamas et al.*, 2016). Tā kā daudzi pacienti tika pārvesti no dažādām iestādēm uz mūsu slimnīcu, mēs nevarējām pilnībā izvērtēt iepriekš lietotās antibiotikas. Tam varētu būt nozīmīga loma mūsu pētījumā, rezultējoties ar zemākiem iekaisuma marķieriem un mazāk smagu pacientu stāvokli AKNIE grupā. Literatūrā dati par AKNIE pacientiem attiecībā uz iznākumu ir pretrunīgi. Mūsu pētījuma rezultāti norāda, ka nav statistiski nozīmīgas atšķirības starp intrahospitālo mirstību un trīs gadu mirstību starp AKPIE un AKNIE pacientiem. Tomēr bija novērojama tendence uz sliktāku iznākumu AKPIE grupā. Vienfaktora analīzē tika konstatēta augstāka intrahospitālā mirstība AKPIE grupā, tomēr daudzfaktoru analīzē statistiskā nozīmība netika atklāta. Šis atklājums varētu tikt skaidrots ar izteiktāku pirmsoperācijas stāvokļa smagumu un mazāk kontrolētas infekcijas pazīmēm AKPIE grupā. Mēs novērojam ievērojami zemākus hemoglobīna un hematokrīta līmeņus pirms operācijas, augstāku prokalcitonīna līmeni un citus faktorus, piemēram, intravenozo narkotiku lietošanu un vairāk blakusslimību. Mūsu atklājumi atbilst *Phua* u. c. veiktajiem pētījumu rezultātiem, kur pētīta kultūras negatīvā un kultūras pozitīvā sepse (*Phua et al.*, 2013). Augstāki iekaisuma marķieri, piemēram, CRO un prokalcitonīns, parasti ir saistīti ar smagāku pirmsoperācijas stāvokli. Nesen veiktajos pētījumos prokalcitonīns ir atzīts par visvairāk pētīto un piemērotāko biomarķieri attiecībā uz antibiotiku izmantošanas efektivitāti (*Gregoriano et al.*, 2020; *Neeser et al.*, 2019). Ir pētījumi, kas liecina, ka augstāki sākuma CRO līmeņi neatkarīgi ir saistīti ar īstermiņa nevēlamu notikumu biežumu un augstāki prokalcitonīna līmeņi ir saistīti ar palielinātu intrahospitālo mirstību (*AlRawahi et al.*, 2019; *Mohanan et al.*, 2018). *R. F. Siciliano* u. c. veiktajā prospektīvajā pētījumā ar 221 pacientu salīdzināja AKNIE ar AKPIE, un tika ziņots par 23,1 %

AKNIE biežumu. Viņi konstatēja zemākus CRO līmeņus uzņemšanas brīdī AKNIE grupā, kas saskan ar mūsu pētījuma rezultātiem (Siciliano et al., 2020). Mūsu pētījumā visbiežāk konstatētais mikroorganisms bija *S. aureus* (31,6 %), kas bija saistīts ar intrahospitālo nāvi salīdzinājumā ar citiem mikroorganismiem gan vienfaktora, gan daudzfaktoru analīzē. Šis atklājums atbilst citu autoru veiktajiem rezultātiem (A. Wang et al., 2018). *S. aureus* ir patogēns, kas pazīstams ar agresīvu klīnisko izpausmi un sliktāku prognozi salīdzinājumā ar citiem mikroorganismiem (Han et al., 2017). Augsta agresīvu mikroorganismu, piemēram, *S. aureus*, proporcija AKPIE grupā var ietekmēt iznākumu rezultātus un varētu būt saistīta ar smagāku pirmsoperācijas stāvokli.

Kopumā par šo tēmu ir ļoti maz publicēto pētījumu, īpaši attiecībā uz AKNIE lomu sirds ķirurģijas pacientiem. Mūsu kardiokirurģijas centrs ir vienīgais, kas nodrošina sirds ķirurģiju valstī, tādēļ tas pārstāv visus Latvijas populācijas pacientus, kuriem veikta sirds operācija IE dēļ.

4.3. Biežāko infekciozā endokardīta ierosinātāju mikroorganismu klīniskās gaitas un iznākuma atšķirības kardiokirurģiskajiem pacientiem

Šajā pētījumā analizēta endokardīta etioloģija, riska faktori un klīniskie rezultāti, ko izraisa dažādi baktēriju aģenti ķirurģiski ārstētiem pacientiem. Zinātniskajā literatūrā ir arvien vairāk pierādījumu, ka *S. aureus* infekcijas klātbūtne bieži korelē ar sliktākiem klīniskajiem iznākumiem IE gadījumā. Mūsu pētījumā piecu gadu posmā *S. aureus* bija visbiežāk konstatētais IE izraisošais mikroorganisms. Šie dati saskan ar citiem pētījumiem, kur lielākajā daļā pasaules *S. aureus* ir visbiežākais endokardīta izraisītājs (Fernández Guerrero et al., 2009; Fowler et al., 2005; Murdoch et al., 2009). *S. aureus* ir mikroorganisms, kas izceļas ar savu agresīvo dabu un bieži ir saistīts ar smagāku slimības norisi (Han et al., 2017). Citu autoru pētījumi liecina, ka sirds kreisās puses endokardīta gadījumā subklīniska vai klīniski konstatējama galvas smadzeņu embolija notiek

pat 30 % gadījumu (Snygg-Martin et al., 2008). Turklāt embolija uz centrālo nervu sistēmu visbiežāk tiek novērota tieši *S. aureus* gadījumos. Mūsu pētījumā, izņemot ehokardiogrāfiju, cita attēldiagnostika bija veikta tikai klīniskas nepieciešamības dēļ. Sistēmiska attēldiagnostika embolijas atklāšanai netika veikta, tādējādi emboliskās komplikācijas, iespējams, varētu būt konstatētas vairāk. Mēs konstatējam, ka pacientiem, kuri mira intrahospitāli, bija ievērojami vairāk embolisku notikumu, salīdzinot ar izdzīvojušajiem. Pētījumi liecina, ka ehokardiogrāfijas izmērītās veģetācijas lielumam ir būtiska nozīme embolisku notikumu prognozēšanā. Pacienti ar sirds kreisās puses IE ar veģetācijām, kas lielākas par 10 mm, ir augsta embolijas riska grupā. Savukārt pētījumos ar sirds labās puses IE tiem pacientiem ar veģetācijām, kas lielākas par 25 mm, biežāk tika vēroti IE recidīvi (Thuny et al., 2005; Ye et al., 2021). Veģetāciju izmēra mērījumiem ir liela nozīme embolisko notikumu riska apzināšanai un to potenciālai novēršanai (Habib, 2019). Kaut gan šajā pētījumā *S. aureus* grupas pacientiem intrahospitālā mirstība nebija statistiski ticami atšķirīga no IE pacientiem ar citiem slimību izraisošajiem mikroorganismiem, ilgtermiņā tas bija nozīmīgi saistīts ar sliktāku prognozi. Šī atrade saskan ar citu autoru iegūtajiem rezultātiem, kas norāda, ka *S. aureus* klātbūtne saistās ar sliktiem iznākumiem un augstu mirstību IE gadījumos (Cabezón et al., 2021). Salīdzinoši *E. faecalis* izraisītā endokardīta gaita bija mazāk smaga, kaut gan embolija *E. faecalis* gadījumā tika novērota bieži, tomēr kopumā tika vēroti labāki rezultāti ķirurģiski ārstētiem pacientiem. Apkopojot datus par ehokardiogrāfiski konstatētajiem bojājumiem, *Streptococcus spp.* bija nozīmīgi biežāk saistīti ar smagu aortālu nepietiekamību un fistulas veidošanos starp sirds dobumiem. Pacientiem ar aizdomām par paravalvulāriem abscesiem, fistulām starp sirds kamerām vairumā gadījumu tika veikta sirds DT angiogrāfija, lai precizētu anatomiju un plānotu iespējamo ķirurģisko korekciju. Pacientiem ar natīvā vārstuļa IE divos gadījumos tika konstatēta fistula – vienā gadījumā tā savienoja aortu ar labo priekškambari,

bet otrā gadījumā aortu ar kreiso kambari. Pārējie fistulu veidošanās gadījumi bija saistīti ar vārstuļu protēžu IE. Domājams, ka salīdzinoši augstā mirstība *Streptococcus spp.* grupā saistāma ar iepriekš minēto augsto lokālo infekcijas izplatības sastopamību. Operācijas laikā lielākus abscesus un fistulas slēdza, izmantojot ksenoperikardu vai citus materiālus atkarībā no situācijas un anatomijas. Netika izmantoti homotransplantāti. Tāpat, salīdzinot izdzīvojušos un mirušos pacientus, tika konstatēts, ka pacientiem ar ilgāku aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku ir ievērojami sliktāka prognoze, kas pamatā saistāms ar patoloģijas un tās korekcijas sarežģītību. Komplikācijas, kas saistītas ar *Streptococcus spp.*, daļēji varētu būt skaidrojamas ar relatīvi augstu beta hemolītisko streptokoku infekcijas proporciju, kas konstatēta 10 (28,6 %) pacientiem. Tomēr arī mazais pacientu skaits grupā ir viens no pētījuma trūkumiem un, iespējams, arī rezultātus ietekmējošajiem faktoriem. Ilgstošs laiks līdz diagnozei un ārstēšanai, kā arī ilgstošs laiks līdz IE references centram varētu arī būt viens no skaidrojumiem *Streptococcus spp.* endokardīta sliktajiem rezultātiem. Kopumā vairāk infekcijas skarti tika natīvie vārstuļi (79,9 %), salīdzinot ar vārstuļu protēzēm (20,1 %). KoNS bija visbiežākais vārstuļu protēžu endokardīta cēlonis. Šie rezultāti atbilst datiem, kas publicēti citu autoru pētījumos, kur norādīts, ka KoNS veido aptuveni 60 % no visiem vārstuļu protēžu endokardīta gadījumiem (Noshak et al., 2020). Tāpat KoNS un vārstuļu protēžu IE saistāms ar biežāk novērojamām perivalvulārām komplikācijām. Līdzīgas atrades ir arī citu autoru pētījumos (Damlin et al., 2019; Trifunovic et al., 2018). Mākslīgās plaušu ventilācijas ilgums, kateholamīnu lietošana, nepieciešamība pēc hemodialīzes, kā arī augstāki secīga orgānu mazspējas novērtējuma skalas punkti (*Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, angļu val.) tika konstatēti kā riska faktori, kur vērtības bija augstākas neizdzīvojušo IE pacientu grupā kopā ar ilgāku aortas oklūzijas un mākslīgās asinsrites laiku. Šī pētījuma rezultāti ir jāvērtē, ņemot vērā dažus trūkumus. Pētījumā analizēti tikai

sirds ķirurģijas pacienti. Konservatīvi ārstētie pacienti netika iekļauti šajā pētījumā. Lielākā daļa analizēto pacientu bija ar aktīvu infekciju, taču viņus operēja dažādos laika periodos atkarībā no operācijas steidzamības nepieciešamības. Turklāt operācijas veids, kas nav precizēts un analizēts šajā pētījumā, varētu ietekmēt iegūtos rezultātus. Lielākā daļa veikto operāciju bija vārstuļu protezēšana un infekcijas procesa sanācija. Kā jau minēts iepriekš, salīdzinoši nelielais pētījuma pacientu skaits katrā mikroorganisma grupā ir vēl viens šī pētījuma trūkums. Iespējams, ja būtu sīkāks *Streptococcus spp.* sadalījums, varētu atklāties jauni datu raksturojumi par klīniskajiem iznākumiem (Allen et al., 2020). Šeit gan jāatzīmē, ka citu autoru darbos ir pētīta IE gaita un prognoze dažādām streptokoku sugām un nav konstatētas nozīmīgas atšķirības (Escruihuela-Vidal et al., 2021). Nāves cēlonis, kas saistīts ar ilgtermiņa mirstību, šajā pētījumā nav precizēts. Tāpat arī nav analizētas IE pacientu blakusslimības un terapijas ietekme, kas varētu sniegt jaunus datus un citas interpretācijas.

4.4. 16S rRNS nākamās paaudzes sekvencēšanas lietojums infekciozā endokardīta pacientu vārstuļu paraugos

Šajā pētījumā tika pētīta 16S rRNS NGS tehnoloģijas lietderība, analizējot ekscidētos vārstuļus pacientiem ar IE. Metodes lietderība īpaši tika konstatēta AKNIE gadījumos, kur tā izraisītāju mikroorganismu atklāja 70,6 % gadījumu, līdz ar to 23,9 % pacientu bija nepieciešamība mainīt antibiotiku terapiju. Šis atklājums izceļ NGS potenciālo klīnisko nozīmi, lai IE pacienti saņemtu pēc iespējas specifiskāku antibakteriālo terapiju, īpaši gadījumos, kad rutīnas mikrobioloģiskās metodes nespēj identificēt izraisītāju patogēnu. Ehokardiogrāfiski AKNIE pacientiem tika novērotas lielākas veģetācijas, tomēr sistēmiska embolija biežāk netika novērota. Līdzīgi arī iznākumi AKNIE un AKPIE pacientiem statistiski ticami neatšķirās. Tāpat arī zinātniskajā literatūrā nav vienprātības par iznākumiem AKNIE un AKPIE gadījumos. Ir veikti

pētījumi, kas salīdzina AKNIE ar AKPIE un sepsi ar zināmu vai nezināmu izraisītāju, taču nav konstatētas būtiskas atšķirības iznākumu (t. sk. mirstības) ziņā (Phua et al., 2013; Zamorano et al., 2001). Tomēr nesēn veiktā lielā pētījumā, kas salīdzināja iznākumus no *EURO-ENDO* reģistra, tika konstatēti sliktāki iznākumi AKNIE pacientiem. Ilgtermiņa mirstība AKNIE gadījumā bija augstāka nekā AKPIE pacientiem (Kong et al., 2022).

Vēl viens atklājums šajā pētījumā bija ļoti augstā *Bartonella spp.* infekcijas sastopamība. *Bartonella spp.* kopā ar *C. burnetii* ir biežāk konstatējamie mikroorganismi lielākajā daļā AKNIE gadījumu (Godfrey et al., 2020). Mūsu pētījumā netika atrasts neviens pacients ar *Coxiella spp.* endokardītu. Ir pētījumi, kur *C. burnetii* ir biežāk sastopams mikroorganisms atšķirībā no *Bartonella spp.* (W. Wang et al., 2022). Tas varētu būt skaidrojams ar ģeogrāfisko atrašanās vietu un vietējo endēmisko stāvokli. Tāpat ir pētījumi, kur uzsvērts, ka *Bartonella spp.* IE gadījumu skaits pēdējā laikā pieaug (Okaro et al., 2017). Vienā no lielākajiem *Bartonella spp.* endokardīta pētījumiem, kas publicēti, tika analizēti 101 pacienta dati Francijā no 1996. līdz 2001. gadam. Tika ziņots, ka *Bartonella spp.* kā IE izraisošais mikroorganisms veido aptuveni 3 % no visiem endokardīta gadījumiem. Alkoholisms un cilvēki, kuri dzīvo bez pajumtes, tika minēti kā riska faktori *Bartonella spp.* endokardīta attīstībai. Šis atklājums saskan ar mūsu pētījuma datiem, kur alkoholisma vēsture tika novērota būtiski biežāk nekā citu mikroorganismu izraisītais IE. Tika uzsvērta aminoglikozīdu grupas antibiotiku loma *Bartonella spp.* IE ārstēšanā. Antibiotiku terapijas režīms, kas ietvēra aminoglikozīdus, bija saistīts ar būtiski labākiem iznākumiem (Raoult et al., 2003). *Bartonella spp.* ir saistītas ar vairākiem ekstrakardiāliem bojājumiem, tostarp nieru. Citu autoru veiktajā pētījumā (Ehrlich et al.) 44 % pacientu ar *Bartonella spp.* endokardītu bija norādes uz nieru bojājumiem, tai skaitā glomerulonefrītu un akūtu nieru mazspēju (Ehrlich et al., 2010). Nieru bojājumu patoģenētiskie mehānismi var

atšķirties *Bartonella spp.* endokardīta gadījumos (Raybould et al., 2016). Mūsu pētījumā pacientiem ar *Bartonella spp.* IE bija būtiski augstāks kreatinīna līmenis salīdzinājumā ar citiem mikroorganismiem, kas apstiprina iepriekš minēto.

Jāmin arī vairāki šī pētījuma trūkumi, kas var ietekmēt rezultātus. Pirmkārt, pētījums tika veikts vienā centrā un iekļāva relatīvi mazu pacientu skaitu. Otrkārt, kā trūkums jāatzīmē iespējamā pacientu atlase. Pētījuma laikā netika iekļauti visi operētie pacienti IE dēļ, bet gan nejauši izvēlētu pacientu gadījumi, tādēļ konstatēto mikroorganismu proporcijas neatbilst reālajām. Kā pašas 16S rRNS NGS trūkumi būtu jāatzīmē tās sensitivitāte un rezultātu neviennozīmīgā interpretācija. Nozīmīgs trūkums ir fakts, ka ar šo metodi var diagnosticēt baktērijas, bet nevar konstatēt sēnītes un vīrusus. Atšķirībā no vīrusiem sēnītes kaut arī reti, tomēr mēdz būt IE izraisītājas (Badiee et al., 2014). Būtisku lomu patogēna diagnostikā, izmantojot 16S rRNS NGS, spēlē konstatēto mikroorganismu nukleīnskābju relatīvais daudzums. Literatūrā minēts, ka par mikroorganisma kā izraisītāja lomu var izteikties, ja relatīvais nukleīnskābju daudzums vienam mikroorganismam ir virs 90 % (Flurin et al., 2022; Haddad et al., 2022; Santibáñez et al., 2021). Visbeidzot *Bartonella spp.* ar 16S rRNS NGS ļāva konstatēt tikai līdz ģints, nevis sugas, līmenim. Tāpēc nebija iespējams noteikt konkrētas *Bartonella spp.* sugas, kas bija paraugos (Thornhill et al., 2018) un, iespējams, dotu papildu informāciju.

Kopumā AKNIE diagnoze ir sarežģīta un tā bieži prasa multidisciplināru pieeju, kā arī jaunas diagnostikas iespējas. Būtiski, lai IE ārstēšana būtu pielāgota atbilstoši patoloģiju izraisošajam mikroorganismam, pacienta klīniskajam stāvoklim un blakusslimībām. Klīnicistiem būtu jānovērtē ticamākie iemesli AKNIE, kas varētu būt iepriekšēja antibiotiku lietošana, grūti kultivējami vai intracelulāri mikroorganismi, kā arī iespējami neinfekciozas dabas endokardīta cēloņi. Mūsu pētījumā 16S rRNS NGS tehnoloģija paņemtajos sirds vārstuļu

paraugos atzīstama kā efektīva IE izraisītāja mikroorganisma diagnosticēšanai, it īpaši gadījumos, kad asiņu kultūra ir negatīva.

4.5. Morfoloģiskās atrades un neitrofilo leukocītu aktivācijas salīdzinājums *Bartonella spp.* un *ne-Bartonella spp.* infekciozā endokardīta gadījumos

Šajā pētījumā ir apvienotas dažādas metodes un pieejas, lai piedāvātu dziļāku izpratni par *Bartonella spp.* izraisīta IE patoģenēzi, kas joprojām ir salīdzinoši maz pētīta. Šajā pētījumā tika izmantota daudzpusīga pieeja, analizējot dažādus ar *Bartonella spp.* IE saistītus faktorus, tostarp pacientu raksturlielumus, laboratorijas rādītājus, klīniskos rezultātus un histopatoloģiskos novērtējumus. Tika veikta morfoloģijas, risku un iespējamo patoģenēzes aspektu izpēte. Patoģēnu diagnostikai tika izmantota 16S rRNS NGS tehnoloģija, jo *Bartonella spp.* ir reti IE izraisīti patoģēni, kuru diagnostika mēdz būt apgrūtināta, jo ar standarta rutīnas mikrobioloģiskajiem uzsējumiem tie nav atklājami. *Bartonella spp.* īpašus IE aspektā padara fakts, ka tie ir fakultatīvi intracelulāri mikroorganismi atšķirībā no absolūti lielākās daļas biežāko IE izraisītāju. Tāpēc arī šobrīd nav daudz pētījumu par šo patoģēnu izraisīto IE patoģenēzi. Pētījumā bez *Bartonella spp.* mikroorganismu aspekta fokusējāmies arī uz neitrofilo leukocītu aktivāciju un iespējamo neitrofilo leukocītu ekstracelulāro lamatu iesaisti IE procesā un veicām salīdzinājumu ar klasiskajiem IE ierosinātājiem, imūnhistoķīmiski nosakot to neitrofilo leukocītu aktivācijas marķierus, kas saistīti ar netozes procesu. Tāpat tika pētīta histopatoloģiskā un histoķīmiskā, kā arī ultrastrukturālā atrade.

Ņemot vērā, ka *Bartonella spp.* mikroorganismi ir fakultatīvi intracelulāri, ir sagaidāmas iespējamās atšķirības no citiem mikroorganismiem NET iesaistē IE patoģenēzē. Tāpēc mūsu pētījumā izmantojām dažādas

morfoloģiskas pieejas, lai noskaidrotu neitrofilo leukocītu ekstracelulāro lamatu iesaisti *Bartonella spp.* un *ne-Bartonella spp.* mikroorganismu gadījumos.

Neitrofilie leukocīti kopā ar trombocītiem un citām imūnajām šūnām ir tieši iesaistīti IE patoģenēzes procesā, radot bojājumus vārstuļa mikrovidē, veidojot ķīmiskos atraktantus un inducējot iekaisuma reakciju. Bojātajos sirds vārstuļa audos neitrofilie leukocīti aktīvi izdala dažādus enzīmus, hemokīnus, citokīnus, kā arī NET (S.-J. Kim & Jenne, 2016). Trombocīti bojātajā vārstuļī kavē neitrofilo leukocītu apoptozes procesus un veicina aizsardzības mehānismus, piemēram, stimulē brīvo skābekļa radikāļu veidošanos, fagocitozi un MPO izdali (S.-J. Kim & Jenne, 2016). Trombocītus aktivizē lipopolisaharīdi, fon Villebranda faktors, trombocītu 4. faktors (*platelet factor 4*, angļu val.), kas savstarpēji reaģē ar neitrofilajiem leukocītiem caur tādiem receptoriem kā P-selektīns, PSGL-1, GPIb – integrilīns M2 un tādējādi tiek iniciēti NET izdales mehānismi (Andrews et al., 2014; Carestia et al., 2016). Iepriekš tika pierādīts, ka atšķirīgi signāli, kas rodas gan no baktērijām, gan no aktivizētiem trombocītiem, var izraisīt netozi. Šo fenomenu 2015. gadā izpētīja autori *Chiau-Jing Jung* un *Chiou Yueh Yeh* (Jung et al., 2015).

Netozes laikā izdalās tādas olbaltumvielas kā NE, MPO, CP, histoni u. c. To konstatēšana netieši norāda uz netozi un NET klātbūtni. Ir pierādīts, ka pēc aktivācijas NE tiek atbrīvota no azurofilajām granulām un pārvietojas uz kodolu, kur tas daļēji sadala laminīnu un histonus, veicinot kodola hromatīna dekondensāciju. Vēlāk arī MPO iesaistās procesā, vēl vairāk veicinot iepriekšminēto procesu (Papayannopoulos et al., 2010). Nesenie pētījumi liecina, ka, aktivizējot izolētus cilvēka neitrofilos leukocītus, ar NET saistītās neitrofilu proteāzes ietekmē ar NET saistīto proteīnu integritāti, inducējot NET veidošanos (de Bont & Pruijn, 2023). Turklāt tika novērota sarežģīta imūnās sistēmas atbilde pret polimikrobu infekcijām (Kao et al., 2023). Izpratne par kodola nozīmi netozes procesā sniedz vērtīgu ieskatu neitrofilo leukocītu uzvedībā

imūnreakcijās, īpaši iekaisuma traucējumu kontekstā. Ultrastrukturālā līmenī kodola hromatīna dekondensācija ir svarīga un notiek pirms šūnas kodola sabrukšanas un NET atbrīvošanas. To novēro, pietūkstot neitrofilu kodoliem, kuros notiek netoze (Neubert et al., 2018). Līdz šim ir atpazīti vairāki netozes modeļi (Delgado-Rizo et al., 2017). Iepriekšējie TEM pētījumi ir skaidri parādījuši kodola izšķīšanu gan “suicidālajā”, gan “vitālajā” NET atbrīvošanā. “Suicidālas” netozes gadījumā kodola apvalks sadalās, pirms dekondensēts hromatīns aizpilda citoplazmu, sajaucoties ar granulu komponentiem, kā rezultātā notiek NET lītiskā izdalīšanās (Manley et al., 2018). Agrākie pētījumi norādīja uz iekšējās un ārējās kodola membrānas atdalīšanos un kodola DNS saturošu pūslīšu veidošanos (Pilszczek et al., 2010). Netozes sākšanās var būt saistīta ar apoptozes inhibīciju, tādējādi pastiprinot kopējo pretmikrobu ietekmi (Vorobjeva & Chernyak, 2020). Šajā pētījumā caurstarojošās elektronu mikroskopijas lietojums, lai analizētu sirds vārstuļu lapiņu un veģetāciju ultrastrukturālās īpašības IE, īpaši koncentrējoties uz neitrofilo leikocītu nozīmi NET veidošanās laikā, piedāvāja jaunu ieskatu šūnu līmeņa mijiedarbībā un procesos. Mēs apstiprinājām perinukleārās telpas nelīdzenumus, kas dažreiz ir piepildīti ar smalku pavedienu materiālu, kā arī kodola apvalka plīsumus ar hromatīnu, kas iestiprināts starp citoplazmas organoīdiem un ekstracelulārās matricas sastāvdaļām. Savukārt skenējošās elektronu mikroskopijas izmantošana, lai vizualizētu baktēriju adhēziju, fibrīna tīkla veidošanos un trombocītu parādīšanos veģetācijās gan *Bartonella spp.*, gan *ne-Bartonella spp.* izraisītā IE gadījumos, sniedza vizuālu slimības procesa attēlojumu mikroskopiskā līmenī. Šī pieeja tika pārbaudīta, pētot dažādu baktēriju sugu izraisīto IE veģetāciju struktūru, lai izprastu veģetāciju veidošanās patofizioloģiskos mehānismus (Hannachi et al., 2020; Onouchi et al., 2016).

Šajā pētījumā mēs iedziļinājāmies IE izmainīto sirds vārstuļu sarežģītajā struktūrā, kas saistīta ar veģetācijas veidošanos. Tika izmantotas dažādas

morfoloģiskas pieejas, lai rūpīgi pārbaudītu slimības izraisīto vārstuļu bojājumu apmēru un noskaidrotu neitrofilo leukocītu iesaisti patoloģijā. Sirids vārstuļu izmaiņu un veģetācijas histopatoloģiskā izmeklēšana IE sniedz ieskatu *Bartonella spp.* izraisīto un ne-*Bartonella spp.* izraisīto gadījumu atšķirīgajās īpašībās. Mūsu pētījuma neitrofilo leukocītu marķieru, piemēram, MPO, NE, CP un histona H3, imūnhistoķīmiskā analīze izceļ atšķirības ekspresijas modeļos starp *Bartonella spp.* izraisītu un ne-*Bartonella spp.* izraisītu IE. Tas atklāj iespējamās imūnās reakcijas un netozes atšķirības.

Būtiskākais šī pētījuma atklājums ir neitrofilo leukocītu aktivizācijas marķieru ekspresijas konstatēšana IE vārstuļos, kas pierāda izteiktu neitrofilo leukocītu un neitrofilo leukocītu ekstracelulāro lamatu iesaisti patogēnēzē. Turklāt šo marķieru ekspresijā tika konstatētas nozīmīgas atšķirības *Bartonella spp.* un ne-*Bartonella spp.* IE pacientiem, kas, iespējams, ir saistāms ar faktu, ka *Bartonella spp.* ir fakultatīvi intracelulāri patogēni. Ņemot vērā faktu, ka tie ir reti sastopami mikroorganismi, arī pasaules mērogā ir ārkārtīgi maz pētījumu par šo patogēnu iesaisti IE patogēnēzē. Tiesa, pirms tādu molekulāro metožu nonākšanas pētniecībā un klīniskajā praksē kā PĶR un NGS šo patogēnu diagnostika bija daudzkārt retāka nekā mūsdienās. Ir pētījumi, kuros tiek uzsvērts *Bartonella spp.* infekciju, tai skaitā IE, pieaugums labāku diagnostikas iespēju dēļ (Okaro et al., 2017).

Secinājumi

1. Dažādu mikroorganismu izraisīts infekciozais endokardīts ir saistīts ar atšķirīgu klīnisko iznākumu, komplikācijām un prognozi kardiķirurģiski ārstētiem pacientiem.
2. Perivalvulāra infekcijas izplatība ir neatkarīgi saistīta ar paaugstinātu intrahospitālo mirstību.
3. Nav statistiski nozīmīgu atšķirību starp asiņu kultūras pozitīva un negatīva endokardīta grupām attiecībā uz intrahospitālo mirstību, hospitalizācijas un intensīvās terapijas nodaļā pavadīto laiku, kā arī trīs gadu mirstību.
4. Lai diagnosticētu slimības izraisītāju, īpaši asiņu kultūras negatīva infekciozā endokardīta gadījumos, 16S rRNS NGS ir noderīga tehnoloģija.
5. Neitrofilo leukocītu, to aktivācijas marķieru un ekstracelulāro lamatu iesaiste slimības patoģenēzē vērojama visu bakteriālo mikroorganismu izraisīta infekciozā endokardīta gadījumos.

Praktiskās rekomendācijas

1. Asiņu kultūras negatīva infekciozā endokardīta gadījumā 16S rRNS NGS ekscidēto vārstuļu audos ir rekomendējama metode izraisošā mikroorganisma diagnostikā un ārstēšanas precizēšanā.
2. Būtu nepieciešama “endokardīta komandas” izveide Latvijā infekciozā endokardīta diagnostikā, ārstēšanā un ilgtermiņa novērošanā, lai uzlabotu ārstēšanas rezultātus un pacientu prognozi.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Starptautiski citējamas publikācijas:

1. **Meidrops, K.**, Zuravlova, A., Osipovs, J. D., Kalejs, M., Groma, V., Petrosina, E., Reinis, A., Strike, E., Dumpis, U., Erglis, A., & Stradins, P. (2021). Comparison of outcome between blood culture positive and negative infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 16(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01532-9>
2. **Meidrops, K.**, Osipovs, J. D., Zuravlova, A., Groma, V., Kalejs, M., Petrosina, E., Leibuss, R., Strike, E., Dumpis, U., Erglis, A., & Stradins, P. (2022). Risk factors associated with mortality in the infective endocarditis patients requiring cardiac surgery: a study based on Latvian population. *The Journal of Cardiovascular Surgery*, 63(4), 507–513. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.22.12092-6>
3. **Meidrops, K.**, Burkhardt, F. J., Osipovs, J. D., Petrosina, E., Groma, V., & Stradins, P. (2022). Etiology, Risk Factors and Clinical Outcomes in Infective Endocarditis Patients Requiring Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/jcm11071957>
4. **Meidrops, K.**, Groma, V., Goldins, N. R., Apine, L., Skuja, S., Svirskis, S., Gudra, D., Fridmanis, D., Stradins, P. (2024). Understanding *Bartonella*-Associated Infective Endocarditis: Examining Heart Valve and Vegetation Appearance and the Role of Neutrophilic Leukocytes. *Cells*, 13, 43. <https://doi.org/10.3390/cells13010043>
5. Goldins, N. R., **Meidrops, K.**, Apine, L., Petrosina, E., Stradins, P., Groma, V. (2023). Neutrophilic leukocytes and neutrophil extracellular traps in the native aortic valve endocarditis. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*. 77, 1, 41–48. <https://doi.org/10.2478/prolas-2023-0005>
6. Brida, M., Balint, H. O., Bence, A., Panfile, E., Prokšelj, K., Kačar, P., Lebid, I. H., Šimkova, I., Bobocka, K., **Meidrops, K.**, Strengė, A., Perčėn, L., Kapleriene, L., Gumbiene, L., Tomkiewicz-Pajak, L., Komar, M., Roos-Hesselink, J. W., Gatzoulis, M. A., Diller, G. P. (2023). Infective endocarditis in adults with congenital heart disease: Contemporary management and related outcomes in Central and South-Eastern European region. *International Journal of Cardiology*. ISSN 0167-5273. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.012>

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar mutisku referātu:

1. **Meidrops, K.** (2021). Incidence of blood culture negative infective endocarditis in patients undergoing cardiac surgery. RSU Research Week 2021, Knowledge for Use in Practice. 24.–26.03.2021.

2. **Meidrops, K.** (2021). Infective endocarditis: should we revise Duke criteria? RSU Research Week 2021, Knowledge for Use in Practice. 24.–26.03.2021.
3. **Meidrops, K.** (2022). Infective endocarditis – a disease with many faces. Interventional Cardiology and Cardiac Surgery meeting Baltic Summer 2022. 17.06.2022.
4. **Meidrops, K.** (2023). Causative microorganism association with outcome in cardiac surgery patients with infective endocarditis. RSU Research Week 2023, Knowledge for Use in Practice. 29.–31.03.2023.

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar stenda referātu:

1. Kalējs, M., Breics, I., **Meidrops, K.**, Leibuss, R., Klesmite, A., Strike, E., Stradins, P. (2021). A Delayed Staged Treatment Strategy in a Double-valve Septic Endocarditis Patient with Influenza, Severe ARDS and an Aortic Aneurism. The International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery meeting. 18.–20.06.2021.
2. **Meidrops, K.**, Goldiņš, N. R., Groma, V., Kalējs, M., Stradiņš, P. Assessment of neutrophil leukocyte infiltration in aortic valves in patients with infective endocarditis. RSU Research Week 2021, Knowledge for Use in Practice. 24.–26.03.2021.

Uzstāšanās vietējas nozīmes zinātniskā konferencē:

1. **Meidrops, K.** (2020). Infekciозs endokardīts. Klīniskais gadījums, patoģenēze un 5 gadu ķirurģiskās ārstēšanas pieredze Latvijā. Latvijas Hipertensijas un aterosklerozes biedrība. 12.08.2020.
2. **Meidrops, K.** (2021). Vai infekciозs endokardīts ir sirds slimība. Latvijas Ārstu biedrības Pasaules sirds veselības diena. 25.09.2021.
3. **Meidrops, K.** (2022). Infekciозs endokardīts – kāpēc ar to saslimst un kā ārstēt? Latvijas Kardioloģijas biedrības sēde. 07.04.2022.

Literatūras un avotu saraksts

1. Abramczuk, E., Stepińska, J., & Hryniewiczcki, T. (2015). Twenty-Year Experience in the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *PloS One*, *10*(7), e0134021–e0134021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134021>
2. Alagna, L., Park, L. P., Nicholson, B. P., Keiger, A. J., Strahilevitz, J., Morris, A., Wray, D., Gordon, D., Delahaye, F., Edathodu, J., Miró, J. M., Fernández-Hidalgo, N., Nacinovich, F. M., Shahid, R., Woods, C. W., Joyce, M. J., Sexton, D. J., & Chu, V. H. (2014). Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *20*(6), 566–575. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12395>
3. Allen, C. J., Klein, J. L., & Prendergast, B. D. (2020). Streptococcal Infective Endocarditis. *Circulation*, *142*(8), 731–733. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049055>
4. AlRawahi, A. N., AlHinai, F. A., Doig, C. J., Ball, C. G., Dixon, E., Xiao, Z., & Kirkpatrick, A. W. (2019). The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Critical Care (London, England)*, *23*(1), 390. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2669-1>
5. Andrews, R. K., Arthur, J. F., & Gardiner, E. E. (2014). Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection. *Thrombosis and Haemostasis*, *112*(4), 659–665. <https://doi.org/10.1160/TH14-05-0455>
6. Badiee, P., Amirghofran, A. A., Ghazi Nour, M., Shafa, M., & Nemati, M. H. (2014). Incidence and outcome of documented fungal endocarditis. *International Cardiovascular Research Journal*, *8*(4), 152–155.
7. Benito, N., Miró, J. M., de Lazzari, E., Cabell, C. H., del Río, A., Altclas, J., Commerford, P., Delahaye, F., Dragulescu, S., Giamarellou, H., Habib, G., Kamarulzaman, A., Kumar, A. S., Nacinovich, F. M., Suter, F., Tribouilloy, C., Venugopal, K., Moreno, A., & Fowler, V. G. J. (2009). Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Annals of Internal Medicine*, *150*(9), 586–594. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00004>
8. Blanchard, V., Pagis, B., Richaud, R., Moronval, F., Lutinier, R., Gallais, K., Le Goanvic, C., Fontan, A., Girardot, S., Ah-Kang, F., Atger, O., Iung, B., & Lavie-Badie, Y. (2020). Infective endocarditis in French Polynesia: Epidemiology, treatments and outcomes. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *113*(4), 252–262. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.12.007>
9. Braï, M. A., Hannachi, N., El Gueddari, N., Baudoin, J.-P., Dahmani, A., Lepidi, H., Habib, G., & Camoin-Jau, L. (2023). The Role of Platelets in Infective Endocarditis.

In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 8).
<https://doi.org/10.3390/ijms24087540>

10. Breikopf, C., Hammel, D., Scheld, H. H., Peters, G., & Becker, K. (2005). Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation*, *111*(11), 1415–1421.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158481.07569.8D>
11. Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., Weinrauch, Y., & Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, N.Y.)*, *303*(5663), 1532–1535.
<https://doi.org/10.1126/science.1092385>
12. Brouqui, P., & Raoult, D. (2001). Endocarditis Due to Rare and Fastidious Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, *14*(1), 177 LP – 207.
<https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.177-207.2001>
13. Brouqui, Philippe, & Raoult, D. (2006). New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, *47*(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00054.x>
14. Burger, P. C., & Wagner, D. D. (2003). Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood*, *101*(7), 2661–2666. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2209>
15. Cabezón, G., López, J., Vilacosta, I., Sáez, C., García-Granja, P. E., Olmos, C., Jerónimo, A., Gutiérrez, Á., Pulido, P., de Miguel, M., Gómez, I., & San Román, J. A. (2021). Reassessment of vegetation size as a sole indication for surgery in left-sided infective endocarditis. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.12.013>
16. Cahill, T. J., & Prendergast, B. D. (2016). Infective endocarditis. *Lancet (London, England)*, *387*(10021), 882–893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
17. Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., & Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, *13*(7), 581–583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>
18. Carestia, A., Kaufman, T., & Schattner, M. (2016). Platelets: New Bricks in the Building of Neutrophil Extracellular Traps. *Frontiers in Immunology*, *7*, 271.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00271>
19. Chavakis, T., Preissner, K. T., & Herrmann, M. (2007). The anti-inflammatory activities of *Staphylococcus aureus*. *Trends in Immunology*, *28*(9), 408–418.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.it.2007.07.002>
20. Contrepois, A. (1995). Notes on the early history of infective endocarditis and the development of an experimental model. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *20*(2), 461–466.
<https://doi.org/10.1093/clinids/20.2.461>

21. Cooper, H. A., Thompson, E. C., Laureno, R., Fuisz, A., Mark, A. S., Lin, M., & Goldstein, S. A. (2009). Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*, *120*(7), 585–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834432>
22. Cresti, A., Chiavarelli, M., Scalese, M., Nencioni, C., Valentini, S., Guerrini, F., D’Aiello, I., Picchi, A., De Sensi, F., & Habib, G. (2017). Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, *7*(1), 27–35. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.08.09>
23. Damlin, A., Westling, K., Maret, E., Stålsby Lundborg, C., Caidahl, K., & Eriksson, M. J. (2019). Associations between echocardiographic manifestations and bacterial species in patients with infective endocarditis: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1052. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4682-z>
24. De Bont, C., & Pruijn, G. J. M. (2023). Citrulline is not a major determinant of autoantibody reactivity to neutrophil extracellular traps. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *378*(1890), 20220249. <https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0249>
25. Delahaye, F., Célard, M., Roth, O., & de Gevigney, G. (2004). Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart (British Cardiac Society)*, *90*(6), 618–620. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.029967>
26. Delgado-Rizo, V., Martínez-Guzmán, M. A., Iñiguez-Gutierrez, L., García-Orozco, A., Alvarado-Navarro, A., & Fafutis-Morris, M. (2017). Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Frontiers in Immunology*, *8*, 81. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00081>
27. Delgado, V., Ajmone Marsan, N., de Waha, S., Bonaros, N., Brida, M., Burri, H., Caselli, S., Doenst, T., Ederhy, S., Erba, P. A., Foldager, D., Fosbøl, E. L., Kovac, J., Mestres, C. A., Miller, O. I., Miro, J. M., Pazdernik, M., Pizzi, M. N., Quintana, E., ... E S C Scientific Document Group. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*, *44*(39), 3948–4042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
28. Durack, D. T., Beeson, P. B., & Petersdorf, R. G. (1973). Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *British Journal of Experimental Pathology*, *54*(2), 142–151.
29. Durack, D. T., Lukes, A. S., & Bright, D. K. (1994). New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *The American Journal of Medicine*, *96*(3), 200–209. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90143-0)

30. Ehrlich, G. D., Ahmed, A., Earl, J., Hiller, N. L., Costerton, J. W., Stoodley, P., Post, J. C., DeMeo, P., & Hu, F. Z. (2010). The distributed genome hypothesis as a rubric for understanding evolution in situ during chronic bacterial biofilm infectious processes. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 59(3), 269–279. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00704.x>
31. El-Shami, K., Griffiths, E., & Streiff, M. (2007). Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Oncologist*, 12(5), 518–523. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-518>
32. Escrihuela-Vidal, F., López-Cortés, L. E., Escolà-Vergé, L., De Alarcón González, A., Cuervo, G., Sánchez-Porto, A., Fernández-Hidalgo, N., Luque, R., Montejo, M., Miró, J. M., Goenaga, M. Á., Muñoz, P., Valerio, M., Ripa, M., Sousa-Regueiro, D., Gurguí, M., Fariñas-Alvarez, M. C., Mateu, L., García Vázquez, E., ... Carratalà, J. (2021). Clinical Features and Outcomes of Streptococcus anginosus Group Infective Endocarditis: A Multicenter Matched Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(6), ofab163. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab163>
33. Etulain, J., Martinod, K., Wong, S. L., Cifuni, S. M., Schattner, M., & Wagner, D. D. (2015). P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood*, 126(2), 242–246. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-624023>
34. Farbod, F., Kanaan, H., & Farbod, J. (2009). Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association published April 2007. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(6), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.03.717>
35. Fernandes, E., Olive, C., Inamo, J., Roques, F., Cabié, A., & Hochedez, P. (2017). Infective Endocarditis in French West Indies: A 13-Year Observational Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(1), 77–83. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0514>
36. Fernández-Hidalgo, N., Almirante, B., Tornos, P., Pigrau, C., Sambola, A., Igual, A., & Pahissa, A. (2008). Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47(10), 1287–1297. <https://doi.org/10.1086/592576>
37. Fernández Guerrero, M. L., González López, J. J., Goyenechea, A., Fraile, J., & de Górgolas, M. (2009). Endocarditis caused by Staphylococcus aureus: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine*, 88(1), 1–22. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318194da65>
38. Flurin, L., Wolf, M. J., Fisher, C. R., Cano Cevallos, E. J., Vaillant, J. J., Pritt, B. S., DeSimone, D. C., & Patel, R. (2022). Pathogen Detection in Infective Endocarditis Using Targeted Metagenomics on Whole Blood and Plasma: a Prospective Pilot Study. *Journal of Clinical Microbiology*, 60(9), e0062122. <https://doi.org/10.1128/jcm.00621-22>

39. Forestier, E., Fraisse, T., Roubaud-Baudron, C., Selton-Suty, C., & Pagani, L. (2016). Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 1199–1206. <https://doi.org/10.2147/CIA.S101902>
40. Fournier, P.-E., Gouriet, F., Casalta, J.-P., Lepidi, H., Chaudet, H., Thuny, F., Collart, F., Habib, G., & Raoult, D. (2017). Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine*, *96*(47), e8392–e8392. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008392>
41. Fournier, P.-E., Thuny, F., Richet, H., Lepidi, H., Casalta, J.-P., Arzouni, J.-P., Maurin, M., Célard, M., Mainardi, J.-L., Caus, T., Collart, F., Habib, G., & Raoult, D. (2010). Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *51*(2), 131–140. <https://doi.org/10.1086/653675>
42. Fowler, V.G., Durack, D.T., Selton-Suty, C., Athan, E., Bayer, A.S., Chamis, A.L. et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis* 2023; *77*:518-526.
43. Fowler, V. G., Miro, J. M., Hoen, B., Cabell, C. H., Abrutyn, E., Rubinstein, E., Corey, G. R., Spelman, D., Bradley, S. F., Barsic, B., Pappas, P. A., Anstrom, K. J., Wray, D., Fortes, C. Q., Anguera, I., Athan, E., Jones, P., van der Meer, J. T. M., Elliott, T. S. J., ... ICE Investigators, for the. (2005). Staphylococcus aureus Endocarditis A Consequence of Medical Progress. *JAMA*, *293*(24), 3012–3021. <https://doi.org/10.1001/jama.293.24.3012>
44. Freedman, L. R., Arnold, S., & Valone, J. (1974). Experimental endocarditis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *236*(0), 456–465. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb41510.x>
45. Garcia, R. A., Guragai, N., Vasudev, R., Randhawa, P., & Habib, M. G. (2021). Rare Association of Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis, Myocardial Infarction, and Acute Limb Ischemia Secondary to Rheumatoid Arthritis: Comprehensive Case Series With Literature Review. In *Cureus* (Vol. 13, Issue 2, p. e13319). <https://doi.org/10.7759/cureus.13319>
46. Garvey, W. (1996). Silver Impregnation Techniques to Identify Spirochetes and Other Bacteria. *Journal of Histotechnology*, *19*(3), 203–209. <https://doi.org/10.1179/his.1996.19.3.203>
47. Gauduchon, V., Chalabreysse, L., Etienne, J., Célard, M., Benito, Y., Lepidi, H., Thivolet-Béjui, F., & Vandenesch, F. (2003). Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue. *Journal of Clinical Microbiology*, *41*(2), 763–766. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.763-766.2003>

48. Godfrey, R., Curtis, S., Schilling, W. H., & James, P. R. (2020). Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clinical Medicine (London, England)*, *20*(4), 412–416. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0342>
49. Goldenberger, D., Künzli, A., Vogt, P., Zbinden, R., & Altwegg, M. (1997). Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, *35*(11), 2733–2739. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.11.2733-2739.1997>
50. González Quintela, A., Candela, M. J., Vidal, C., Román, J., & Aramburo, P. (1991). Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiologica*, *46*(1), 1–9.
51. Gregoriano, C., Heilmann, E., Molitor, A., & Schuetz, P. (2020). Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *Journal of Thoracic Disease*, *12*(Suppl 1), S5–S15. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.11.63>
52. Habib, G. (2019). How do we reduce embolic risk and mortality in infective endocarditis? Measure the size of the vegetation and operate early in patients with large vegetations. *European Heart Journal*, *40*(27), 2252–2254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz354>
53. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorni, M. G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Iung, B., Miro, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Tornos Mas, P., Vilacosta, I., & Zamorano, J. L. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European As. *European Heart Journal*, *36*(44), 3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
54. Haddad, S. F., DeSimone, D. C., Chesdachai, S., Gerberi, D. J., & Baddour, L. M. (2022). Utility of Metagenomic Next-Generation Sequencing in Infective Endocarditis: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121798>
55. Han, S. M., Sorabella, R. A., Vasan, S., Grbic, M., Lambert, D., Prasad, R., Wang, C., Kurlansky, P., Borger, M. A., Gordon, R., & George, I. (2017). Influence of *Staphylococcus aureus* on Outcomes after Valvular Surgery for Infective Endocarditis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, *12*(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0623-3>
56. Hannachi, N., Lepidi, H., Fontanini, A., Takakura, T., Bou-Khalil, J., Gouriet, F., Habib, G., Raoult, D., Camoin-Jau, L., & Baudoin, J.-P. (2020). A Novel Approach for Detecting Unique Variations among Infectious Bacterial Species in Endocarditic Cardiac Valve Vegetation. *Cells*, *9*(8). <https://doi.org/10.3390/cells9081899>
57. Heiro, M., Helenius, H., Hurme, S., Savunen, T., Engblom, E., Nikoskelainen, J., & Kotilainen, P. (2007). Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in

- adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980–2004. *BMC Infectious Diseases*, 7, 78. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-78>
58. Hoen, B., Alla, F., Selton-Suty, C., Béguinot, I., Bouvet, A., Briançon, S., Casalta, J.-P., Danchin, N., Delahaye, F., Etienne, J., Le Moing, V., Leport, C., Mainardi, J.-L., Ruimy, R., & Vandenesch, F. (2002). Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*, 288(1), 75–81. <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.75>
 59. Holland, T. L., Baddour, L. M., Bayer, A. S., Hoen, B., Miro, J. M., & Fowler, V. G. J. (2016). Infective endocarditis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 16059. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.59>
 60. Huang, J., Hong, W., Wan, M., & Zheng, L. (2022). Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm*, 3(3), e162. <https://doi.org/10.1002/mco2.162>
 61. Huang, S. U.-S., & O’Sullivan, K. M. (2022). The Expanding Role of Extracellular Traps in Inflammation and Autoimmunity: The New Players in Casting Dark Webs. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23073793>
 62. Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2007). 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(9), 2761–2764. <https://doi.org/10.1128/JCM.01228-07>
 63. Jukic, A., Bakiri, L., Wagner, E. F., Tilg, H., & Adolph, T. E. (2021). Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, 70(10), 1978–1988. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324855>
 64. Jung, C.-J., Yeh, C.-Y., Hsu, R.-B., Lee, C.-M., Shun, C.-T., & Chia, J.-S. (2015). Endocarditis Pathogen Promotes Vegetation Formation by Inducing Intravascular Neutrophil Extracellular Traps Through Activated Platelets. *Circulation*, 131(6), 571–581. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432>
 65. Kao, P. H.-N., Ch’ng, J.-H., Chong, K. K. L., Stocks, C. J., Wong, S. L., & Kline, K. A. (2023). *Enterococcus faecalis* suppresses *Staphylococcus aureus*-induced NETosis and promotes bacterial survival in polymicrobial infections. *FEMS Microbes*, 4, xtad019. <https://doi.org/10.1093/femsmc/xtad019>
 66. Kaplan, M. J., & Radic, M. (2012). Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 189(6), 2689–2695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
 67. Keller, K., von Bardeleben, R. S., Ostad, M. A., Hobohm, L., Munzel, T., Konstantinides, S., & Lankeit, M. (2017). Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *The American Journal of Cardiology*, 119(2), 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.09.035>
 68. Keshari, R. S., Jyoti, A., Kumar, S., Dubey, M., Verma, A., Srinag, B. S., Krishnamurthy, H., Barthwal, M. K., & Dikshit, M. (2012). Neutrophil extracellular

- traps contain mitochondrial as well as nuclear DNA and exhibit inflammatory potential. *Cytometry. Part A : The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, *81*(3), 238–247. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.21178>
69. Kim, J. H., Lee, H. J., Ku, N. S., Lee, S. H., Lee, S., Choi, J. Y., & Yeom, J.-S. (2021). Infective endocarditis at a tertiary care hospital in South Korea. *Heart (British Cardiac Society)*, *107*(2), 135–141. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317265>
 70. Kim, S.-J., & Jenne, C. N. (2016). Role of platelets in neutrophil extracellular trap (NET) production and tissue injury. *Seminars in Immunology*, *28*(6), 546–554. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.013>
 71. Kong, W. K. F., Salsano, A., Giacobbe, D. R., Popescu, B. A., Laroche, C., Duval, X., Schueler, R., Moreo, A., Colonna, P., Piper, C., Calvo-Iglesias, F., Badano, L. P., Srdanovic, I., Boutoille, D., Huttin, O., Stöhr, E., Timóteo, A. T., Vaskelyte, J. J., Sadeghpour, A., ... Lancellotti, P. (2022). Outcomes of culture-negative vs. culture-positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *European Heart Journal*, *43*(29), 2770–2780. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac307>
 72. Kuo, Y.-M., Lin, Y.-C., Lee, M.-J., Chen, J.-W., Hsu, C.-C., Huang, T.-Y., Chen, J.-H., Tzeng, S.-J., Chiu, Y.-L., Wang, S.-R., Chia, J.-S., Hsieh, S.-C., & Jung, C.-J. (2022). Biomarker of neutrophil extracellular traps is associated with deep-seated infections and predicts mortality and cardiovascular morbidity in commensal streptococcal bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, *55*(5), 860–869. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.04.009>
 73. Kupferwasser, L. I., & Bayer, A. S. (2001). [Culture-negative endocarditis: etiology, diagnosis, management and therapy]. *Herz*, *26*(6), 398–408. <https://doi.org/10.1007/s00059-001-2314-y>
 74. Lam, F. W., & Rumbaut, R. E. (2015). Platelets mediate acetaminophen hepatotoxicity. *Blood*, *126*(15), 1738–1739. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-659516>
 75. Lamas, C. C., Fournier, P.-E., Zappa, M., Brandão, T. J. D., Januário-da-Silva, C. A., Correia, M. G., Barbosa, G. I. F., Golebiovski, W. F., Weksler, C., Lepidi, H., & Raoult, D. (2016). Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*, *44*(4), 459–466. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0863-x>
 76. LeGuyader, A., Watanabe, R., Berbé, J., Boumediene, A., Cogné, M., & Laskar, M. (2006). Platelet activation after aortic prosthetic valve surgery☆. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, *5*(1), 60–64. <https://doi.org/10.1510/icvts.2005.115733>
 77. Lenz, C. J., Mankad, R., Klarich, K., Kurmann, R., & McBane, R. D. (2020). Antiphospholipid syndrome and the relationship between laboratory assay positivity and prevalence of non-bacterial thrombotic endocarditis: A retrospective cohort

- study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(6), 1408–1414. <https://doi.org/10.1111/jth.14798>
78. Lepeschkin, E. (1952). On the relation between the site of valvular involvement in endocarditis and the blood pressure resting on the valve. *The American Journal of the Medical Sciences*, 224(3), 318–319. <https://doi.org/10.1097/00000441-195209000-00011>
 79. Lerman, I., & Hammes, S. R. (2018). Neutrophil elastase in the tumor microenvironment. *Steroids*, 133, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.11.006>
 80. Li, J. S., Sexton, D. J., Mick, N., Nettles, R., Fowler Jr., V. G., Ryan, T., Bashore, T., & Corey, G. R. (2000). Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 30(4), 633–638. <https://doi.org/10.1086/313753>
 81. Liesenborghs, L., Meyers, S., Lox, M., Criel, M., Claes, J., Peetermans, M., Trensou, S., Vande Velde, G., Vanden Berghe, P., Baatsen, P., Missiakas, D., Schneewind, O., Peetermans, W. E., Hoylaerts, M. F., Vanassche, T., & Verhamme, P. (2019). Staphylococcus aureus endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves. *European Heart Journal*, 40(39), 3248–3259. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz175>
 82. Liesenborghs, L., Meyers, S., Vanassche, T., & Verhamme, P. (2020). Coagulation: At the heart of infective endocarditis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(5), 995–1008. <https://doi.org/10.1111/jth.14736>
 83. Lomas, J. M., Martínez-Marcos, F. J., Plata, A., Ivanova, R., Gálvez, J., Ruiz, J., Reguera, J. M., Noureddine, M., de la Torre, J., & de Alarcón, A. (2010). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(11), 1683–1690. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03043.x>
 84. Manley, H. R., Keightley, M. C., & Lieschke, G. J. (2018). The Neutrophil Nucleus: An Important Influence on Neutrophil Migration and Function. *Frontiers in Immunology*, 9, 2867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02867>
 85. Mardis, E. R. (2008). Next-generation DNA sequencing methods. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9, 387–402. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164359>
 86. Martin, D. R., Witten, J. C., Tan, C. D., Rodriguez, E. R., Blackstone, E. H., Pettersson, G. B., Seifert, D. E., Willard, B. B., & Apte, S. S. (2020). Proteomics identifies a convergent innate response to infective endocarditis and extensive proteolysis in vegetation components. *JCI Insight*, 5(14). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135317>
 87. Millar, B., Moore, J., Mallon, P., Xu, J., Crowe, M., Mcclurg, R., Raoult, D., Earle, J., Hone, R., & Murphy, P. (2001). Molecular diagnosis of infective endocarditis – a

new Duke's criterion. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 33(9), 673–680. <https://doi.org/10.1080/00365540110026764>

88. Mohanan, S., Gopalan Nair, R., Vellani, H., C G, S., George, B., & M N, K. (2018). Baseline C-reactive protein levels and prognosis in patients with infective endocarditis: A prospective cohort study. *Indian Heart Journal*, 70, S43–S49. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.05.001>
89. Murdoch, D. R., Corey, G. R., Hoen, B., Miró, J. M., Fowler Jr, V. G., Bayer, A. S., Karchmer, A. W., Olaison, L., Pappas, P. A., Moreillon, P., Chambers, S. T., Chu, V. H., Falcó, V., Holland, D. J., Jones, P., Klein, J. L., Raymond, N. J., Read, K. M., Tripodi, M. F., ... Investigators, I. C. on E.-P. C. S. (ICE-P. (2009). Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 463–473. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603>
90. Muthiah, A., Beitnes, J. O., & Skulstad, H. (2020). Patients with infective endocarditis referred to Division of Cardiovascular and Pulmonary Diseases at Oslo University Hospital between 2014 and 2017. *Scandinavian Cardiovascular Journal : SCJ*, 54(4), 258–264. <https://doi.org/10.1080/14017431.2020.1734232>
91. Narasaraju, T., Yang, E., Samy, R. P., Ng, H. H., Poh, W. P., Liew, A.-A., Phoon, M. C., van Rooijen, N., & Chow, V. T. (2011). Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *The American Journal of Pathology*, 179(1), 199–210. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.013>
92. Neeser, O., Branche, A., Mueller, B., & Schuetz, P. (2019). How to: implement procalcitonin testing in my practice. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(10), 1226–1230. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.028>
93. Neubert, E., Meyer, D., Rocca, F., Günay, G., Kwaczala-Tessmann, A., Grandke, J., Senger-Sander, S., Geisler, C., Egner, A., Schön, M. P., Erpenbeck, L., & Kruss, S. (2018). Chromatin swelling drives neutrophil extracellular trap release. *Nature Communications*, 9(1), 3767. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06263-5>
94. Noshak, M. A., Rezaee, M. A., Hasani, A., & Mirzaii, M. (2020). The Role of the Coagulase-negative Staphylococci (CoNS) in Infective Endocarditis; A Narrative Review from 2000 to 2020. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(12), 1140–1153. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200423110359>
95. Noubiap, J. J., Nkeck, J. R., Kwondom, B. S., & Nyaga, U. F. (2022). Epidemiology of infective endocarditis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 10(1), e77–e86. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00400-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00400-9)

96. Okaro, U., Addisu, A., Casanas, B., & Anderson, B. (2017). Bartonella Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 709–746. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-17>
97. Olmos, C., Vilacosta, I., Fernández, C., Sarriá, C., López, J., Del Trigo, M., Ferrera, C., Vivas, D., Maroto, L., Hernández, M., Rodríguez, E., & San Román, J. A. (2014). Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *The American Journal of Cardiology*, 114(2), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.036>
98. Onouchi, T., Shiogama, K., Mizutani, Y., Takaki, T., & Tsutsumi, Y. (2016). Visualization of Neutrophil Extracellular Traps and Fibrin Meshwork in Human Fibrinopurulent Inflammatory Lesions: III. Correlative Light and Electron Microscopic Study. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 49(5), 141–147. <https://doi.org/10.1267/ahc.16028>
99. Osler, W. (1885). The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *British Medical Journal*, 1(1262), 467–470. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.1262.467>
100. Pant, S., Patel, N. J., Deshmukh, A., Golwala, H., Patel, N., Badheka, A., Hirsch, G. A., & Mehta, J. L. (2015). Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(19), 2070–2076. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.518>
101. Papayannopoulos, V., Metzler, K. D., Hakkim, A., & Zychlinsky, A. (2010). Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *The Journal of Cell Biology*, 191(3), 677–691. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006052>
102. Patel, S., Richert, M. E., White, R., Lambing, T., & Saleeb, P. (2019). A Case of Bartonella Quintana Culture-Negative Endocarditis. *The American Journal of Case Reports*, 20, 602–606. <https://doi.org/10.12659/AJCR.915215>
103. Pettersson, G. B., & Hussain, S. T. (2019). Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 8(6), 630–644. <https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.05>
104. Phua, J., Ngerng, W. J., See, K. C., Tay, C. K., Kiong, T., Lim, H. F., Chew, M. Y., Yip, H. S., Tan, A., Khalizah, H. J., Capistrano, R., Lee, K. H., & Mukhopadhyay, A. (2013). Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Critical Care*, 17(5), R202. <https://doi.org/10.1186/cc12896>
105. Pilszczek, F. H., Salina, D., Poon, K. K. H., Fahey, C., Yipp, B. G., Sibley, C. D., Robbins, S. M., Green, F. H. Y., Surette, M. G., Sugai, M., Bowden, M. G., Hussain, M., Zhang, K., & Kubes, P. (2010). A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 185(12), 7413–7425. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000675>

106. Que, Y.-A., & Moreillon, P. (2011). Infective endocarditis. *Nature Reviews. Cardiology*, 8(6), 322–336. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.43>
107. Rabinovich, S., Evans, J., Smith, I. M., & January, L. E. (1965). A long-term view of bacterial endocarditis. 337 Cases 1924 to 1963. *Annals of Internal Medicine*, 63, 185–198. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-63-2-185>
108. Raoult, D., Fournier, P.-E., Vandenesch, F., Mainardi, J.-L., Eykyn, S. J., Nash, J., James, E., Benoit-Lemercier, C., & Marrie, T. J. (2003). Outcome and Treatment of Bartonella Endocarditis. *Archives of Internal Medicine*, 163(2), 226–230. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.2.226>
109. Raybould, J. E., Raybould, A. L., Morales, M. K., Zaheer, M., Lipkowitz, M. S., Timpone, J. G., & Kumar, P. N. (2016). Bartonella Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis: A Case Report and Review of the Literature. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 24(5). https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2016/09000/Bartonella_Endocarditis_and_Pauci_Immune.3.aspx
110. Rodríguez-García, R., Rodríguez-Esteban, M. Á., Fernández-Suárez, J., Morilla, A., García-Carús, E., Telenti, M., Morales, C., Albaiceta, G. M., & Fernández, J. (2021). Evaluation of 16S rDNA Heart Tissue PCR as a Complement to Blood Cultures for the Routine Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081372>
111. Rohn, V., Laca, B., Horn, M., Vlk, L., Antonova, P., & Mosna, F. (2020). Surgery in drug use-associated infective endocarditis: long-term survival is negatively affected by recurrence. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 30(4), 528–534. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz302>
112. Rosen, P., & Armstrong, D. (1973). Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *The American Journal of Medicine*, 54(1), 23–29. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(73\)90079-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(73)90079-x)
113. Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(12), 5463–5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
114. Santibáñez, P., García-García, C., Portillo, A., Santibáñez, S., García-Álvarez, L., de Toro, M., & Oteo, J. A. (2021). What Does 16S rRNA Gene-Targeted Next Generation Sequencing Contribute to the Study of Infective Endocarditis in Heart-Valve Tissue? *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/pathogens11010034>
115. Scheggi, V., Merilli, I., Marcucci, R., Del Pace, S., Olivotto, I., Zoppetti, N., Ceschia, N., Andrei, V., Alterini, B., Stefano, P. L., & Marchionni, N. (2021). Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical centre. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01853-6>

116. Selton-Suty, C., Célard, M., Le Moing, V., Doco-Lecompte, T., Chirouze, C., Jung, B., Strady, C., Revest, M., Vandenesch, F., Bouvet, A., Delahaye, F., Alla, F., Duval, X., & Hoen, B. (2012). Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *54*(9), 1230–1239. <https://doi.org/10.1093/cid/cis199>
117. Selton-Suty, C., Goehring, F., Venner, C., Thivilier, C., Huttin, O., & Hoen, B. (2019). [Complications and prognosis of infective endocarditis]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, *48*(5), 532–538. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.04.002>
118. Shaw, S. K., Ma, S., Kim, M. B., Rao, R. M., Hartman, C. U., Froio, R. M., Yang, L., Jones, T., Liu, Y., Nusrat, A., Parkos, C. A., & Lusciuskas, F. W. (2004). Coordinated Redistribution of Leukocyte LFA-1 and Endothelial Cell ICAM-1 Accompany Neutrophil Transmigration . *Journal of Experimental Medicine*, *200*(12), 1571–1580. <https://doi.org/10.1084/jem.20040965>
119. Shendure, J., & Ji, H. (2008). Next-generation DNA sequencing. *Nature Biotechnology*, *26*(10), 1135–1145. <https://doi.org/10.1038/nbt1486>
120. Shrestha, N. K., Ledtke, C. S., Wang, H., Fraser, T. G., Rehm, S. J., Hussain, S. T., Petterson, G. B., Blackstone, E. H., & Gordon, S. M. (2015). Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, *99*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.07.028>
121. Siciliano, R. F., Gualandro, D. M., Bittencourt, M. S., Paixão, M., Marcondes-Braga, F., Soeiro, A. de M., Strunz, C., Pacanaro, A. P., Puelacher, C., Tarasoutchi, F., Di Somma, S., Caramelli, B., de Oliveira Junior, M. T., Mansur, A. J., Mueller, C., Barretto, A. C. P., & Strabelli, T. M. V. (2020). Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis. *International Journal of Infectious Diseases*, *96*, 25–30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.009>
122. Siraki, A. G. (2021). The many roles of myeloperoxidase: From inflammation and immunity to biomarkers, drug metabolism and drug discovery. *Redox Biology*, *46*, 102109. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102109>
123. Slipczuk, L., Codolosa, J. N., Davila, C. D., Romero-Corral, A., Yun, J., Pressman, G. S., & Figueredo, V. M. (2013). Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PloS One*, *8*(12), e82665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082665>
124. Snygg-Martin, U., Gustafsson, L., Rosengren, L., Alsiö, A., Ackerholm, P., Andersson, R., & Olaison, L. (2008). Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *47*(1), 23–30. <https://doi.org/10.1086/588663>

125. Thayer, W. S. (1926). *Studies on bacterial (infective) endocarditis*. Johns Hopkins Press.
126. Thiene, G., & Basso, C. (2006). Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 15(5), 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.05.009>
127. Thornhill, M. H., Jones, S., Prendergast, B., Baddour, L. M., Chambers, J. B., Lockhart, P. B., & Dayer, M. J. (2018). Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *European Heart Journal*, 39(7), 586–595. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx655>
128. Thuny, F., Di Salvo, G., Belliard, O., Avierinos, J.-F., Pergola, V., Rosenberg, V., Casalta, J.-P., Gouvenet, J., Derumeaux, G., Iarussi, D., Ambrosi, P., Calabró, R., Riberi, A., Collart, F., Metras, D., Lepidi, H., Raoult, D., Harle, J.-R., Weiller, P.-J., ... Habib, G. (2005). Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*, 112(1), 69–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155>
129. Tleyjeh, I. M., Abdel-Latif, A., Rahbi, H., Scott, C. G., Bailey, K. R., Steckelberg, J. M., Wilson, W. R., & Baddour, L. M. (2007). A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*, 132(3), 1025–1035. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2048>
130. Toyoda, N., Chikwe, J., Itagaki, S., Gelijns, A. C., Adams, D. H., & Egorova, N. N. (2017). Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998–2013. *JAMA*, 317(16), 1652–1660. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4287>
131. Trifunovic, D., Vujisic-Tesic, B., Obrenovic-Kircanski, B., Ivanovic, B., Kalimanovska-Ostric, D., Petrovic, M., Boricic-Kostic, M., Matic, S., Stevanovic, G., Marinkovic, J., Petrovic, O., Draganic, G., Tomic-Dragovic, M., Putnik, S., Markovic, D., Tutus, V., Jovanovic, I., Markovic, M., Petrovic, I. M., ... Stepanovic, J. (2018). The relationship between causative microorganisms and cardiac lesions caused by infective endocarditis: New perspectives from the contemporary cohort of patients. *Journal of Cardiology*, 71(3), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.08.010>
132. Vorobjeva, N. V., & Chernyak, B. V. (2020). NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry. Biokhimiia*, 85(10), 1178–1190. <https://doi.org/10.1134/S0006297920100065>
133. Wang, A., Gaca, J. G., & Chu, V. H. (2018). Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*, 320(1), 72–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7596>
134. Wang, W., Chen, O., Liu, W., Gan, L., Li, X., Ma, Q., Hu, X., & Jian, X. (2022). *Coxiella burnetii* and *Bartonella* Endocarditis Diagnosed by Metagenomic Next-Generation Sequencing. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 23). <https://doi.org/10.3390/jcm11237150>

135. Werdan, K., Dietz, S., Löffler, B., Niemann, S., Bushnaq, H., Silber, R.-E., Peters, G., & Müller-Werdan, U. (2014). Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nature Reviews Cardiology*, *11*(1), 35–50. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.174>
136. White, T. M. (1982). Haemostasis and Thrombosis. *JAMA*, *247*(17), 2423.
137. Wu, Z., Chen, Y., Xiao, T., Niu, T., Shi, Q., & Xiao, Y. (2020). Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infectious Diseases*, *20*(1), 428. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05153-w>
138. Xavier, D., François, D., François, A., Pierre, T., Jean-François, O., Vincent, L. M., Thanh, D.-L., Marie, C., Claire, P., Christophe, S., Catherine, C., Michelle, B., Emmanuelle, C., Bernard, I., Christine, S.-S., Bruno, H., & null, null. (2012). Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications. *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(22), 1968–1976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.029>
139. Ye, X. T., Buratto, E., Dimitriou, J., Yaftian, N., Wilson, A., Darby, J., & Newcomb, A. (2021). Right-Sided Infective Endocarditis: The Importance of Vegetation Size. *Heart, Lung & Circulation*, *30*(5), 741–750. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.927>
140. Yipp, B. G., & Kubes, P. (2013). NETosis: how vital is it? *Blood*, *122*(16), 2784–2794. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-457671>
141. Yuan, S.-M. (2016). Fungal Endocarditis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, *31*(3), 252–255. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20160026>
142. Zamorano, J., Sanz, J., Moreno, R., Almería, C., Rodrigo, J. L., Samedí, M., Herrera, D., Aubele, A., Mataix, L., Serra, V., & Sánchez-Harguindey, L. (2001). Comparison of outcome in patients with culture-negative versus culture-positive active infective endocarditis. *The American Journal of Cardiology*, *87*(12), 1423–1425. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01570-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01570-3)

Pateicības

Vēlos izteikt vislielāko pateicību maniem promocijas darba vadītājiem – profesoram **Pēterim Stradiņam** par veltīto laiku, atbalstu, motivāciju, pareizo virzienu norādīšanu, profesionālo un “dzīves skolu” un profesorei **Valērijai Gromai** par veltīto laiku, lielajām darbaspējām, motivāciju, atbalstu, patiesi ieinteresēto palīdzību pētniecības un publikāciju rakstīšanas procesā.

Pateicība šī promocijas darba zinātniskajam konsultantam docentam **Aigaram Reinim** par atsaucību un palīdzību dažādajos jautājumos.

Īpašs paldies par lielo iesaisti un ieguldīto darbu morfoloģijas daļas pētniecībā dr. **Nikam Ričardam Goldiņam**. Tāpat pateicība dr. **Arinai Žuravļovai**, dr. **Jānim Dāvim Osipovam**, dr. **Franziska Johanna Burkhardt** un dr. **Laumai Apinei** par palīdzību pētījumu datu apkopošanā.

Palīdzībā ar statistiku vislielākā pateicība **Evai Petrošīnai** un **Šimonam Svirskim**.

Paldies profesoram **Ugam Dumpim** par idejām, ierosinājumiem, skaidrojumiem, kuri ļoti palīdzējuši tapt šim darbam.

Pateicība Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra pētniekiem *Dr. biol.* **Dāvidam Frīdmanim** un *MSc. biol.* **Ditai Gudrajai** par palīdzību ar 16S rRNS NGS tehnoloģijas pētījumiem infekciozā endokardīta sakarā.

Darba veikšana nebūtu iespējama bez Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centra darbinieku – manu kolēģu un draugu – atbalsta un līdzdalības, kuri vistiešākajā veidā ir piedalījušies šīs ārkārtīgi komplicētās patoloģijas ārstēšanā.

Pateicos arī pacientiem, kuri ar savu dalību pētījumos ir veicinājuši šī promocijas darba tapšanu.

Darbs ir veltīts manai ģimenei, īpaši sievai **Litai Meidropai** un meitām **Karlīnai** un **Kristijai Annai**, un mammai **Ārijai Meidropai**, viņām esmu ārkārtīgi pateicīgs par sapratni, pacietību, atbalstu, palīdzību un līdzi jušanu.