

CAZURI CLINICE

**PARTICULARITĂȚI DE EVOLUȚIE ȘI MANAGEMENT ALE
ENDOCARDITEI INFECȚIOASE LA TINERI.
CAZ CLINIC**

¹Alexandra GREJDIERU - dr. șt. med.,
¹Romeo GRĂJDIERU - dr. șt. med.,
¹Livi GRIB - dr. hab. șt. med.,
¹Silvia FILIMON - dr. șt. med.,
¹Elena SAMOHVALOV - dr. șt. med.,
¹Lucia MAZUR-NICORICI - dr. hab. șt. med.,
²Irina CARDANIUC,
²Lucia GÎRBU.

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina Cardiologie, Departamentul Medicină Internă,

²IMSP SCM „Sfânta Treime”,

e-mail: al7jc@yahoo.com

Rezumat

Endocardita infecțioasă (EI) este o maladie microbiană a structurilor cardiovasculare care evoluează cu complicații severe și prezintă o mortalitate înaltă: 16-20% în EI comunitare și 24-50% pentru EI nosocomiale [Știrbul A., 2017; Dayer M., 2015]. Incidența anuală a EI este de 1,5-11,6 cazuri la 100000 populație, iar la copii și adulți tineri constituie 5-12 cazuri la 100000 persoane [Baltimore R., 2015]. Cei mai frecvenți factori de risc în dezvoltarea EI la tineri sunt: cardiopatiile congenitale, valvulopatiile dobândite și utilizarea drogurilor intravenos (UDIV). Conform datelor contemporane, UDIV sunt expuși riscului de a dezvolta EI în 5-20% [Wulcer A, 2016]. În acest articol prezentăm cazul clinic al pacientului Y., de 32 de ani cu EI activă, cu afectarea valvelor mitrală, aortică și tricuspidadă, cu hemoculturi negative, complicată cu efuzie pleurală, glomerulonefrită septică, embolii splenice și renale. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor DUKE și Jennifer S. Li, utilizând în dinamică EcoCG, hemoculturi, Ro-grafia cutiei toracice, TC organelor interne și teste de laborator, fapt ce a permis un management corect și administrarea tratamentului adecvat. Pe fondalul tratamentului antimicrobian, antifungic și antiplachetar starea pacientului s-a ameliorat, dar pentru eradicarea definitivă a infecției a necesitat tratament chirurgical.

Cuvinte-cheie: endocardita infecțioasă, tineri, vegetații, hemoculturi

Summary: Particularities of evolution and management of Infective Endocarditis in young people. Clinical case.

Infective endocarditis (IE) is a microbial disease of cardiovascular structures that develops with severe complications and has a high mortality rate: 16-20% in community IE and 24-50% for nosocomial IE [Știrbul A., 2017; Dayer M., 2015]. The annual incidence of IE is 1.5 - 11.6 cases per 100000 population, and in children and young adults it is 5-12 cases per 100000 persons [Baltimore R., 2015]. The most common risk factors for the development of IE in young people are: congenital heart disease, acquired valvulopathy and intravenous drug use (IVDU). According to the contemporary data, IVDUs are at risk of developing IE by 5-20% [Wulcer A, 2016]. In this article we present the case of patient Y., 32 years old with active Infective Endocarditis, with affected mitral, aortal and tricuspid valves, with negative hemocultures, complicated by pleural effusion, septic glomerulonephritis, splenic and renal emboli. The diagnosis was established according to DUKE and Jennifer S. Li criteria, using in EcoCG dynamics, hemocultures, chest radiography, internal organs CT and laboratory analysis, which allowed a correct management and administration of the appropriate treatment. Against the background of antimicrobial, antifungal and antiplatelet treatment, the patient's condition improved, but it required surgical treatment for the definitive eradication of the infection.

Key-words: Infective Endocarditis, young, vegetation, hemocultures.

Резюме: Особенности течения и менеджмент инфекционного эндокардита у молодых. Клинический случай.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) - это инфекционное заболевание сердечно-сосудистых структур, которое протекает с тяжелыми осложнениями и имеет высокий уровень смертности: 16-20% при комунитарном ЭИ и 24-50% при нозокомиальном ИЭ [Știrbul A., 2017; Dayer M., 2015]. Ежегодная заболеваемость ИЭ составляет 1,5-11,6 случая на 100 000 населения, а у детей и молодых людей – 5-12 случаев на 100 000 человек [Baltimore R., 2015]. Наиболее распространенными факторами риска развития ИЭ у молодых людей являются: врожденные и приобретенные пороки сердца, и внутривенное употребление наркотиков (ВВНС). Согласно данным литературы,

последнии подвержены риску развития ИЭ в 5-20% случаев [Wulcer A, 2016]. В этой статье мы представляем клинический случай пациента Y., 32 лет с активным инфекционным эндокардитом, с поражением митральных, аортальных и трёхстворчатых клапанов, с отрицательной гемокультурой, осложненный плевральным выпотом, септическим гломерулонефритом, селезеночной и почечной эмболиями. Диагноз был установлен в соответствии с критериями DUKE и Женнифер С. Ли, используя исследования ЭхоКГ в динамике, гемокультуры, рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию внутренних органов и лабораторные анализы, что позволило обосновать правильное ведение пациента и назначение адекватного лечения. На фоне противомикробного, противогрибкового и антиагрегантного лечения состояние пациента улучшилось, но для окончательной эрадикации инфекции потребовалось хирургическое лечение.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, молодые, вегетации, гемокультуры.

Introducere

Endocardită infecțioasă (EI) - infecție microbiană a structurilor cardiovasculare relevată în fluxul sanguin, descrisă în premieră de William Osler în 1885, rămâne, și în secolul XXI, o problemă medicală complexă și gravă cu o mortalitate înaltă. Cu toate că în ultimele decenii a fost realizat un progres semnificativ în studiul acestei patologii: propusă clasificarea de lucru, validarea criteriilor de diagnostic, modificarea metodelor de tratament și profilaxie, incidența anuală a EI este de 1,5-11,6 cazuri la 100000 populație [5]. Conform Ghidului European de Prevenție, Diagnostic și Tratament a EI din 2015, EI afectează preponderent cordul stâng (valva mitrală sau/și valva aortică) în 85-90% cazuri și numai în 5-10% - cordul drept (valva tricuspida sau/și valva arterei pulmonare) [4]. Condițiile cardiace predispozante ale EI de cord stâng sunt: valvulopatiile reumatismale, congenitale și degenerative, prolapsul de valvă mitrală, cardiomiopatia hipertrofică, iar circumstanțele de bacteriemie: procedurile stomatologice, igiena dentară precară, infecțiile respiratorii și stările imunocompromise [4]. Afectarea cordului drept în EI se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu cardiopatii congenitale (CPC) și la utilizatorii de droguri intravenoase [7, 8]. Clinicienii versați în domeniu recunosc modificarea paternului maladiei în ultimele decenii: factorii de risc, agenții etiologici cauzali și vârsta pacienților [2, 8]. În țările occidentale afecțiunile valvulare degenerative, prolapsul de valvă mitrală, protezele valvulare au înlocuit cardiopatiile reumatismale, cea mai răspândită predispunere cardiacă în trecut [6]. În decursul ultimilor ani au apărut noi factori de risc: utilizarea drogurilor intravenos, hemodializa de durată, implantarea pacemaker-ului, defibrilatorului intracardiac, etc. [4].

Un aspect important în epidemiologia EI prezintă creșterea vârstei medii a pacienților cu această patologie, care la începutul anilor 40 a secolului trecut constituia 35 de ani, și doar 10% din cazuri erau raportate la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, actualmente datele literaturii prezintă o vârstă medie de 55 de ani, cu ~50% din cazuri apărute la pacienții cu vâr-

sta peste 60 de ani [5, 8]. Cercetătorii versați în domeniu argumentează acest fapt prin creșterea numărului de persoane expuse riscului dezvoltării EI: majorarea numărului purtătorilor de proteze intra-cardiace, creșterea speranței la viață în țările dezvoltate, majorarea numărului persoanelor vârstnice expuse riscului de EI, creșterea numărului de toxicomani și narcomani, mai cu seamă la tineri [6, 7]. Conform datelor contemporane, persoanele care injectează droguri intravenos sunt expuse riscului de a dezvolta EI în 5-20%. Deși există mai mulți factori de risc pentru EI la tineri, inclusiv anomalii congenitale (15%) și dobândite (12%), aproximativ 16% din EI în America de Nord este atribuită injectării directe a bacteriilor intravenos sau prin răspândirea de pe abcese ale pielii și a țesuturilor moi în fluxul sanguin la UDIV [6, 7, 8]. Datele literaturii de specialitate relevă faptul că la nivel mondial EI prezintă o mortalitate excedentă după protezarea valvei afectate și o frecvență crescută a recidivelor de EI [8]. Un studiu recent din SUA, conform datelor proiectului național de asistență medicală, în care au fost analizate spitalizările atribuite EI la UDIV a constatat că proporția spitalizărilor la aceștia a crescut de la 7% la 12,1% între anii 2000 și 2013, cu prevalența la tinerii cu vârsta cuprinsă între 15 și 34 de ani – 27,1-42%, mai frecvent la femei (53%) comparativ cu bărbații (40,9%) [8].

Studiile prospective de cohortă efectuate în SUA și Europa relatează faptul că la tinerii CPC au un impact semnificativ în dezvoltarea EI, 22,9% în India, 18% în Spania, 10% în SUA și 6,7% în Turcia. Un studiu multicentric a evaluat 2935 de adulți tineri cu CPC și au prezentat o incidență de 0,9 cazuri la 1000 de pacienți cu CPC, fiind mai frecventă în CPC complexe (1,4 cazuri/1000) și defectele septale ventriculare (1,9 cazuri/1000). Materialul protetic a fost cauza bacteriemiei în 47% cu predominarea afectării cordului stâng în 66%. Incidența EI în urma chirurgiei valvelor aortice bicuspidă după înlocuirea acestora a fost semnificativ mai mare decât la valvele neoperate, fiind de 1,8 și, respectiv, 1,1 cazuri la 1000 de pacienți. *Streptococcus aureus* a fost cel mai frecvent

agent patogen cauzal (37%). Emboliile s-au dezvoltat în 34% din cazuri cu predilecție cerebrală, iar 46% dintre pacienți internați cu EI au necesitat intervenție chirurgicală, cel mai frecvent pentru a înlocui o valvă aortică bicuspidă cu regurgitare severă. Mortalitatea timpurie a EI la pacienții cu CPC a fost de 15%, mai frecvent asociată cu embolii cerebrale și insuficiență renală acută [7].

Trigger-ul microbial actual diferă de cel din deceniile precedente. *Streptococul viridians*, agentul patogen predominant al EI în anii 50-80 a secolului trecut, ce declanșa o variantă subacută a patologiei, actualmente a fost înlocuit prin tulpini microbiene mai agresive: *Staphylococcus aureus*, bacilii gram negativi, fungii, ce cauzează evoluția acută a EI [1, 3]. La pacienții tineri agenții patogeni cauzali predominant sunt: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clebsiela pneumoniae*, bacilii gram negativi [2, 8]. Savanții spanioli, care au efectuat un studiu multicentric pe 600 de pacienți cu EI au demonstrat că odată cu creșterea vârstei, se majorează procentul de femei care dezvoltă EI, crește numărul maladiilor cardiace asociate și comorbiditățile (diabetul zaharat și cancerul), agenții patogeni cauzali fiind enterococii (12% vs 3%) și *Streptococcus bovis* (7% vs 1%), iar la pacienții tineri prevalează insuficiența cardiacă progresivă (59% vs 40%), perforația valvulară (21% vs 8%), emboliile sistemice (33% vs 24%), *stigmat*-ul periferic (18% vs 4%), *trigger*-ul predominant fiind *Staphylococcus aureus* 26% comparativ cu 15% [6]. Tehnicile expres de recoltare a hemoculturilor au facilitat identificarea agentului patogen și sensibilitatea acestuia la antibiotice într-un termen mai scurt, ceea ce permite stabilirea diagnosticului de EI precoce și inițierea timpurie a tratamentului etiopatogenetic, prevenind complicațiile maladiei și influențând pozitiv prognosticul acestei patologii severe [3].

Examinările ecocardiografice, în special ecocardiografia transesofagiană, a permis depistarea promptă a vegetațiilor și a altor modificări specifice EI (abcese cardiace, rupturi de cordaje, fistule paraprothetice, dehiscență de proteză, etc.) [9]. Clinicienii spanioli relevă faptul că la tineri predomină afectarea VAo (54% vs 39%) și VTs, ultima mai frecvent la UDIV, complicațiile perivalvulare (32% vs 25%), perforațiile de valvă (21% vs 8%), regurgitări nou apărute (77% vs 62%), iar la vârstnici hipertensiunea pulmonară (49% vs 34%) [6].

Până la descoperirea antibioticelor EI era fatală, dar la începutul anilor 50 a secolului trecut, când s-a inițiat tratamentul acestor pacienți cu penicilină supraviețuirea lor s-a majorat considerabil, în ultimele decenii atingând 80-94% în EI comunitare și 76-50% pentru EI nosocomiale [3].

Managementul terapeutic al pacienților cu EI diferă în funcție de vârsta lor, astfel, pacienții tineri mai frecvent (67% vs 40%) necesită o intervenție chirurgicală urgentă sau electivă cauzată de perforația de valvă cu insuficiență cardiacă progresivă, datorată germenilor cauzali agresivi *Staphylococcus aureus*, bacilii gram negativi, iar rata înaltă a comorbidităților în rândul pacienților vârstnici duce la respingerea intervenției chirurgicale datorită riscului ridicat implicat, care cauzează o mortalitate intra-spitalicească postoperatorie ridicată (20% vs 36%). Din aceste considerente vârsta a fost identificată ca un predictor al mortalității în chirurgia cardiacă și este întotdeauna inclusă ca o variabilă independentă atunci când se calculează riscul în chirurgia cardiacă [3, 4, 6].

Caz clinic.

Pacientul Y, bărbat 32 ani, antrenor de fotbal, domiciliat în orașul Chișinău, internat pe 5 noiembrie 2019 în secția de cardiologie a IMSP, SCM „Sfânta Treime” cu următoarele acuze: dispnee inspiratorie pronunțată în repaus cu accentuare la efort fizic minimal, subfebrilitate, ortopnee, palpitații cardiace, fatigabilitate, mialgii, tuse umedă chinuitoare cu expectorații de culoare albă, vâscoasă, dureri periodice în hipocondrul drept, inapetență. Maladia a debutat insidios din septembrie 2019, când după injectarea drogurilor intravenos s-a dezvoltat un flegmon în regiunea antebrațului drept. A fost spitalizat în secția chirurgie septico-purulentă a Institutului de Urgențe Medicale unde a fost efectuată incizia cu necrectomie și drenajul flegmonului, terapie antimicrobială, durata spitalizării - 7 zile. La sfârșitul lunii octombrie a reapărut febra până la 39°C și pacientul a fost internat în secția pneumologie a SCM „Arhanghelul Mihail” cu diagnosticul: Endocardită infecțioasă forma activă. A efectuat tratament antimicrobial timp de 10 zile cu Sol. Meropenem 2 g intravenos perfuzie și Sol. Gentamicin 160 mg intravenos cu externarea pentru prelungirea medicației ambulator. Peste o săptămână în stare gravă a fost internat în secția cardiologie a SCM „Sfânta Treime” cu acuzele menționate anterior. Comorbidități: Hepatită cronică de etiologie virală (HCV) cu evoluție în ciroză hepatică. Pancreatită cronică.

Datele obiective la internare: starea generală gravă, conștiința clară, poziție forțată (ortopnee), față hipocratică, cașexie, subponderal, IMC-13,1. Tegumentele palide, elasticitatea și umiditatea scăzută. Pastozitatea gambelor, leziuni Janeway în regiunea plantelor. Ortopnee, FR - 22r/min, în plămâni percutor pe dreapta de la coasta IV matitate, auscultativ: respirație veziculară, absența pe dreapta bazal. Zgo-

motele cardiace ritmice cu FCC – 104 b/min. Șocul apexian - deplasat spre stânga și în jos. Auscultativ la apex: zg. I diminuat, suflu sistolic, la aortă suflu sistolo-diastolic cu propagarea pe arterele carotide. TAs – 90/60 mmHg, TAd – 90/50 mmHg. Limba umedă, cu depuneri albicioase. Abdomenul simetric, participă la actul de respirație, lipsa colateralelor venoase și a cicatricilor. Marginea inferioară a ficatului este netedă, omogenă, proeminează cu 6 cm sub rebordul costal, marginea splinei este netedă, omogenă, proeminează cu 2 cm sub rebordul costal. Simptomul tapotamentului lombar Giordano a fost negativ bilateral.

Pacientul a fost investigat paraclinic la internare

și în dinamică, conform protocolului clinic național [10].

Rezultatele obținute:

Primul criteriu major după Duke - hemoculturile din 3 vene periferice – negative.

Al 2-lea criteriu major – pozitiv, examenul ecocardiografic la internare (*figura 1*) prezintă: valva mitrală (VM) indurată, îngroșată, pe cuspele VM se determină multiple vegetații mobile cu dimensiunile 15,0 x10 mm cu pericol de decolare. Regurgitare pe VM gr. IV. Valva aortică (VAo) indurată, îngroșată cu prolabarea cuspelor până la 10 mm. Pe cuspa coronariană stângă – vegetații multiple mici și medii

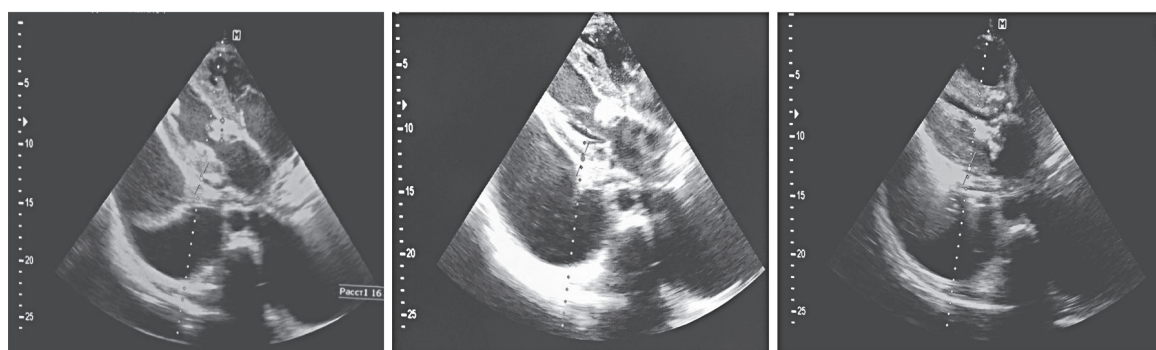


Figura 1. Ecocardiografia la internare

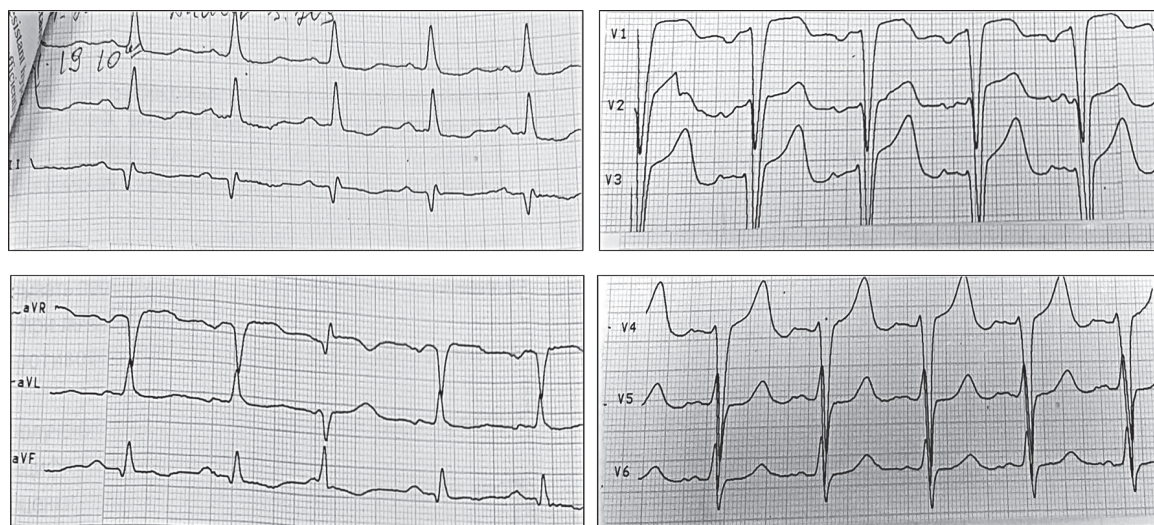


Figura 2. Electrocardiograma la internare

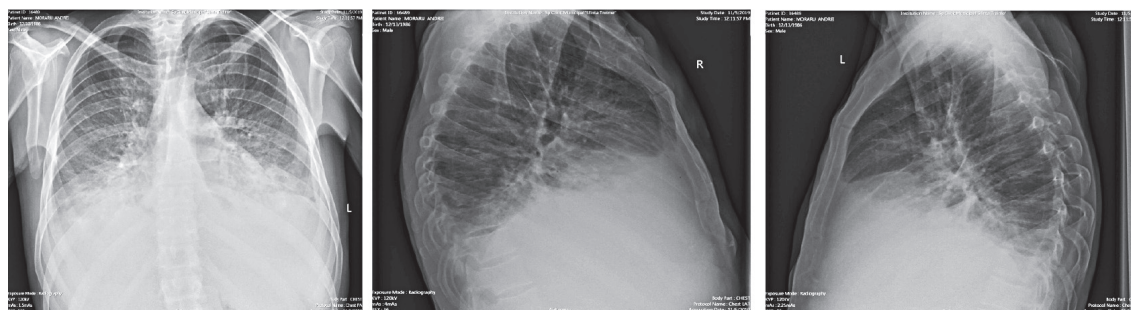


Figura 3. Radiografia cutiei toracice la internare

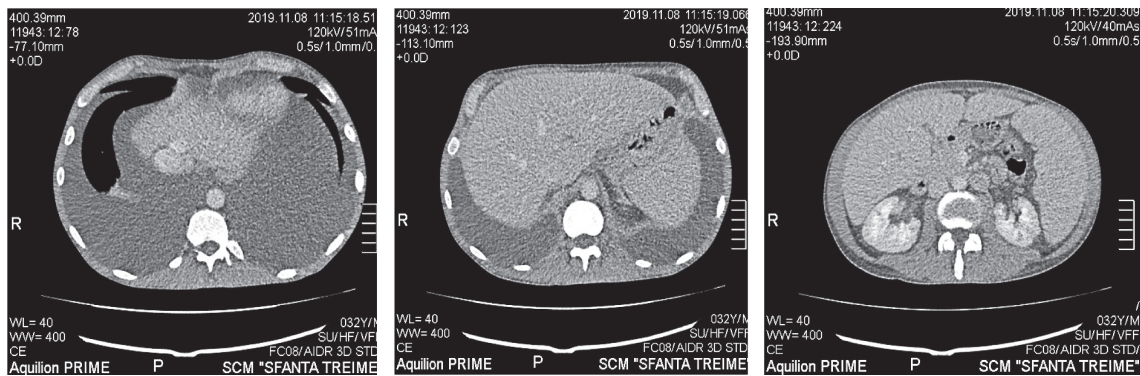


Figura 4. Tomografia computerizată a organelor interne.

de 7,5x13 mm. Regurgitare pe VAo gr. III. Dilatarea considerabilă a AS, moderată a AD și VD. Funcția de pompă a VS este în normă, FE-70%. Hipertrofie concentrică a VS. Regurgitare pe VTs gr. III. Regurgitare pe VAp gr. I. HTP severă. PSAP – 86 mmHg. Pleurezie bilaterală cu aderențe pleurale pe dreapta 2000 ml pe stânga – 1200 mm, cu fibrină.

ECG la internare (figura 2): Tahicardie sinusală cu FCC 120 b/min, întreruptă de extrasistole ventriculare unice. AEC – orizontală. Hipertrofie VS. Modificări de repolarizare în regiunea anterioară a VS, posibil sechele post-infarct.

Radiografia cutiei toracice la internare (figura 3), evidențiază infiltrație pulmonară bazală bilaterală pe fondal de congestie venoasă pronunțată, pleurezie bilaterală moderată, cordul de dimensiuni normale, efuzie pericardică.

Tomografia computerizată a organelor interne (figura 4) relevă hepatosplenomegalie, hipertensiune portală incipientă. Semne sugestive pentru infarct splenic și infarct renal pe stânga.

Pacientului s-a stabilit diagnosticul: Endocardită infecțioasă forma activă, pe valve intacte, cu hemo-

culti negative, cu vegetații multiple mobile pe valva mitrală și valva aortică coronariană. Tahicardie sinusală. Extrasistole ventriculare unice. Hidrotorax pe dreapta. Efuzie pericardică. Infarct lienal și renal pe stânga IC III NYHA. Glomerulonefrită septică indusă de EI. IR II KDOQI. Hepatită virală C. Carie dentară răspândită.

Analiza urinei prezintă proteinurie, hematurie, cilindurie, cu dinamică pozitivă. Glicemia și lipidograma în limitele normei.

Pacientul a administrat tratament antibacterian cu Sol. Vancomicină 2 g intravenos perfuzie timp de 4 săptămâni și Sol. Amicacin 150 mg intravenos 2 săptămâni, Miconazol 150 mg de 2 ori în săptămână.

Pe parcursul tratamentului, rezultatele hemoculturilor au ieșit negative, tabloul radiografic cu îmbunătățire semnificativă, analizele de laborator cu dinamică pozitivă, dar modificările ecocardiografice au relevat micșorarea nesemnificativă (7,5x13mm) a formațiunilor flotante de ecogenitate crescută pe VM cu creșterea gradului de regurgitare (gr. IV), iar pe valva aortică, pe toate 3 cuspe se determină structuri masive neomogene, mobile de 8,4x9,3mm și

Tabela 1.

Hemograma în dinamică

| Data/ | 5.11.2019 | 6.11. 2019 | 11.11.2019 | 19.11.2019 |
|--------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Indicii | | | | |
| Hemoglobina (g/l) | 97 | 94 | 91 | 112 |
| Eritrocite (10^{12}) | 3,09 | 3,09 | 3,26 | 3,52 |
| IC | 0,84 | 0,84 | 0,82 | 0,81 |
| Leucocite (10^9) | 14,3 | 11,1 | 9,14 | 7,55 |
| Nesegmentate (%) | 5 | 10 | 8 | 5 |
| Segmentate (%) | 68 | 70 | 58 | 70 |
| Eozinofile (%) | 1 | 1 | 2 | 0 |
| Limfocite (%) | 7 | 13 | 16 | 20 |
| Monocite (%) | 6 | 5 | 13 | 2 |
| Trombocite (10^9) | 158 | 163 | 147 | 139 |
| VSH (mm/oră) | 66 | 52 | 46 | 30 |

Tabelul 2.

Biochimia în dinamică

| Data/ Indicii | 5.11.2019 | 6.11 | 11.11 | 19.11 |
|----------------------|-----------|------|-------|-------|
| Uree (mmol/l) | 6,5 | 9,1 | 6,8 | 11,2 |
| Creatinina (mmol/l) | 85 | 66 | 58 | 63 |
| Bilirubina totală | 5,4 | 10,6 | 35,8 | 10,4 |
| Bilirubina conjugată | 0 | 2,3 | 10,6 | 2,2 |
| Bilirubina liberă | 5,4 | 8,3 | 25,2 | 8,2 |
| AlAT (un/l) | 41,8 | 40 | 52 | 54 |
| AsAT (un/l) | 41,3 | 35 | 48 | 48 |
| Protrombina (%) | 70 | 70 | 87 | 62 |
| PCR (un/ml) | 96 | 96 | 24 | 6 |
| FR (un/ml) | 256 | 128 | 64 | 32 |
| Na | 140 | 140 | 136 | 139 |
| K | 4,7 | 4,1 | 4,6 | 4,6 |
| D-dimerii | 6,1 | | | |

7,8x8,7mm cu prolabarea în lumenul aortei în sistolă, cu pericol de decolare. Regurgitare pe VAo gr. II. HTP rămâne severă. PSAP – 49 mmHg. Pleurezie pe dreapta a diminuat până la 77 ml, aderențe pleurale, pe stânga – 90 mm, cu fibrină. A fost solicitată consultația cardio-chirurgului și transferarea pacientului în secția de cardiocirurgie pentru eradicarea completă a infecției.

Concluzii

Endocardita infecțioasă la tineri se dezvoltă mai frecvent la utilizatorii de droguri intravenos și la pacienții cu cardiopatii congenitale, se asociază cu insuficiență valvulară congestivă progresivă cauzată de perforație de valve, prezintă un profil microbiologic mai agresiv cu o evoluție severă a maladiei, cu embolii cerebrale, dar cu o mortalitate chirurgicală mai scăzută decât la vârstnici, datorată numărului mai mic de comorbidități. În acest articol am prezentat un caz clinic al pacientului Y., 32 ani, internat în secția de cardiologie a IMSP „Sfânta Treime” cu diagnosticul de: Endocardită infecțioasă, stabilit conform criteriilor Duke și Jennifer S. Li, cu prelevarea hemoculturilor, efectuarea EcoCG, Ro-grafiei cutiei toracice, TC. Conform recomandărilor protocolului clinic național Endocardita infecțioasă la adult, respectarea tratamentului antimicrobian, antifungic, starea generală a pacientului s-a ameliorat dar pentru eradicarea completă a infecției pacientul a fost supus chirurgiei valvulare.

Bibliografie

1. Baltimore R., Gewitz M., Baddour L., et all. Infective Endocarditis in Childhood. A Scientific Statement From the American Heart Association. // *Circulation.*, v. 132, 15, 2015.
2. Gara E., Abraham P., Merkely B. Prophylaxis of Infective Endocarditis: current views and indications in children and young adults. // *E-Jurnal of Cardiology Practice.* v. 16, Nr 34 - 09 Jan 2019.
3. Dayer M., Jones S., Prendergast B., et all. Incidence of Infective Endocarditis in England, 2000-2013: a secular trend, interrupted time-series analysis. // *The Lancet* v.385: 1219-1228, 2015.
4. Habib G., Lancellotti P., et all. Infective Endocarditis. Guidelines for the management of Infective Endocarditis. // *European Heart Journal* (2015) 36, 3075-3123, ESC GUIDELINES. 2015.
5. Holland T., Baddour L., et all. Infective Endocarditis. // *Nature Reviews Disease Primers* 2, 16059 (2016)
6. Lopez J., Revilla A., Vilacosta I. et all. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis. A 3-Center Experience. // *Circulation.* 2010;121:892-897.
7. Moore B., Cao J., et all. Incidence, predictors and outcomes of infective endocarditis in a contemporary adult congenital heart disease population. // *Elsevier.* v. 249, 15 December 2017 : 171-172.
8. Wurcel A., Anderson J., et all. Increasing Infectious Endocarditis Admissions Among Young people who inject drugs. // *Open Forum Infectious Diseases*, v. 3, Issue 3, Summer 2016.
9. Yuan X.C, Liu M. Hu J. Diagnosis of Infective Endocarditis using echocardiography. // *Medicine: September 2019 – v. 98 - Issue 38 - p e17141.*
10. Știrbul A., Grejdieru A., Mazur M. et all. Endocardita infecțioasă la adult. PCN-80. Chișinău, 2017. 42 p.