



Супоненко З.С.¹ ✉, Якушева У.Г.¹, Трошина А.М.¹, Мищанчук Е.А.¹, Роговский Е.А.¹,
Валентюкевич А.В.¹, Григоренко Е.А.^{1,2}, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Инфекционные осложнения после ортотопической трансплантации сердца: текущее состояние и перспективы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Супоненко З.С. – обзор литературы, разработка концепции, подготовка и написание текста; Якушева У.Г. – обзор литературы, дизайн таблиц; Трошина А.М. – обзор литературы; Мищанчук Е.А. – обзор литературы; Роговский Е.А. – обзор литературы; Валентюкевич А.В. – редактирование текста, научное руководство; Григоренко Е.А. – редактирование текста, научное руководство; Митьковская Н.П. – редактирование текста, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи.

Подана: 15.07.2024

Принята: 26.08.2024

Контакты: z_s_2020@list.ru

Резюме

Распространенность болезней системы кровообращения (БСК) продолжает расти, оставаясь главной причиной смертности среди трудоспособного населения в мире и Республике Беларусь. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является следствием большинства БСК, а ее терминальная стадия представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Смертность среди таких пациентов превышает 50% в течение года. Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) признана «золотым стандартом» лечения терминальной ХСН, обеспечивая не только продление жизни, но и значительное улучшение ее качества. Основными причинами терминальной сердечной недостаточности являются дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия и хроническая ревматическая болезнь сердца.

После ОТС инфекционные осложнения (ИО) остаются ведущей причиной смертности, что связано с многочисленными факторами. Основным из них является необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения трансплантата.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, ортотопическая трансплантация сердца, инфекционные осложнения, иммуносупрессивная терапия

Suponenka Z.¹ ✉, Yakusheva U.¹, Troshyna A.¹, Mishchanchuk Y.¹, Rahouski Y.¹,
Valentyukevich A.¹, Grigorenko E.^{1,2}, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Infectious Complications after Orthotopic Heart Transplantation: Current State and Prospects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Suponenka Z. – literature review, study concept, text drafting and writing; Yakusheva U. – literature review, table design; Troshyna A. – literature review; Mishchanchuk Y. – literature review; Rahouski Y. – literature review; Valentyukevich A. – editing, scientific supervision; Grigorenko E. – editing, scientific supervision; Mitkovskaya N. – editing, scientific supervision, approval of the final version of the article.

Submitted: 15.07.2024

Accepted: 26.08.2024

Contacts: z_s_2020@list.ru

Abstract

The prevalence of circulatory system diseases (CSD) still growing, remaining the main cause of mortality among the working-age population worldwide generally, and in the Republic of Belarus particularly. Chronic heart failure (CHF) is a consequence of most cardiovascular diseases, and its terminal stage represents a serious medical and social challenge. Mortality rates among such patients exceed 50% within a year. Orthotopic heart transplantation (OHT) is recognized as the "gold standard" for treating terminal CHF, providing both life prolongation, but also a significant improvement in its quality. The main causes of terminal heart failure are dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, and chronic rheumatic heart disease. After orthotopic heart transplantation, infectious complications (IC) remain the leading cause of mortality due to numerous factors. The primary one is the need for lifelong immunosuppressive therapy to prevent transplant rejection.

Keywords: circulatory system diseases, chronic heart failure, orthotopic heart transplantation, infectious complications, immunosuppressive therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из основных причин смертности трудоспособного населения как в мире, так и в Республике Беларусь. Одним из серьезных последствий этих болезней является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). На терминальной стадии ХСН возникает серьезная медико-социальная проблема, так как более 50% пациентов с этим состоянием погибают в течение года. В Республике Беларусь и во всем мире ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) считается «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной ХСН и на сегодняшний день является наиболее эффективным методом, предлагаемым современной медициной.

Важной характеристикой данного метода лечения является не только продление жизни, но и существенное улучшение ее качества согласно исследованиям HRQOL.

Среди причин терминальной сердечной недостаточности лидирующие позиции занимает дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), далее в порядке убывания: ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), врожденные дисплазии соединительной ткани, врожденные пороки сердца (ВПС), опухоли сердца и другие.

Одной из главных причин смертности после ОТС являются инфекционные осложнения (ИО). Развитие преимущественного числа ИО обусловлено назначением пожизненной иммуносупрессивной терапии с целью предупреждения реакции отторжения трансплантата. Существует много внешних и внутренних факторов, predisposing к развитию ИО, но именно подавление клеточного и гуморального звеньев иммунитета играет ведущую роль в патогенетических механизмах развития осложнений. С целью изучения данной проблемы все причины ИО были разделены на три большие категории:

- причины, обусловленные спецификой терапии;
- причины, обусловленные свойствами микроорганизма;
- причины, обусловленные свойствами макроорганизма.

В спектр ИО, согласно различным исследованиям, входят пневмонии различной локализации, степени тяжести и этиологии, инфекционный эндокардит, вирусный миокардит, инфекции мочевыделительной системы (МВС), сепсис, раневая инфекция, пиодермия, онихомикоз, гнойный синусит, постинтубационный ларингит и другие. Практически в 100% случаев на фоне иммуносупрессивной терапии вирусоносительство простого герпеса, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса (ЦМВ) приводило к обострению данных инфекций. Описаны случаи актиномикоза пищевода, кандидоза ротовой полости, инвазивного аспергиллеза и инфильтративного туберкулеза легких. Невозможно оставить без внимания особенности клинического течения COVID-19, а также сезонных респираторных и энтеровирусных инфекций у реципиентов трансплантата сердца.

■ ИНФЕКЦИОННЫЕ ЭПИЗОДЫ ПО КАТЕГОРИЯМ МИКРООРГАНИЗМОВ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЯ

В трансплантологии ИО встречаются чаще других, что в свою очередь связано с неизбежной иммуносупрессивной терапией. По разным источникам, количество ИО у реципиентов сердца превышает 50–70% в течение первого года после ОТС. Согласно имеющимся исследованиям, бактериальная флора занимает доминирующее положение, в то время как второе место принадлежит вирусным инфекциям. Более подробные данные размещены в табл. 1. Изучение данного вопроса представляет особую важность для предупреждения данных осложнений и повышения выживаемости пациентов.

Заболевания респираторной системы занимают ведущую роль среди ИО у реципиентов трансплантата сердца, в частности пневмонии различной локализации и степени тяжести, в том числе абсцедирующие, двусторонние полисегментарные, сегментарные и иные. Также у пациентов после ОТС диагностированы бронхиты различной этиологии (бактериальная инфекция продолжает лидировать) и инфекции верхних дыхательных путей (полости носа, носовой и ротовой части глотки) [4].

По частоте встречаемости среди ИО второе место занимают инфекции МВС. Длительная катетеризация мочеиспускательного канала выступает фактором риска в

Таблица 1
Структура этиологии ИО и распределение по времени возникновения [4, 12–14]
Table 1
Structure of IC etiology and distribution by time of occurrence [4, 12–14]

Место и времен- ной промежуток исследования/наи- менования	Кол-во реципи- ентов (n)	Кол-во ИО (n)	ВИО	БИО	ГИО	ДИО	Распределение по времени и количеству случаев		
Университетская больница Биша, Па- риж, с 2011 по 2015 г.	113	–	44 (n)	Общее кол- во = 80 (n)		–	Пик БИ от 8 до 30 дней	Пик ВИ – от 8 до 30 дней после ОТС	ГИ развива- лись в более позднем периоде от 30 до 180 дней
Медицинский центр Стэнфордского университета, США, с 2008 по 2017 г.	279 (282 ОТС)	600	180; 30%	375; 62,5%	40; 6,7%	ПЗ:5; 0,8%	Пики в течение 1 месяца и от 7 до 12 меся- цев для БИ	Через 6 месяцев после ОТС для ВИ (ЦМВ)	Пик в тече- ние первых 3 месяцев для ГИ – Aspergillus
Уханьская больница Юнион, Китай, с 2012 по 2016 г.	299	147 ИО	11; 4,2%	173; 66,8%	75; 29%	–	Пик БИ менее 30 дней	Доля ВИ возрас- тала с течением времени	Пик ГИ ме- нее 30 дней
ФГБУ «Национальный медицинский иссле- довательский центр имени В.А. Алмазо- ва», Санкт-Петербург, с 2010 по 2018 г.	112	65; 58%	–	58; 89%	–	–	–	–	–

Примечания: ВИО – вирусные ИО; БИО – бактериальные ИО; ГИО – грибковые ИО; ДИО – другие ИО; ВИ – вирусная инфек-
ция; БИ – бактериальная инфекция; ГИ – грибковая инфекция; ПЗ – паразитарные заболевания.

развитии данной инфекции. Важным патогенетическим механизмом инфекций МВС является появление посткатетерных уретритов с дальнейшим распространением инфекции восходящим путем.

Другими ИО, требующими внимания, являются раневая инфекция (при использо-
вании механического «моста» к ОТС чаще всего имеет место инфицирование раны),
инфекция кожи и мягких тканей (ИКМТ), медиастинит, сепсис и катетер-ассоцииро-
ванная инфекция [1, 6]. В исследованиях, которые проводились в различных клини-
ках мира, состав ИО разнообразен. Например, некоторые данные говорят о большей
распространенности сепсиса после ОТС, о конкурировании ИКМТ с МВС. Более под-
робная информация размещена в табл. 2 и 3.

Результаты исследования, которое было проведено на базе медицинского центра
Стэнфордского университета, свидетельствуют о том, что среди всех случаев гриб-
ковых инфекций 47,5% приходится на ИНДП (в 68% случаев возбудителем являются
грибы рода Aspergillus), 15% – на ИК (83% всех ИК вызывают грибы рода Candida),
10% – на ИКМТ (отсутствует преимущественный этиологический микроорганизм).
Также зарегистрированы случаи грибкового поражения костей и суставов, ЦНС,
сердца и перикарда, МВС, которые составляют меньшую долю всех грибковых ин-
фекций [13].

Таблица 2
Преимущественная локализация инфекционных событий [1, 4, 12–14]
Table 2
Preferential localization of infectious events [1, 4, 12–14]

Место исследования/локализация	Дыхательная система	МВС	Инфекция крови	ИКМТ (раневая инф.)	Медиастинит	Катетер-ассоциированная инфекция	Другое
РНПЦ «Кардиология», Минск, с 2009 по 2011 г.	47,3%	34,2%	–	–	–	–	ЦНС, лор-органы
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, с 2010 по 2018 г.	53%	24%	–	–	–	–	Инфекции лор-органов, ротовой полости
Университетская больница Биша, Париж, с 2011 по 2015 г.	52%	12%	–	14%	6%	4%	ЖКТ, ЦНС
Медицинский центр Стэнфордского университета, США, с 2008 по 2017 г.	21,5%	17,3%	21,7%	8%	1,16%	–	–
Уханьская больница Юнион, Китай, с 2012 по 2016 г.	Преимущественная локализация дыхательные пути						–

Данные, полученные в университетской больнице Биша (Париж, Франция), говорят о том, что в течение 180 дней после ОТС у 56% пациентов развилась хотя бы одна инфекция, вызванная грамотрицательными палочками. Из них Enterobacteriaceae были наиболее распространенными организмами, которые вызывали инфекции в течение 8 дней после ОТС (20%). Бактериальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, преимущественно возникали через 8 дней после оперативного вмешательства. У 31% пациентов развилась как минимум одна инфекция, вызванная грамположительными кокками, преимущественно Enterococcus spp. (17%). Грибы рода Aspergillus и Candida чаще всего были ответственны за инвазивную грибковую инфекцию [12].

Еще одно исследование, проведенное китайскими учеными, свидетельствует о том, что среди всех бактерий, которые вызывают ИО, 51,7% были грамотрицательными, из которых часто выделяемыми являлись Klebsiella pneumoniae (18,9%) и Acinetobacter baumannii (8,1%). 15,1% приходится на грамположительные микроорганизмы, из которых наиболее часто выделяемыми были бактерии Staphylococcus aureus (8,9%). Наиболее часто выделяемыми грибами были Candida spp. (19,3%) и Aspergillus spp. (9,7%) [14].

Важно понимать, что частота и структура внутрибольничной инфекции изменяются с течением времени и зависят от особенностей стационара, профиля пациентов, особенностей использования инвазивных методик, проводимых противоэпидемических мероприятий и многого другого. Обязательный периодический контроль, исследование спектра микроорганизмов, которые вызывают ИО, а также определение их чувствительности и устойчивости позволят повысить эффективность борьбы с данной проблемой.

Таблица 3
Этиология и локализация бактериальной инфекции у пациентов после ОТС в Медицинском центре Стэнфордского университета в период с января 2008 г. по сентябрь 2017 г. [13]
Table 3
Etiology and localization of bacterial infection in patients after OHT at Stanford University Medical Center in the period from January 2008 to September 2017 [13]

Организм	Локализация инфекции											Общее
	ИК	КС	ГИБ	СП	ГБ	ИНДП	МДСТ	ИГ	ИКМТ	ИВДП	МВС	
Гр+ (n=142)												
MSSA	4	1	0	1	0	7	1	1	14	0	0	29
MRSA	2	1	0	1	0	2	1	0	5	0	0	12
CoNS	5	2	1	0	0	1	0	0	1	0	3	13
Streptococcus pneumoniae	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3
Другие Streptococcus spp.	6	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	10
Enterococcus spp.	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	8	12
VRE spp.	10	0	1	0	0	3	1	0	1	0	5	21
Clostridioides difficile	0	0	35	0	0	0	0	0	1	0	0	36
Corynebacterium spp.	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Listeria monocytogenes	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Другие Гр+	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Гр- (n=210)												
Escherichia coli	16	1	3	0	1	10	0	0	2	0	43	76
Klebsiella spp.	10	1	3	0	1	11	0	0	3	0	26	55
Enterobacter spp.	4	3	0	1	0	4	1	0	1	0	3	17
Serratia spp.	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	2	5
Citrobacter spp.	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	6
Proteus spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4
Другие Enterobacteriaceae	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Pseudomonas spp.	2	1	1	0	0	9	1	0	2	0	2	18
Acinetobacter spp.	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4
Salmonella spp.	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Helicobacter spp.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Другие Гр-	2	1	3	0	0	13	0	0	0	1	1	21
Другое (n=23)												
Mycoplasma spp.	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Anaerobe	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Mixed	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	3
Nocardia spp.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Nocardia veterana	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Nocardia cyriacigeorgica	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Mycobacterium avium-intracellular complex	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
Неидентифицированный организм	0	2	1	0	1	4	0	0	2	0	0	10
Общее	66	14	55	3	5	84	7	1	37	2	101	375

Примечания: ИК – инфекция крови; КС – кости/суставы; ГИБ – гастроинтестинальные/интраабдоминальные инфекции; СП – сердце/перикард; ГБ – гепатобилиарная система; ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей; МДСТ – средостение; ИГ – инфекции глаз; ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей.

■ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Бактерии и грибы

Описаны случаи инфильтративного туберкулеза у пациентов после ОТС. В подавляющем большинстве случаев это появление туберкулеза по причине активации у реципиента латентной туберкулезной инфекции. Ключевым аспектом, который усугубляет клиническое течение и ведение реципиентов трансплантата сердца, является лекарственное взаимодействие иммуносупрессантов и антимикобактериальных препаратов. В некоторых ситуациях это требует снижения дозировки или отмены иммуносупрессивной терапии, что в свою очередь приводит к увеличению риска развития реакции отторжения трансплантата. Особенностью течения заболевания является быстрая клинико-рентгенологическая динамика на фоне медикаментозной иммуносупрессии. В настоящий момент клинические протоколы после трансплантации сердца не предусматривают профилактических мероприятий в отношении туберкулезной инфекции, а также отсутствуют протоколы ведения данной категории пациентов (длительность и интенсивность терапии, адекватность диагностики) в послеоперационном периоде. Рекомендуются исключение не только активного туберкулеза, но и латентной туберкулезной инфекции с помощью IGRA или кожных тестов, обеспечивая регулярность обследований впоследствии [2].

Кроме того, появление туберкулезной инфекции у реципиента может быть результатом передачи микобактерии от донора. Всестороннее обследование играет ключевую роль в процессе подготовки к ОТС и в дальнейшем влияет на ее результаты. К сожалению, иногда ОТС является единственным и крайне необходимым (срочным) методом помощи пациенту, что заставляет использовать индивидуальный подход и отклоняться от установленных правил. Доноров с диагностированным активным туберкулезом обычно исключают, но, например, описанный недавно случай пересадки сердца от женщины, у которой диагностирован менингоэнцефалит микобактериального генеза, мужчине, который был госпитализирован в критическом состоянии и имел минимальные шансы на выживание, говорит об обратном. После оперативного вмешательства реципиенту проводилась противотуберкулезная терапия по схеме интенсивной фазы лечения. Никаких признаков туберкулеза впоследствии обнаружено не было. Данный случай рассказывает нам о том, что потенциальные доноры с экстракардиальной активной локализованной микобактериальной инфекцией могут быть рассмотрены для проведения ОТС с последующим профилактическим лечением реципиента. Эта стратегия может в перспективе увеличить количество доноров и позволит спасать жизни в экстренных условиях, когда счет начинает идти на дни [16].

Важным аспектом ведения пациентов в посттрансплантационном периоде является всестороннее изучение анамнеза, а также полное обследование при возникающих проблемах. Так, описан случай обращения пациента после ОТС в амбулаторную службу с жалобами на диспепсию. Был произведен весь спектр лабораторных и инструментальных методов исследования. В результате было выявлено увеличение концентрации тауролимуса в плазме и признаки кандидоза пищевода согласно данным ФГДС. В дальнейшем по результатам биопсии был верифицирован актиномикоз пищевода. Это хроническое гранулематозное заболевание, возбудителем которого являются *Actinomyces* spp. (слабая аэробная или анаэробная грамположительная палочка). Необходимо отметить тот факт, что данное заболевание



требует обязательного гистологического подтверждения и дообследования с целью исключения инвазивной формы, а также крайне длительной, своевременно начатой антибактериальной терапии (в данном случае, учитывая аллергию на пенициллины и необходимость отсутствия лекарственного взаимодействия с такролимусом, был назначен доксициклин 100 мг 2 раза в сутки до 3 месяцев). Фактором риска развития актиномикоза также является иммунодефицит. На сегодняшний день не имеется точных данных о частоте возникновения этого ИО, подавляющее большинство исследований представляют из себя описание единичных клинических случаев [5].

Уникальным ИО после ОТС является инфекционный эндокардит (ИЭ). В 1989 г. был опубликован первый случай ИЭ после ОТС. Сейчас же ИЭ является общеизвестным, но редким осложнением ОТС. Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что средний возраст пациентов с ИЭ после ОТС составляет 52 года, при этом 75% случаев приходится на мужчин. ИЭ чаще всего диагностировали на 8–9-м месяце после ОТС. По локализации эндокардит митрального клапана обнаруживался в 36,8%, трикуспидального – в 21,1% случаев, а доля пристеночного эндокардита составляла 24,6%. Самыми распространенными возбудителями ИЭ у реципиентов трансплантата сердца были: *Staphylococcus aureus* – 26,3%, *Aspergillus fumigatus* – 19,3%, *Enterococcus faecalis* – 12,3% и неуточненный микроорганизм – 14,0%. Общая летальность составила 44,6% [17]. Интересным фактом является то, что для ИЭ бактериального генеза характерно преимущественное поражение клапанов правых отделов сердца, а также более поздние сроки его развития. При необходимости это может использоваться в качестве диагностических критериев и дополнительных признаков при выборе стратегии терапии и диагностики. Как для ИЭ вне трансплантации, так и для реципиентов сердца характерны тяжесть и несвоевременность диагностики данного заболевания, что приводит к недооценке возможности развития этого осложнения. Общая выживаемость пациентов с трансплантированным сердцем при ИЭ довольно низкая, что заставляет продолжать изучение этой проблемы с целью усовершенствования алгоритмов профилактики, диагностики и лечения.

Роль грибковой инфекции (ГИ) описана не только в этиологии ИЭ. ГИ, как правило, подразделяются на местные и системные. К местным относятся такие заболевания, как, например, ГИ кожи (онихомикоз, отрубевидный лишай), кандидоз полости рта, влагиалища и другие. Системные ГИ могут поражать внутренние органы, такие как печень, легкие, глаза, головной мозг, сердце и иные.

Инфекционный эндокардит (грибковый), в сравнении с бактериальным эндокардитом, который описан выше, развивается преимущественно в ранние сроки после ОТС (около 30 суток) и чаще поражает левые камеры сердца. Ведущим предрасполагающим фактором его развития остается необходимость назначения иммуносупрессии. В этиологической структуре данного осложнения большая доля принадлежит грибам рода *Aspergillus*. Чаще всего ИЭ возникает в стационаре, где причиной заражения становятся инвазивные вмешательства либо очаги раневой инфекции. Согласно имеющимся данным, грибковый эндокардит связан с более высокой летальностью (около 75%), чем бактериальный (36,1%). Эта закономерность должна способствовать повышению приверженности к более агрессивным тактикам клинико-лабораторного мониторинга и терапии, которые регламентированы в соответствующих рекомендациях и протоколах [17]. Камнем преткновения во всем мире

остается длительность противогрибковой терапии. На данный момент крупные исследования, которые смогли бы прояснить данные вопросы, отсутствуют.

В течение первого года после ОТС риск развития инвазивного аспергиллеза легких (АСП) является наиболее высоким. Факторами риска при возникновении данной патологии являются: выделение *Aspergillus fumigatus* в культурах дыхательных путей до ОТС, стероид-зависимые хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или бронхиальная астма, сахарный диабет (СД), усиление иммуносупрессии, длительная антибактериальная терапия, ретрансплантация, двойная трансплантация (сердце/почки, сердце/печень), развитие ЦМВ, применение механической поддержки кровообращения (МПК), острая почечная недостаточность (ОПН) с почечно-заместительной терапией (ПЗТ) в раннем послеоперационном периоде и случаи АСП в учреждении за два месяца до ОТС. Уменьшение объема иммуносупрессивной терапии, предотвращение нейтропении, стабилизация нутритивного статуса ассоциируются со снижением риска развития АСП. Подводными камнями диагностики ИО, в том числе АСП, у иммуноскопрометированных пациентов являются нехарактерная симптоматика инфекционных процессов (в том числе отсутствие лихорадки), нестандартные результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценивать полученные данные необходимо с учетом анамнеза заболевания. К примеру, при изначальной хронической лейкопении «нормализация» уровня лейкоцитов может отражать присоединение бактериальной микрофлоры. Интересной особенностью динамики рентгенологической картины АСП (чаще множественные узловые затемнения) является то, что в течение первых 7–10 дней от начала антимикотической терапии объем легочных инфильтратов может увеличиться. Такого рода динамика является прогностическим признаком восстановления числа гранулоцитов. У пациентов с поражением крупных сосудов, развитием плеврита и/или перикардита возможна хирургическая резекция зараженных *Aspergillus* тканей [3].

Были выявлены условия, соблюдая которые уменьшается риск фатального исхода АСП. К ним относятся: щадящая индукционная иммуносупрессивная терапия базиликсимабом (стартовая иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным иммуноглобулином или муромонабом-CD3 чаще отождествляется с тяжелыми ИО); профилактическая терапия противогрибковыми препаратами (так, например, в одном из исследований описывается применение флуконазола 100 мг в сутки в течение 1 месяца после ОТС у всех пациентов, начиная с первого дня, с переходом на амфотерицин В или микафунгин у тех реципиентов, которые имеют факторы риска); у всех пациентов, находящихся на профилактической противогрибковой терапии, посев и окрашивание мокроты или респираторных секретов, анализ крови на галактотамнан и рентген органов грудной клетки 1 раз в неделю в период госпитализации; ранняя диагностика (назначение компьютерной томографии ОГК, своевременная бронхоскопия, в том числе бронхоальвеолярный лаваж с последующим анализом культур в любых сомнительных случаях) и быстро начатое агрессивное лечение (чаще амфотерицин В с последующей заменой на вориконазол или позаконазол, в тяжелых случаях добавление каспофунгина или анидулафунгина; общая продолжительность терапии около 12 месяцев); длительный контроль за реципиентами после выписки из стационара (каждый месяц в течение первых 6 месяцев после ОТС, один раз в два месяца с 6-го по 12-й месяц, затем каждые 6 месяцев на неустановленный срок) [18]. Важными прогностическими факторами фатальных событий являются: наличие



микст-инфекции (бактериальной и грибковой); посттрансплантационная ОПП с применением ПЗТ; высокодозовая стартовая иммуносупрессивная терапия [3, 18].

На основании имеющихся данных, а также результатов дальнейших исследований должны быть разработаны рекомендации по своевременной диагностике, профилактике и лечению пациентов как с изолированным АСП, так и с микст-инфекцией.

Инвазивный аспергиллез почек (АП) является тяжелым и смертельно опасным осложнением после ОТС. Подавляющее количество случаев приходится на АСП, который описан выше. АП является редким осложнением, исследований по данному вопросу очень мало. Описан случай АП у 14-летнего мальчика с кардиомиопатией после перенесенного миокардита, которому произвели ОТС. Трансплантат был получен от донора, который погиб в результате дорожно-транспортного происшествия (констатирована смерть мозга). Через 10 месяцев после трансплантации у реципиента возникла дизурия, к которой впоследствии добавились слабость, снижение аппетита и резкое похудение. При проведении клинико-лабораторных исследований были выявлены повышение СОЭ, увеличение СРБ, лейкоцитурия, гематурия, бактериурия. Остальные показатели были в пределах нормальных значений. В дальнейшем пациенту произвели ультразвуковое исследование почек (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), где и обнаружили кистозное образование в нижнем полюсе левой почки с отсутствием признаков камнеобразования и гидронефроза. Была произведена биопсия почки, по результатам которой выставлен диагноз АП (культуры образцов данной ткани подтвердили наличие *Aspergillus fumigatus*). Анализ крови на галактоманнан оказался положительным. Разумное уменьшение иммуносупрессивной терапии и активно начатое лечение вориконазолом и каспифунгином быстро привели к исчезновению симптоматики. Через 8 недель нормализовался анализ мочи и пациента выписали с продолжением перорального приема вориконазола до 5 месяцев. На данный момент рецидива заболевания не обнаружено (около 5 лет после ОТС). В сравнении с АСП, данное ИО возникло намного позже после ОТС (среднее время от трансплантации до постановки диагноза АСП составляет 55 дней по результатам одного из исследований). Полученные результаты говорят нам о том, что чрескожная биопсия почки является методом выбора для ранней диагностики АП, а также о том, что быстро начатая, активная и длительная терапия противогрибковыми препаратами позволит избежать необходимости хирургического вмешательства, которое может быть использовано с целью снижения риска диссеминации и фатальных событий [19].

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) – нечастая оппортунистическая инфекция, возбудителем которой является *Pneumocystis jirovecii*. Фактор иммуносупрессии остается лидирующим условием возникновения ПЦП, однако далеко не единственным. Данное ИО после ОТС хоть и является относительно редким, но достаточно тяжелым заболеванием, которое ассоциируется со значительной смертностью. Внедрение профилактики бисептолом 480 (триметоприм/сульфаметоксазол) в течение 6–12 месяцев после оперативного вмешательства существенно снизило общую заболеваемость ПЦП (преимущественно в течение первого года после трансплантации), однако распространенность ее продолжает оставаться высокой, особенно в течение второго года после ОТС и далее (период прекращения профилактики заболевания). Примечательно то, что у реципиентов трансплантата сердца наблюдается более высокая заболеваемость ПЦП, чем при трансплантации других органов, а также то, что пациенты,

которые получали профилактику в течение 12 месяцев, имеют более высокий риск заражения в последующий период [7, 20]. Камнем преткновения этой инфекции остается расширение списка факторов риска, от которого в свою очередь будет зависеть лекарственная профилактика. На данный момент отсутствует единое мнение о том, когда возобновлять профилактические мероприятия ПЦП у реципиентов трансплантата сердца и других трансплантатов солидных органов из группы высокого риска. Американское сообщество специалистов по трансплантационным инфекционным заболеваниям (AST IDCOP) 2019 г. предлагает продолжить или возобновить профилактику ПЦП у тех, кто получает усиленную иммуносупрессивную терапию по поводу отторжения трансплантата, при наличии ЦМВ-инфекции, длительной нейтропении и назначении более высоких доз кортикостероидов. Другие независимые исследования предлагают расширить данный список и отнести к нему такие факторы риска, как наличие лимфоцитопении (абсолютное количество лимфоцитов <500 клеток/мм³), наличие инфекционных заболеваний, связанных с ВКВ (полиомавирусом-ВК), несоответствие HLA ≥ 3 , использование ритуксимаба и поликлональных антител. Установлено, что, помимо лимфоцитопении, которая является одним из наиболее изученных и достоверных факторов риска, значимую роль в патогенезе пневмоцистной инфекции, которая не связана с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), играют CD4-лимфоциты. Ретроспективные исследования утверждают, что низкий уровень CD4-лимфоцитов связан с формированием ПЦП и с худшим прогнозом заболевания. В последнее время все чаще обсуждается роль вирусных инфекций в патогенезе ПЦП. ЦМВ-инфекция была хорошо изучена и определена как доказанный и значимый фактор риска, а также сопутствующая патология ПЦП, которая связана с высокой вероятностью фатальных событий у пациентов с иммуносупрессией, которые не инфицированы ВИЧ. Имеются ограниченные данные о схожем влиянии вируса простого герпеса (ВПГ) и вируса Varicella-zoster (VZV). Продолжает расти интерес к инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). В частности, к связи между острым респираторным дистресс-синдромом COVID-19 и респираторными суперинфекциями (например, ассоциированный с COVID-19 легочный аспергиллез). Существуют данные, которые свидетельствуют о случаях ПЦП как у пациентов с иммуносупрессией (включая реципиентов трансплантата сердца), так и у ранее здоровых пациентов при отсутствии иных факторов риска, кроме инфекции COVID-19 [20, 21]. Похожие мысли высказывались и в прошлом по отношению к эпидемии гриппа H1N1. Вышеописанные вирусные инфекции вызывают вторичный иммунодефицит (лимфоцитопению), а также потребность в увеличении интенсивности терапии ГКС (подавление гиперреактивности), формируя порочный круг и условия для присоединения других инфекций. Несмотря на то что исследования в данной области все еще достаточно ограничены, научное сообщество выдвигает гипотезу существования сопутствующего патогенеза, который выходит за рамки подсчета лимфоцитов или введения иммуносупрессантов и включает утрату эпителиального барьера, а также изменения гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета [20]. Открытым остается вопрос разработки единой схемы расширенной профилактики ПЦП (доза/время) в условиях вновь открывшихся факторов риска, которая выходит за рамки универсальных методов.

Основными диагностическими методами остаются анализ клинических данных (лихорадка, одышка, непродуктивный кашель), визуализационные методики (КТ высокого разрешения имеет хорошую диагностическую эффективность), на которых

чаще обнаруживают типичную картину «матового стекла», и лабораторные методы, к которым относят определение уровня ЛДГ (только как «анализ-подозрение»), сывороточного бета-D-глюкана (BDG), антигена Кребса фон ден Лунгена 6 (KL-6), который связан с интерстициальным заболеванием легких и не является специфическим маркером ПЦП. Фактом, требующим внимания, является то, что сочетание BDG и KL-6 является наиболее точным серологическим методом (чувствительность 94,3% и специфичность 89,6%) и поэтому именно такой подход был предложен в качестве диагностически обоснованного. Описанные выше методики требуют обязательного подтверждения диагноза методом ПЦР («золотой стандарт»), ИФА и/или прямой визуализации возбудителя путем окрашивания [20].

Высокие дозы триметоприма/сульфаметоксазола остаются приоритетной терапией первой линии и должны быть назначены незамедлительно. Схемы лечения, которые применяются в настоящий момент, описаны в соответствующих исследованиях и рекомендациях (альтернативные схемы лечения и терапии спасения в настоящий момент редко подтверждены необходимым количеством и качеством исследований) [7, 20, 21]. Следует применять индивидуальный подход в инициации дополнительных методов лечения, таких как рациональное использование ГКС, временное уменьшение иммуносупрессивной терапии, лечение сопутствующих вирусных инфекций.

Вирусы

На фоне иммуносупрессивной терапии вирусоносительство простого герпеса, вируса Эпштейна – Барр, ЦМВ часто приводит к обострению данных инфекций. Например, возникновение рецидивирующих герпетических высыпаний на слизистых и коже, бронхитов и пневмонии, герпесвирусных миокардитов и другое. Ежегодно, как правило, в эпидемический период, большая часть пациентов переносит острые респираторные и энтеровирусные инфекции и грипп. При этом необходимо проводить как профилактику, так и специфическое противовирусное лечение, часто с добавлением антибактериальных препаратов при развитии осложнений. По данным различных научных публикаций, ЦМВ занимает лидирующие позиции среди всех вирусных инфекций [12–14]. Исследование, которое проводилось на базе РНПЦ «Кардиология», также указывает на возможность возникновения и/или обострения заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса, ЦМВ, Herpes zoster. Однако в сравнении с вышеописанными данными имела место более низкая частота встречаемости этих ИО. В 50% случаев причиной летальных исходов стала вирусная инфекция, что было связано в тот период с пандемией «свиного» гриппа А/Н1N1 [1].

Различные независимые исследования утверждают о том, что реципиенты трансплантата сердца, которые перенесли инфекцию COVID-19, демонстрируют сходные демографические и клинические особенности с населением в целом. Однако прогноз у таких пациентов более неблагоприятный. Часто встречаемая, но далеко не единственная стратегия иммуносупрессии включает прекращение приема антиметаболитов и, при необходимости, коррекцию приема кортикостероидов (в том числе отмена). Вопрос оптимальной стратегии иммуносупрессии в условиях ИО остается камнем преткновения трансплантологов и требует продолжения изучения с целью разработки рекомендации по ее выбору в различных клинических условиях. Медикаментозная терапия пациентов с ОТС и COVID-19 имеет те же принципы, что и

терапия пациентов с COVID-19 из общей популяции [22, 23]. Важным моментом является доказанное повышение уровня смертности реципиентов трансплантата сердца от доноров с активным COVID-19. Всестороннее обследование доноров на инфекционные заболевания, которое обязательно должно включать анамнез, а также лабораторные и инструментальные методы исследования, является неотъемлемым компонентом предтрансплантационной диагностики [24].

С накоплением знаний о механизмах патофизиологии коронавирусной инфекции будут более понятны особенности ведения пациентов с коморбидной патологией. Важно не забывать о том, что общество не защищено от возникновения новых эпидемий и пандемий. Одновременно с исследованием инфекции COVID-19 необходимо разрабатывать универсальные представления о работе системы здравоохранения в условиях неизвестности и неопределенности [8].

Таким образом, ИО после пересадки сердца крайне многообразны. Они имеют различную природу и поражают буквально все системы организма. Необходимо всесторонне изучать данную проблему с целью дальнейшей разработки методических рекомендаций и общепринятых схем ведения пациентов на основе доказательности, что в свою очередь позволит снизить смертность пациентов после ОТС и приведет к улучшению качества их жизни.

■ ПРИЧИНЫ ВЫСОКОГО РИСКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫЕ СО СВОЙСТВАМИ МИКРООРГАНИЗМА

К базисным составляющим причин высокого риска ИО в данном случае относятся: влияние оппортунистической и внутригоспитальной инфекции (ВГИ), а также антибиотикорезистентность.

Как уже было сказано выше, в условиях обязательного иммунодефицита повышается риск возникновения оппортунистических инфекций. Возбудители данных заболеваний могут поражать любую систему органов, что в свою очередь будет сопровождаться специфической симптоматикой. Большое значение в структуре связи со свойствами микроорганизма принадлежит именно им, однако серьезные проблемы, которые уже стали глобальными, представляют антибиотикорезистентность и ВГИ (инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи). По всему миру увеличение нозокомиальных мультирезистентных возбудителей, которые являются причиной ИО у госпитализированных пациентов, порождает беспокойство врачей-клиницистов. Существует устойчивость микробов двух типов: видовая (первичная), которая обусловлена отсутствием точки приложения для лекарственного средства, наличием активных противодействующих ферментов, непроницаемостью клеточной мембраны, и приобретенная (вторичная), которая развивается при неадекватной антибиотикотерапии. В настоящее время главенствующие позиции среди возбудителей ВГИ занимают микроорганизмы группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp. и *Klebsiella pneumoniae*) [9]. Именно для них характерно многообразие механизмов антибиотикорезистентности. Всемирная организация здравоохранения отнесла ESKAPE к группе возбудителей важнейшей приоритетности. Основной задачей является разработка новых противомикробных препаратов или иных способов лечения вызываемых ими заболеваний (к примеру, терапия бактериофагами). Уже сейчас абсолютно понятно, что как грамположительные, так и

грамотрицательные бактерии имеют способность благополучно решать эволюционную задачу противодействия антибиотикам. К основным механизмам данного процесса можно отнести: модификацию проницаемости наружной мембраны бактерий; внутриклеточное расщепление цитоплазматическими и периплазматическими ферментами лекарственного вещества; интенсивное выведение эффлюксными помпами антибактериального вещества из клетки; горизонтальный обмен генетическим материалом устойчивости; формирование биопленок. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микроорганизмов ESKAPE является итогом взаимодействия всех механизмов, которые перечислены выше. Опасность представляет также нарастающая устойчивость к ультрафиолетовому облучению и дезинфектантам.

Бактерии тесно взаимосвязаны с окружающей средой. Они являются неотъемлемой частью экосистемы стационара и при этом крайне важным звеном эпидемического процесса. Пациент, в свою очередь, становится новой, искусственно сформированной нишей для микробов в условно изолированном пространстве. Контаминация внутрибольничными штаммами любых поверхностей и предметов, которые окружают пациентов, лечебной и диагностической аппаратуры может стать причиной ИО в послеоперационном периоде. Реципиентами штаммов патогенных бактерий оказываются прооперированные пациенты, система иммунитета которых не в состоянии противостоять бактериальной контаминации и остановить процесс ее трансформации в местную или системную инфекцию. К факторам риска можно отнести объем хирургического вмешательства, соматическое состояние пациента, возраст. Нельзя забывать, что в трансплантологии добавляется еще фактор искусственной иммуносупрессии.

По результатам различных независимых исследований среди микроорганизмов с МЛУ чаще всего обнаруживаются бактерии (преимущественно Enterobacteriaceae: *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli*) с полирезистентностью, которая обусловлена выработкой бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС или ESBP – Extended-Spectrum β -lactamases). На данный момент MRSA (метициллинорезистентный или практически полирезистентный *Staphylococcus aureus*), хоть и не занимает лидирующие позиции, но продолжает выявляться и приводить к фатальным последствиям. Увеличивается частота выявления микроорганизмов с устойчивостью к карбапенемам (вырабатывающие различные виды карбапенемаз). Проанализировав данные, также можно утверждать, что большинство ИО, вызванных бактериями с МЛУ, приходится на 1-й месяц после ОТС. Далее в порядке убывания в сроки от 1 до 6 месяцев и более 6 месяцев. В общей структуре ИО отмечается тенденция к росту частоты обнаружения микроорганизмов с МЛУ, где важной причиной, которая выступает достоверным фактором риска, является длительность предшествующей ОТС госпитализации [12–15, 25].

Для предотвращения данной проблемы важен эпидемиологический надзор в лечебном учреждении, который включает: инфекционный контроль высокого уровня, эффективные дезинфекционно-стерилизационные мероприятия, поддержание санитарно-гигиенического благополучия, а также соблюдение правил антибиотикотерапии [9, 10]. Всестороннее изучение эпидемиологического надзора (методы контроля), а также рациональные способы его внедрения в практическое здравоохранение являются важнейшей задачей каждой организации здравоохранения. Соблюдение уже имеющихся правил и разработка новых методов снижения антибиотикорезистентности являются основой лечения в сложившихся условиях.

■ ПРИЧИНЫ ВЫСОКОГО РИСКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ,
СВЯЗАННЫЕ СО СВОЙСТВАМИ МАКРООРГАНИЗМА

В данной группе выделяют несколько основных причин высокого риска: исходное тяжелое состояние пациента перед ОТС (непосредственная связь с основным заболеванием), сопутствующая хроническая патология и связанная с ней терапия, а также независимые факторы, влияющие на макроорганизм. Пациенты, которые проходят обследование перед ОТС, представляют собой специфическую группу лиц с уникальным набором сопутствующих заболеваний. В обязанности анестезиологов, кардиологов и кардиохирургов как неотъемлемых участников мультидисциплинарной программы трансплантации входит обеспечение подготовки пациента и адекватного скрининга перед внесением его в лист ожидания с целью увеличения послеоперационной выживаемости, а также рационального распределения донорских органов. Список дооперационного скрининга необходимо постоянно модернизировать для достижения основной задачи – снижения посттрансплантационной смертности.

Данные некоторых независимых исследований различаются. Например, в университетской больнице Биша (Париж, Франция) к достоверным факторам риска возникновения любой невирусной инфекции относят: предшествующие операции на сердце, исключая МПК (в течение 8, 30 и 180 дней после ОТС) и возраст пациента старше 60 лет (в течение 30 и 180 дней после ОТС). В Уханьской больнице Юнион (Китай) к достоверным факторам риска ИО после ОТС относят СД и лечение антибиотиками в течение одного месяца до трансплантации [12, 14].

Наличие того или иного сопутствующего заболевания, степень его выраженности, исходное тяжелое состояние, а также имеющиеся независимые факторы должны способствовать более тщательному контролю за развитием ИО и разработке рациональной «терапии предупреждения» [1, 11, 25].

■ ПРИЧИНЫ ВЫСОКОГО РИСКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ,
СВЯЗАННЫЕ СО СПЕЦИФИКОЙ ТЕРАПИИ

В процессе проведения ОТС пациент подвергается множеству медицинских манипуляций, в том числе инвазивных. Все инвазивные вмешательства сопряжены с повышенным риском ИО. К данной группе причин относятся: МПК до ОТС, длительное время искусственного кровообращения (ИК) и использование мочевого катетера (МК), а также продолжительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Доказана зависимость между длительностью инвазивных процедур, соблюдением правил

Таблица 4
Примеры причин высокого риска ИО, которые связаны со свойствами макроорганизма [1, 25]
Table 4
Examples of IC high risk causes associated with macroorganism properties

Исходное тяжелое состояние пациента перед ОТС	ФВ ЛЖ <30%; NYHA ФК III–IV
Хроническая сопутствующая патология и связанная с ней терапия	Хронический пиелонефрит, БА, ХОБЛ, СД, длительная предшествующая антибиотикотерапия
Независимые факторы, влияющие на макроорганизм	Возраст реципиента, пол, стаж курения



ухода и ростом вероятности развития инфекций [15]. При этом основной причиной в этой группе все же остается применение медикаментозной иммуносупрессии.

Все вышеперечисленные ИО всегда указывали на фон обязательной иммуносупрессии как главный причинный фактор. К препаратам, применяемым с этой целью, относятся: такролимус (представитель ингибитора кальциневрина), микофенолата мофетил (антиметаболический препарат), ГКС (метилпреднизолон). Рационализация схем иммуносупрессии, контроль за концентрацией препаратов в плазме, предотвращение реакции отторжения трансплантата и разработка рекомендаций по ведению пациентов в условиях ИО продолжают оставаться ключевыми проблемами трансплантологии и требуют непрерывного познания.

Большой интерес для изучения в разрезе осложнений представляет МПК. Временная МПК является крайне результативным способом хирургического лечения ХСН в терминальной стадии. Методы, которые применяются на практике, содействуют уменьшению объемных показателей левого желудочка, стабилизации биохимических показателей и метаболизма, профилактируют функциональные нарушения в деятельности других органов и систем, а также способствуют улучшению общего клинического состояния, что позволяет потенциальному реципиенту подготовиться к предстоящему этапу лечения – ОТС. В настоящий момент к используемым методам МПК относятся: система обхода левого желудочка (LVAD), система обхода правого желудочка (RVAD), система бивентрикулярного обхода (BiVAD), а также метод экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Различные независимые исследования в своих выводах всегда указывают на повышение риска ИО в связи с применением МПК. Разработана и применяется по сей день методика обязательного инфекционного контроля (составная часть эпидемиологического надзора) в условиях использования данных устройств. Интересным фактом некоторых исследований является преобладание ИО и снижение однолетней выживаемости у пациентов с ЭКМО, по сравнению с системами LVAD, RVAD и BiVAD. Другие исследования изолированно указывают ЭКМО (не сравнивая с другими системами) как фактор риска возникновения невирусных ИО в течение 30 и 180 дней после ОТС [12–14]. Эта тема продолжает привлекать внимание научного сообщества. Интерес к ней не угасает и порождает новые исследования и дискуссии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо непрерывно исследовать, модернизировать и стандартизировать методики диагностики, лечения и профилактики ИО с целью повышения выживаемости пациентов после ОТС. Важным аспектом лечения многих ИО является усиление приверженности врачей к схемам диагностики, выбору длительности и специфичности терапии, которые регламентированы в соответствующих международных рекомендациях. При этом рекомендации не должны являться единственным аспектом в момент принятия решения о выборе антибиотикотерапии. Переход на персонализированный подход с созданием инфекционной команды Infectious Team, в состав которой входят врачи различных специальностей (кардиолог, инфекционист, кардиохирург, реаниматолог, клинический фармаколог, эпидемиолог) и которые совместно решают поставленные задачи, является перспективной целью оказания специализированной медицинской помощи реципиентам трансплантата сердца. Не менее важно прямое взаимодействие клиницистов и врачей лабораторной диагностики,

микробиологов для ускорения получения результатов дополнительных исследований согласно запросам практической медицины. Обязательными условиями благополучного исхода являются просвещение врачей, среднего и младшего медицинского персонала в области эпидемиологического надзора и контроль за его исполнением. Крайне важным является создание необходимых условий для оказания помощи «уязвимой» в отношении инфекций группе пациентов. Существенную роль играет инфекционный контроль всех этапов эксплантации (забора) донорского сердца. Смотри в будущее, необходимо развивать иммунологию критических состояний, генетический анализ, изучение митохондриальной дисфункции, тераностику.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrovsky Y.P., Ratiok L.V., Hrabianuk I.A., et al. Infectious complications in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2011;13(4):24–31. (In Russian). doi: 10.15825/1995-1191-2011-4-24-31.
2. Pyanzova T.V., Basters E.R., Zvereva T.N., et al. A case of Tuberculosis in the Patient after Orthotopic Heart Transplantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(9):46–52. (In Russian). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-46-52
3. Simonenko M.A., Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., et al. Invasive pulmonary aspergillosis after heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(2):30–35. (In Russian). doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-30-35
4. Simonenko M.A., Nikolaev G.V., Fedotov P.A., et al. Infectious complications in the early period after heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(5):37. (In Russian)
5. Simonenko M.A., Fedotov P.A., Monosova K.I., et al. Esophageal actinomycosis in recipient after heart transplantation. *Journal Infectology*. 2018;10(3):147–150. (In Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-147-150
6. Andreev S.S., Ketskalo M.V., Narusova P.O., et al. Secondary Infections in Patients with Extremely Severe COVID-19 During ECMO Therapy. *General Reanimatology*. 2023;19(2):4–13. (In Russian). doi: 10.15360/1813-9779-2023-2-2265
7. Rybalkina T.N., Pulnova N.L., Karazhas N.V., et al. The role of pneumocysts in the etiology of bronchopulmonary complications in patients with orthotopic heart transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2022;24(2):134–138. (In Russian). doi: 10.36488/cmacc.2022.2.134-138
8. Vechorko V.I., Gordeev I.G., Gubareva E.V., et al. COVID-19 infection after recent heart transplantation: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3904. (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3904
9. Gabrielyan N.I., Sharapchenko S.O., Kisil O.V., et al. Epidemiology issues in problem of antibiotic resistance of clinical pathogens. *Medical alphabet*. 2020;(34):6–8. (In Russian). doi:10.33667/2078-5631-2020-34-6-8
10. Daudova A.D., Demina J.Z., Genatullina G.N., et al. Antibacterial Resistance. *The Challenge of Modernity. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(3-4):66–75. (In Russian). doi: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75
11. Spiridonov S.V., Ostrovsky Y.P., Valentyukovich A.V. The results of heart transplantation in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(5):46. (In Russian)
12. Pons S., Sonnevile R., Bouadma L., et al. Infectious complications following heart transplantation in the era of high-priority allocation and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2019 Jan 25;9(1):17. doi: 10.1186/s13613-019-0490-2
13. Multani A., Moayed Y., Puing A., et al. Recent Trends of Infectious Complications Following Heart Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(10):e284–e294. doi: 10.1097/TP.00000000000003307
14. Zhou Y., Cai J., Wang X., et al. Distribution and resistance of pathogens in infected patients within 1 year after heart transplantation. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:132–137. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.137
15. Vidal C., Pasqualotto R., James A., et al. Predictive risk factors for postoperative pneumonia after heart transplantation. *BMC Anesthesiol*. 2020 Jan 7;20(1):8. doi: 10.1186/s12871-019-0923-3
16. Fardman A., Nachum E., Wiedner A., et al. Is Heart Transplantation from Mycobacterium Tuberculosis Positive Donor Safe? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023 April 4;42(s):260. doi: 10.1016/j.healun.2023.02.594
17. Jordan A.M., Tatum R., Ahmad D., et al. Infective endocarditis following heart transplantation: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2022 Jan;36(1):100672. doi: 10.1016/j.trre.2021.100672
18. Flores-Umanzor E., Ivey-Miranda J.B., Pujol-Lopez M., et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: Is mortality decreasing? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Jul;38(7):497–501. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2019.08.004
19. Mahdavi M., Mortaz-Hejri G., Shahzadi H., et al. Case of Renal Aspergillosis after Heart Transplant: Diagnosis and Treatment. *Int J Organ Transplant Med*. 2021;12(2):50–52.
20. Burzio C., Balzani E., Corcione S., et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia after Heart Transplantation: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Pathogens*. 2023 Oct 21;12(10):1265. doi: 10.3390/pathogens12101265
21. Permpalung N., Kittipibul V., Mekraksak P., et al. A Comprehensive Evaluation of Risk Factors for Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Adult Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2021 Oct 1;105(10):2291–2306. doi: 10.1097/TP.00000000000003576
22. Ilonze O.J., Ballut K., Rao R.S., et al. SARS-CoV-2 infection in heart transplant recipients: a systematic literature review of clinical outcomes and immunosuppression strategies. *Heart Fail Rev*. 2022 Sep;27(5):1653–1663. doi: 10.1007/s10741-021-10181-y
23. Diaz-Arocutipa C., Carvallo-Castafieda D., Luis-Ybañez O., et al. COVID-19 in heart transplant recipients during February-August 2020: A systematic review. *Clin Transplant*. 2021 Sep;35(9):e14390. doi: 10.1111/ctr.14390
24. Madan S., Chan M.A.G., Saeed O., et al. Early Outcomes of Adult Heart Transplantation From COVID-19 Infected Donors. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jun 20;81(24):2344–2357. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.022
25. Karruli A., de Cristofaro J., Andini R., et al. Risk Factors and Outcome of Multidrug-Resistant Infections after Heart Transplant: A Contemporary Single Center Experience. *Microorganisms*. 2021 Jun 3;9(6):1210. doi: 10.3390/microorganisms9061210