

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Эйдельштейн И.А.
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца

Каражас Н.В.¹, Пульнова Н.Л.¹, Рыбалкина Т.Н.¹, Бошьян Р.Е.^{1,2}, Корниенко М.Н.¹, Аветисян Л.Р.¹, Черешнева Е.В.², Иванова М.Ю.², Кабикова О.Ф.¹, Габриэлян Н.И.³

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Наталья Владимировна Каражас
Эл. почта: karazhas@inbox.ru

Ключевые слова: трансплантация сердца, иммуносупрессия, герпесвирусы, антитела, оппортунистические инфекции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить роль герпесвирусов в развитии инфекционных осложнений у больных после пересадки сердца на основании обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций (ГВИ).

Материалы и методы. В работе представлены результаты комплексного обследования на маркеры ГВИ пациентов, которым была проведена ортотопическая трансплантация сердца в НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России (Москва). Всего под наблюдением было 86 больных. Для установления этиологического диагноза инфекционных осложнений все образцы сывороток крови, а также образцы клеток крови исследовали на маркеры ГВИ. Определение титров антител классов IgM и IgG к герпесвирусам (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Для обнаружения герпесвирусов и их антигенов в лейкоцитах периферической крови использовали метод непрямой иммунофлюоресценции. Ранние антигены ЦМВ и ВГЧ-6, а также репродукцию ВПГ и ВЭБ выявляли быстрым культуральным методом.

Результаты. Проведенная работа свидетельствует о широкой распространенности герпесвирусов в исследуемых группах. Показано, что во всех группах пациентов со сниженным иммунитетом герпесвирусы проявляли себя всегда как микст-инфекции.

Выводы. Исследование дает основания проводить всем пациентам лабораторную диагностику с целью дифференцировки типов вирусов герпеса и степени их активности для выявления активизации и купирования ГВИ.

Original Article

Significance of herpesvirus infections in the etiology of bronchopulmonary complications in patients undergoing heart transplantation

Karazhas N.V.¹, Pulnova N.L.¹, Rybalkina T.N.¹, Boshyan R.E.^{1,2}, Kornienko M.N.¹, Avetisyan L.R.¹, Cheresheva E.V.², Ivanova M.Yu.², Kabikova O.F.¹, Gabrielyan N.I.³

¹ N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Contacts:

Natalya V. Karazhas
E-mail: karazhas@inbox.ru

Key words: heart transplantation, immunosuppression, herpesviruses, antibodies, opportunistic infections.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To study significance of herpesviruses in the development of infectious complications in patients after heart transplantation based on the detection of markers of herpesvirus infections.

Materials and methods. The paper presents the results of a comprehensive examination for markers (HVI) of patients who underwent orthotopic heart transplantation at the V.I. Shumakov National Medical Center of Transplantology and Artificial Organs (Moscow). A total of 86 patients were observed. To establish the etiological diagnosis of infectious complications, all the blood serum and blood cell samples were analyzed for markers of herpesvirus infections. The titers of IgM and IgG antibodies to herpesviruses (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV and HCV-6) in blood serum were determined using enzyme-linked immunoassay. Indirect immunofluorescence was used to detect herpesviruses and their antigens in peripheral blood leukocytes. Early CMV and HCV-6 antigens as well as reproduction of HSV and EBV were detected by a rapid cultural method.

Results. There was a wide prevalence of herpesviruses in the studied groups. It was shown that in all groups of patients with reduced immunity, herpesviruses always manifested themselves as mixed infections.

Conclusions. The study gives grounds to carry out laboratory diagnostics for all patients in order to differentiate the types of herpes viruses and the degree of their activity in order to identify activation and relief of infectious processes caused by herpes viral infections.

Введение

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) является радикальным методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Трансплантация любого органа требует пожизненной иммуносупрессивной терапии. Не является исключением и ОТТС. Иммуносупрессия предотвращает отторжение трансплантата, однако при этом страдает и нарушается естественный иммунный ответ на инфекционные агенты и многократно увеличивается риск инфекционных осложнений. Важно отметить, что только в первый год после пересадки частота их достигает 65% [1, 2].

Работа, результаты которой представлены в данной статье, посвящена инфекционным осложнениям после трансплантации сердца, которые вызваны оппортунистическими инфекциями (ОИ), в частности, герпесвирусными инфекциями (ГВИ). Наиболее распространенными вирусными патогенами у реципиентов трансплантата являются цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ). Поражения при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГИ), могут носить различный характер, в частности, может развиваться пневмония [3]. Имеются данные о развитии гепатита, вызванного ВПГ [4].

Что касается другого представителя семейства вирусов герпеса – ЦМВ, то накоплено еще больше сведений в отношении его способности вызывать осложнения после трансплантации [5]. Так, например, исследования показали, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является фактором риска развития васкулопатии сердечного трансплантата и влияет на снижение долгосрочной выживаемости после трансплантации сердца [6]. В целом, ЦМВИ является частым осложнением после операции по пересадке сердца и приводит к потере трансплантата у взрослых [7].

Этиологическая роль вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в инфекционных осложнениях после трансплантации сердца изучена недостаточно. В этой связи профилактике осложнений, которые вызываются герпесвирусами, у больных после трансплантации солидных органов, в частности сердца, уделяется большое внимание [7-9].

Цель исследования – изучить роль герпесвирусов в возникновении инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации сердца на основании обнаружения маркеров ГВИ (ЦМВИ, ВПГИ, ВЭБИ и ВГЧИ-6).

Материалы и методы

В работе представлены результаты комплексного обследования на маркеры ГВИ у пациентов, которым была проведена ОТТС в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (Москва). Всего под наблюдением было 86 пациентов, которые по срокам обследования из-за возникшего инфекционного осложнения были разделены на 3 группы: первая группа (n = 48) включала

пациентов, у которых инфекционные осложнения развились в течение первых суток и до 1 мес. после операции, вторая группа (n = 16) – со сроком наблюдения от 1 до 3 мес., третья группа (n = 22) – пациенты, у которых обследование проводилось через 3 мес. и более после пересадки сердца. Из всех обследованных пациентов 35 были из Москвы и области, 34 из Центрального региона, 9 из Южного, 8 человек с Севера и Дальнего Востока. В выборке из 86 пациентов было 67 мужчин и 19 женщин. Средний возраст мужчин составил 47,3 года, женщин – 33 года.

Для установления этиологического диагноза инфекционных осложнений все образцы сыворотки крови, а также образцы клеток крови исследовали на маркеры ГВИ. Определение титров антител классов IgM и IgG к герпесвирусам (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Для исследований использовали стандартные наборы реагентов производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск), за исключением IgM к ВГЧ-6, где применяли набор реагентов Anti-HHV-6 IIFT (IgM) от «Euroimmun» (Германия). Для обнаружения герпесвирусов и их антигенов в лейкоцитах периферической крови использовали метод непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) с применением гипериммунных сывороток, ФИТЦ-конъюгата и красителя Эванса синего. Ранние антигены ЦМВ и ВГЧ-6, а также репродукцию ВПГ и ВЭБ выявляли быстрым культуральным методом (БКМ) на фибробластах человека и клеточных культурах Vero. Для подготовки культуральных препаратов к просмотру под флюоресцентным микроскопом использовали специфические иммуноглобулины, меченые ФИТЦ.

Диагностика и анализ результатов проводились в соответствии с алгоритмом диагностики ГВИ, разработанным в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России [10]. Обнаружение различных маркеров ГВИ позволило не только установить общее количество инфицированных герпесвирусами среди обследованных пациентов, перенесших ОТТС, но и определить у них стадию заболевания.

Согласно данному алгоритму, к активной инфекции отнесены: острая первичная инфекция или реактивация. Для острой инфекции характерно выявление следующих маркеров:

- антител класса IgM – изолированных или в сочетании с антителами класса IgG;
- изолированных или сочетанных антител класса IgM одновременно с репродукцией вируса и/или ранними, общими и поздними антигенами (НИФ и БКМ), и/или ДНК (ПЦР) возбудителя.

При реактивации инфекции нередко в начале определяют ДНК или антигены возбудителя в клетках крови, затем уже в разгар заболевания в сыворотке крови выявляют антитела класса IgG в диагностической сероконверсии (4-кратное нарастание диагностического титра)

в сочетании с обнаружением в клетках крови ДНК или антигенов возбудителя, а также репродукции вируса. Острый период заболевания или стадия реактивации завершается реконвалесценцией и характеризуется наличием антител класса IgG в диагностической сероконверсии и выше.

Немаловажное значение имеет латентная инфекция, на которую указывает наличие следующих маркеров: антитела класса IgG в анамнестических титрах (ниже диагностического) свидетельствуют об инфицировании без развития заболевания, а о перенесенной ранее инфекции свидетельствует выявление антител класса IgG в диагностическом титре, но не превышающем диагностическую сероконверсию. Обнаружение самого возбудителя, его антигенов или ДНК в слюне или моче говорит о носительстве.

Суммарное выявление как активных, так и латентных форм ОИ позволяет судить об уровне инфицированности обследуемых.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. При расчете интенсивных показателей проводили оценку доверительных интервалов (ДИ) по методу Уилсона [11].

Результаты и обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что активные и недавно перенесенные ГВИ были выявлены у значительного числа пациентов с ОТТС. Наиболее часто диагностировали ВПГИ (72,1%), несколько реже ЦМВИ (38,4%). ВЭБИ (25,6%) и ВГЧИ-6 (13,9%) встречались значительно реже.

У реконвалесцентов во всех трех группах преобладала ВПГИ – 52,0%, 50,0% и 45,5% соответственно. Далее следовала ЦМВИ – 22,9%, 25,0%, 22,7% соответственно. В группе до 1 мес. и в группе 1-3 мес. отсутствовала ВГЧИ-6.

Если рассматривать всех пациентов с активной или недавно перенесенной инфекцией, то по мере убывания частоты можно расположить эти инфекции следующим образом: ВПГИ – 72,1%, ЦМВИ – 38,4%, ВЭБИ – 25,6%, ВГЧИ-6 – 13,9%.

Анализ результатов обследования пациентов с ОТТС на активные формы ГВИ позволил выявить две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с острой стадией ГВИ, во вторую – пациенты с реактивацией этих инфекций. Кроме того, маркеры ГВИ выявляли у разных групп пациентов с ОТТС в зависимости от сроков после операции: до 1 мес., 1-3 мес. и более 3 мес. (Рисунок 1).

Среди пациентов с активной ВПГИ, у которых она развилась в течение первого месяца после трансплантации (1-я группа), 88,9% выявленных маркеров ВПГИ приходилось на реактивацию, и только 11,1% – на острую инфекцию. В группе со сроком после ОТТС от 1 до 3 мес. (2-я группа) на реактивацию приходилось уже значительно меньше случаев ВПГИ (66,7%), в то время как с острой инфекцией количество случаев возросло до

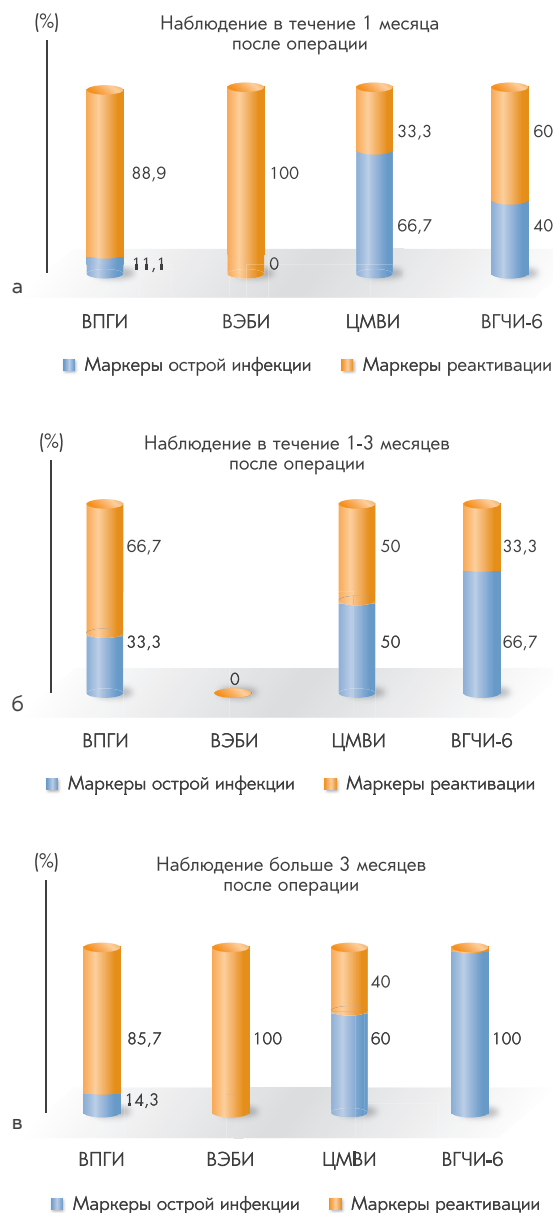


Рисунок 1. Доля маркеров острой инфекции и реактивации при выявлении активных ГВИ у пациентов с ОТТС (n = 86)

33,3%. В 3-й группе реактивация ВПГИ наблюдалась у 85,7% пациентов, острая инфекция – в 14,3% случаев. В 1-й группе пациентов с активной ВПГИ выявлен самый большой процент реактивации ВПГИ, что связано с уменьшением иммунной реактивности организма в результате кровопотери и реакции на стресс в результате сложной и длительной полостной операции. Во 2-й группе за счет того, что пациенты пробыли в стационаре значительный срок (больше месяца), не исключена вероятность инфицирования в лечебном учреждении, на что указывает рост количества пациентов с первичной острой инфекцией. Анализ 3-й группы показал снижение иммунитета за счет длительной иммуносупрессивной терапии (более 3 мес.) и, как следствие, реактивацию ВПГИ.

Обращает на себя внимание тот факт, что все случаи активной ВЭБИ у пациентов 1-й группы связаны с реактивацией инфекции (100%); маркеров острой ВЭБИ обнаружено не было. Как и в случае с ВПГИ, это связано с обширным оперативным вмешательством. Во 2-й группе ни острой ВЭБИ, ни реактивации выявлено не было. В 3-й группе реактивация инфекции также составила 100% при полном отсутствии маркеров острой ВЭБИ, что свидетельствует об отсутствии недавнего инфицирования.

Показатели выявления маркеров ЦМВИ в 1-й группе пациентов с ОТТС распределились следующим образом: доля острой инфекции от общего количества пациентов с активной инфекцией составила 66,7%, реактивации – 33,3%. Во 2-й группе острая ЦМВИ и реактивация распределилась поровну (по 50%). В 3-й группе доля острой инфекции составила 60%, реактивации – 40%. Таким образом, в отношении ЦМВИ можно сделать заключение, что активная инфекция (первичная острая ЦМВИ и ее реактивация) встречалась примерно с одинаковой частотой на разных сроках наблюдения, поскольку выявленные различия не были статистически значимыми.

При обследовании на ВГЧИ-6 все случаи активной инфекции распределились следующим образом: на острую инфекцию в 1-й группе приходилось 40%, на реактивацию – 60%. Во 2-й группе острую инфекцию выявили в 66,7% случаев, реактивацию – в 33,3%. В 3-й группе все случаи активной инфекции приходились на острую инфекцию. Не исключена вероятность присоединения внутрибольничной ВГЧИ-6 в результате длительного нахождения в стационаре после оперативного вмешательства.

Анализ результатов обследования пациентов с ОТТС на активные формы ГВИ и недавно перенесенные ГВИ позволил оценить активность инфекции в разные сроки после пересадки сердца. В первую группу вошли лица с активной стадией ГВИ, во вторую – с реконвалесценцией этих инфекций (Таблица 1).

Среди пациентов с активной ВПГИ из 1-й группы, у которых она развилась в течение первого месяца после трансплантации, доля выявленных маркеров ВПГИ составила 18,8%, в то время как реконвалесценция – почти 53%. Равными показателями представлены маркеры острой ЦМВИ и ВЭБИ – по 12,5%. Однако реконвалесцентом по ВЭБИ нами было выявлено 8,3%, тогда как для ЦМВИ этот показатель составил 22,9%. При обследовании на ВГЧИ-6 активная инфекция была обнаружена в 10,4% случаев, реконвалесцентом не было. Суммарно активная или недавно перенесенная инфекция в 1-й группе распределилась следующим образом: ВПГИ – 70,8%, ЦМВИ – 35,4%, ВЭБИ – 20,8% и ВГЧИ-6 – 10,4%.

Во 2-й группе обследование на активную ВПГИ и ВГЧИ-6 выявило по 18,8% положительных маркеров, реконвалесценция составила 50%, а по ВГЧИ-6 реконвалесценции не выявлено. Маркеров активной ВЭБИ не было обнаружено, на активную ЦМВИ пришлось 12,5%, а реконвалесцентом по этим двум инфекциям распределились поровну (по 25,5%). Суммарно активная инфекция и реконвалесценция во 2-й группе распределилась следующим образом: ВПГИ – 68,8%, ЦМВИ – 37,5%, ВЭБИ – 25,0% и ВГЧИ-6 – 18,8%.

В 3-й группе среди пациентов с активной ВПГИ, у которых инфекция развилась спустя 3 мес. после транс-

Таблица 1. Выявление маркеров активной и недавно перенесенной инфекции у пациентов с ОТТС

| Группа, период, число обследованных (n = 86) | | | ГВИ | Активная или недавно перенесенная инфекция | | | | | |
|--|----------|--------|--------|--|-------------|------------------|-------------|-------|-------------|
| | | | | Активная инфекция | | Реконвалесценция | | Итого | |
| | | | | n | % | n | % | n | % |
| I | < 1 мес. | n = 48 | ВПГИ | 9 | 18,8 ± 13,0 | 25 | 52,0 ± 9,9 | 34 | 70,8 ± 7,8 |
| | | | ВЭБИ | 6 | 12,5 ± 13,5 | 4 | 8,3 ± 13,8 | 10 | 20,8 ± 12,8 |
| | | | ЦМВИ | 6 | 12,5 ± 13,5 | 11 | 22,9 ± 12,7 | 17 | 35,4 ± 11,6 |
| | | | ВГЧИ-6 | 5 | 10,4 ± 12,5 | 0 | 0,0 | 5 | 10,4 ± 13,7 |
| II | 1–3 мес. | n = 16 | ВПГИ | 3 | 18,8 ± 22,5 | 5 | 50,0 ± 17,7 | 11 | 68,8 ± 13,9 |
| | | | ВЭБИ | 0 | 0,0 | 4 | 25,0 ± 21,6 | 4 | 25,0 ± 21,7 |
| | | | ЦМВИ | 2 | 12,5 ± 23,3 | 4 | 25,0 ± 21,7 | 6 | 37,5 ± 19,8 |
| | | | ВГЧИ-6 | 3 | 18,8 ± 22,6 | 0 | 0,0 | 3 | 18,8 ± 22,6 |
| III | > 3 мес. | n = 22 | ВПГИ | 7 | 31,8 ± 17,6 | 10 | 45,5 ± 15,7 | 17 | 77 ± 10,2 |
| | | | ВЭБИ | 6 | 27,3 ± 18,2 | 2 | 9,1 ± 20,3 | 8 | 36,4 ± 17,0 |
| | | | ЦМВИ | 5 | 22,7 ± 18,7 | 5 | 22,7 ± 18,7 | 10 | 45,4 ± 15,7 |
| | | | ВГЧИ-6 | 2 | 9,1 ± 20,3 | 2 | 9,1 ± 20,3 | 4 | 18Д ± 19,2 |
| Итого: | | | ВПГИ | 19 | 22,1 ± 9,5 | 43 | 50,0 ± 7,6 | 62 | 72,1 ± 5,7 |
| | | | ВЭБИ | 12 | 14,0 ± 10,0 | 10 | 11,6 ± 10,1 | 22 | 25,6 ± 9,3 |
| | | | ЦМВИ | 13 | 15,1 ± 9,9 | 20 | 23,3 ± 9,45 | 33 | 38,4 ± 8,5 |
| | | | ВГЧИ-6 | 10 | 11,6 ± 10,1 | 2 | 2,3 ± 10,6 | 12 | 13,9 ± 9,9 |

ВГЧИ-6 – инфекция, вызванная вирусом герпеса 6-го типа; ВПГИ – инфекция, вызванная вирусом простого герпеса; ВЭБИ – инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр; ГВИ – герпесвирусная инфекция; ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция.

Таблица 2. Выявление маркеров латентной инфекции у пациентов с ОТТС

| Группа, период, число обследованных (n = 86) | | | ОИ | Латентная форма инфекции | | | | | |
|--|----------|--------|--------|-----------------------------|-------------|--|-------------|-------|--------------|
| | | | | Перенесенная ранее инфекция | | Инфицирование без развития заболевания | | Итого | |
| | | | | n | % | n | % | n | % |
| I | < 1 мес. | n = 48 | ВПГИ | 14 | 29,2 ± 12,2 | 0 | 0,0 | 14 | 29,2 ± 12,2 |
| | | | ВЭБИ | 23 | 47,9 ± 10,4 | 10 | 20,8 ± 12,8 | 33 | 68,7 ± 8,0 |
| | | | ЦМВИ | 17 | 35,4 ± 11,6 | 13 | 27,1 ± 12,3 | 30 | 62,5 ± 8,8 |
| | | | ВГЧИ-6 | 2 | 4,2 ± 14,2 | 12 | 25,0 ± 12,5 | 14 | 29,2 ± 12,2 |
| II | 1–3 мес. | n = 16 | ВПГИ | 5 | 31,2 ± 20,7 | 0 | 0,0 | 5 | 31,2 ± 20,7 |
| | | | ВЭБИ | 6 | 37,5 ± 19,8 | 6 | 37,5 ± 19,8 | 12 | 75,0 ± 12,5 |
| | | | ЦМВИ | 5 | 31,2 ± 20,7 | 5 | 31,2 ± 20,7 | 10 | 62,5 ± 15,3 |
| | | | ВГЧИ-6 | 1 | 6,3 ± 24,3 | 6 | 37,5 ± 19,8 | 7 | 43,8 ± 18,8 |
| III | > 3 мес. | n = 22 | ВПГИ | 4 | 18,2 ± 19,3 | 1 | 4,5 ± 20,7 | 5 | 22,7 ± 18,7 |
| | | | ВЭБИ | 7 | 31,8 ± 17,6 | 7 | 31,8 ± 17,6 | 14 | 63,6 ± 12,9 |
| | | | ЦМВИ | 12 | 54,6 ± 14,4 | 0 | 0,0 | 12 | 54,6 ± 14,4 |
| | | | ВГЧИ-6 | 0 | 0,0 | 6 | 27,3 ± 18,2 | 6 | 27,3 ± 18,19 |
| Итого: | | | ВПГИ | 23 | 26,7 ± 9,4 | 1 | 1,2 ± 10,9 | 24 | 27,9 ± 9,2 |
| | | | ВЭБИ | 36 | 41,9 ± 8,2 | 23 | 26,7 ± 9,2 | 59 | 68,6 ± 6,0 |
| | | | ЦМВИ | 34 | 39,5 ± 8,4 | 18 | 20,9 ± 9,6 | 52 | 60,4 ± 6,8 |
| | | | ВГЧИ-6 | 3 | 3,5 ± 10,6 | 24 | 27,9 ± 9,2 | 27 | 31,4 ± 8,9 |

ВГЧИ-6 – инфекция, вызванная вирусом герпеса 6-го типа; ВПГИ – инфекция, вызванная вирусом простого герпеса; ВЭБИ – инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр; ГВИ – герпесвирусная инфекция; ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция.

плантации, доля выявленных маркеров ВПГИ составила 31,8%, реконвалесцентов – 45,5%. Активная форма ВЭБИ обнаружена у 27,3%, в стадии реконвалесценции – у 9,1%. Показатели ЦМВИ и ВГЧИ-6 в этой группе были выявлены поровну – по 22,7% и 9,1% соответственно. Суммарно активная инфекция и реконвалесценция в 3-й группе распределилась следующим образом: ВПГИ – 77,3%, ЦМВИ – 45,4%, ВЭБИ – 36,4% и ВГЧИ-6 – 18,2%.

Анализ по инфекциям позволил оценить преобладающие типы герпесвирусов в исследуемых группах. Среди пациентов с активной ВПГИ из 1-й группы, у которых ВПГИ развилась в течение первого месяца после трансплантации, 52,0% выявленных маркеров ВПГИ приходилось на реконвалесценцию и только 18,8% – на активную инфекцию. В группе со сроком после операции от 1 до 3 мес. на активную форму и реконвалесценцию приходилось примерно столько же случаев ВПГИ, сколько и в 1-й группе (50,0% и 18,8% соответственно). В 3-й группе реконвалесценция ВПГИ наблюдалась у 45,5% пациентов, в то время как показатели активной инфекции выросли до 31,8% случаев. Учитывая, что пациенты находились в стационаре значительный срок (больше месяца), не исключена вероятность инфицирования в лечебном учреждении, на что указывает рост количества пациентов с активной инфекцией в этой группе.

Показатели выявления маркеров ЦМВИ в 1-й и 2-й группах пациентов с ОТТС распределились примерно одинаково: доля активной инфекции от общего коли-

чества пациентов составила 12,5%, реконвалесценция – 22,9% и 25% соответственно. В 3-й группе вырос показатель активной инфекции (22,7%) и сравнялся с показателем реконвалесценции (22,7%). Таким образом, в отношении ЦМВИ можно сделать заключение, что активная и недавно перенесенная инфекция (активная ЦМВИ и ее реконвалесценция) встречались примерно с одинаковой частотой на разных сроках наблюдения, поскольку выявленные различия не были статистически значимыми.

При обследовании на ВГЧИ-6 все случаи активной инфекции и реконвалесценции распределились следующим образом: на активную инфекцию в 1-й и 2-й группах приходилось 10,4% и 18,8% соответственно, реконвалесценции обнаружено не было. В 3-й группе случаев активной инфекции и реконвалесценции выявлено поровну (по 9,1%). Эти данные говорят о том, что не исключена вероятность присоединения внутрибольничной ВГЧИ-6 на сроках от 1 до 3 мес. в результате длительного нахождения в стационаре после оперативного вмешательства.

Латентная инфекция в нашем исследовании была разделена на две подгруппы: перенесенная ранее инфекция и инфицирование без развития заболевания. Суммарно среди всех обследованных на ВПГИ латентная инфекция определялась в 27,9% (Таблица 2). В группе со сроком после операции более 3 мес. отсутствовали пациенты с ВГЧИ-6. Следует отметить, что в этой группе наблюдался самый высокий уровень распространения маркеров ЦМВИ – 54,6%. В двух других группах ЦМВИ представлена значениями более 30%. Следующей по представленности инфекцией была ВЭБИ: в группе со

сроком после операции до 1 мес. (1-я группа) – 47,9%, во 2-й и 3-й группах – более 30%. Суммарно в подгруппе «перенесенная ранее инфекция» наиболее распространенной была ВЭБИ – 41,9%, затем следовали ЦМВИ – 39,5%, ВПГИ – 26,7%, ВГЧИ-6 – 3,5%. В подгруппе «инфицирование без развития заболевания» практически равные показатели определялись у ВЭБИ и ВГЧИ-6 – 26,7% и 27,9% соответственно. ЦМВИ определялась в 20,9% случаев, а наиболее редкой была ВПГИ (1,2%).

Заключение

Результаты проведенной нами работы свидетельствуют о широкой распространенности герпесвирусов в исследуемых группах. Маркеры ГВИ были выявлены у пациентов с ОТТС в диапазоне от 45% (ВГЧИ-6) до 100% (ВПГИ) случаев. Следует отметить, что во всех

группах пациентов со сниженным иммунитетом герпесвирусы проявляли себя всегда как микст-инфекции.

В условиях постоянно проводимого иммуносупрессивного лечения создается высокий риск активации латентной инфекции и развития осложнений, обусловленных ГВИ, что требует постоянного контроля за данной категорией больных. Выявление значительного числа случаев активной ГВИ у пациентов с ОТТС дает основания проводить всем пациентам, готовящимся к пересадке сердца, лабораторную диагностику для дифференциальной диагностики типов герпеса и степени активности каждой инфекции до операции, а также через 1, 3 и 6 мес. после операции для выявления активизации инфекционных процессов, обусловленных герпесвирусами. На основании результатов исследования может быть внедрена медикаментозная профилактика противовирусными препаратами до и после трансплантации.

Литература

- Ostrovsky Y.P., Ratiok L.V., Hrabianuk I.A., Yudina O.A., Kuryanskaya E.K., Kolyadko M.G., et al. Infectious complications in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011;13(4):24-31. Russian. (Островский Ю.П., Рачок Л.В., Гребенюк И.А., Юдина О.А., Курлянская Е.К., Колядко М.Г. и соавт. Инфекционные осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011;13(4):24-31.)
- Chello C., Lusini M., Nenna A., Nappi F., Spadaccio C., Satriano U.M., et al. Deep sternal wound infection (DSWI) and mediastinitis after cardiac surgery: current approaches and future trends in prevention and management. *Surg Technol Int*. 2020;36:212-216. PMID: 32215903.
- Cunha B.A., Eisenstein L.E., Dillard T., Krol V. Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in a heart transplant: diagnosis and therapy. *Heart Lung*. 2007;36(1):72-78. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2006.07.005
- Rea F., Potena L., Yonan N., Wagner F., Calabrese F. Cytomegalovirus hyper immunoglobulin for CMV prophylaxis in thoracic transplantation. *Transplantation*. 2016;100(Suppl. 3):S19-26. DOI: 10.1097/TP.0000000000001096
- Cytomegalovirus infection in adults after solid organ transplantation. Clinical guidelines were reviewed and recommended for approval by the Profile Commission on Infectious Diseases of the Ministry of Health of Russia at a meeting on October 8, 2014. Approved by the decision of the Plenum of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014. Russian. (Цитомегаловирусная инфекция у взрослых после трансплантации солидных органов. Клинические рекомендации рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по инфекционным болезням Минздрава России на заседании 8 октября 2014 года. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года.)
- Heim C., Müller P.P., Tandler R., Cherikh W.S., Toll A.E., Stehlik J., et al. Cytomegalovirus donor seropositivity negatively affects survival after heart transplantation. *Transplantation*. 2022;106(6):1243-1252. DOI: 10.1097/TP.0000000000003961
- Rabbani N., Kronmal R.A., Wagner T., Kemna M., Albers E.L., Hong B., et al. Association between cytomegalovirus serostatus, antiviral therapy, and allograft survival in pediatric heart transplantation. *Transpl Int*. 2022;35:10121. DOI: 10.3389/ti.2022.10121
- Nikulina V.P., Andreytseva O.I., Syutkin V.E., Godkov M.A., Chzhao A.V. Features of formation of the immune response to infection caused by viruses of the Herpesviridae family or viruses of hepatitis C and B in patients after liver transplantation. *Transplantologiya*. 2012;(3):33-41. Russian. (Никулина В.П., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е., Годков М.А., Чжао А.В. Особенности формирования иммунного ответа на инфекцию, вызванную вирусами семейства Herpesviridae или вирусами гепатитов С и В, у пациентов после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2012;(3):33-41.) DOI: 10.23873/2074-0506-2012-0-3-33-41
- Infections in transplantology. Edited by S.V. Gauthier. Moscow: Triada, 2010. 382 p. Russian. (Инфекции в трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М.: Триада, 2010. 382 с.)
- Karazhas N.V., Feklisova L.V., Semenenko T.A., Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Gotvyanskaya T.P., et al. Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children in the North-Eastern regions of Russia. *Detskiye Infektsii*. 2019;18(4):5-11. Russian. (Каражас Н.В., Феклисова Л.В., Семенов Т.А., Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Готвянская Т.П. и соавт. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России. *Детские инфекции*. 2019;18(4):5-11.) DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-5-11
- Grijbovski A.M. Confidence intervals for proportions. *Jekologija cheloveka*. 2008;5:57-60. Russian. (Грибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. *Экология человека*. 2008;5:57-60.)