DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-30-35

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

М.А. Симоненко¹, М.Ю. Ситникова¹, П.А. Федотов¹, Ю.В. Сазонова¹, М.А. Борцова¹, К.И. Моносова¹, Л.А. Васильева², Л.Б. Митрофанова¹, Г.В. Николаев¹, М.Л. Гордеев¹, М.А. Карпенко¹

¹ ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценить частоту развития, определить особенности течения инвазивного аспергиллеза легких (АСП) и выявить факторы риска развития заболевания у реципиентов после трансплантации сердца (ТС). **Материалы и методы.** С января 2010-го по декабрь 2019 г. было выполнено 137 ТС: средний возраст 46 ± 14 лет; мужчин – 102 (74%), женщин – 35 (26%). Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина, микофенолата мофетил (ММФ) и глюкокортикостероиды (ГКС). Индукционная терапия была представлена базиликсимабом (81%, $n = 111$) и антитимоцитарным иммуноглобулином (15%, $n = 20$). Проведен ретроспективный анализ пациентов с выявленным инвазивным АСП, перенесенным после ТС, оценены факторы риска развития АСП. У пациентов с ранним АСП изучены длительность нахождения в отделении реанимации (ОР) и продолжительность ИВЛ, исходная тяжесть состояния. Всем пациентам с подозрением на пневмонию проводились бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и компьютерная томография грудной клетки (КТ ОГК). **Результаты.** За время наблюдения было зарегистрировано 58 эпизодов пневмоний, из них 16 (28%) – АСП (возраст от 33 до 64 лет). У всех пациентов был целевой уровень концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови, у 15 из 16 пациентов в качестве индукционной терапии был применен базиликсимаб. У половины реципиентов АСП развился в ранние сроки после ТС (менее 3 месяцев после ТС), у остальных ($n = 8$) – в поздние сроки (3 месяца – 1 год после ТС). Диагноз был верифицирован: у 14 из 16 пациентов наблюдалось повышение коэффициента позитивности антиген *Aspergillus* в БАЛ до $7,2 (2,8 \pm 1,6)$, имели место специфические изменения по КТ ОГК. У двух пациентов диагностические критерии АСП отсутствовали, но диагноз был поставлен по результатам гистологического исследования после резекции нижней доли левого легкого. Всем пациентам проводилась терапия вориконазолом продолжительностью от 2 до 6 месяцев, коррекция иммуносупрессивной терапии (коррекция дозы такролимуса и ММФ) и контроль уровня лейкоцитов в динамике. Полное излечение заболевания было достигнуто у 13 (81%) пациентов. Двое больных умерли в течение 30 дней после ТС в отделении реанимации, один – от заболеваний мочеполовой системы, вызванных бактериальной флорой и приведших к развитию уросепсиса, через 4 месяца после начала лечения АСП. У всех пациентов имели место факторы риска развития АСП: прием иммуносупрессии, в том числе ГКС ($n = 16$), длительное пребывание в ОР ($n = 14$), инотропная поддержка более 2 суток в раннем посттрансплантационном периоде ($n = 10$), кахексия на момент ТС ($n = 6$), лейкопения ($n = 9$) и нейтропения ($n = 14$). **Заключение.** У пациентов после ТС встречаемость АСП среди инфекций дыхательных путей составляет 28%. Наиболее высоким риск развития АСП был в течение первого года после ТС. У большинства реципиентов заболевание было выявлено на начальных стадиях, в 12% случаев для диагностики потребовалось проведение оперативного вмешательства. Снижение риска развития АСП было ассоциировано с коррекцией следующих факторов риска этого заболевания у всех пациентов: объем иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации и предотвращение развития нейтропении как маркера инфекционных осложнений или переизбытка иммуносупрессии. Ранняя диагностика АСП позволила у большинства реципиентов начать своевременную специфическую терапию и добиться положительного эффекта у 80% из них.

Ключевые слова: трансплантация сердца, инфекционные осложнения, инвазивный аспергиллез легких.

Для корреспонденции: Симоненко Мария Андреевна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (921) 952-43-55. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com, simonenko_ma@almazovcentre.ru

Corresponding author: Maria Symonenko. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (921) 952-43-55. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com, simonenko_ma@almazovcentre.ru

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS AFTER HEART TRANSPLANTATION

M.A. Simonenko¹, M.Yu. Sitnikova¹, P.A. Fedotov¹, Yu.V. Sazonova¹, M.A. Bortsova¹,
K.I. Monosova¹, L.A. Vasilieva², L.B. Mitrofanova¹, G.V. Nikolaev¹, M.L. Gordeev¹,
M.A. Karpenko¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to assess the incidence, determine the peculiarities of the course of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) and identify risk factors for IPA in heart transplant recipients. **Materials and methods.** From January 2010 to December 2019, 137 heart transplantations (HT) were performed: mean age 46 ± 14 years; male 102 (74%) and female 35 (26%). All patients received a three-component immunosuppressive therapy: calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil (MMF) and Glucocorticoid (GCs). Induction therapy consisted of Basiliximab (81%, $n = 111$) and antithymocyte immunoglobulin (15%, $n = 20$). A retrospective analysis of patients with identified post-HT invasive IPA was performed; risk factors for IPA were assessed. In patients with early IPA, the length of stay in the intensive care unit (ICU), the duration of mechanical ventilation, and the initial severity of the condition were studied. All patients with suspected pneumonia underwent bronchoscopy with examination of bronchoalveolar lavage (BAL) and chest computed tomography (chest CT scan). **Results.** During the follow-up, there were 58 episodes of pneumonia, of which 16 (28%) were IPA (age 33 to 64 years). All patients had a target level of immunosuppressive drugs concentration in blood; basiliximab was used as induction therapy in 15 of 16 patients. Half of the recipients developed IPA in the early post-HT period (less than 3 months after HT), in the rest ($n = 8$) – at a later date (3 months to 1 year after HT). The diagnosis was verified: 14 out of 16 patients showed an increase in the Aspergillus antigen positivity in the BAL to 7.2 (2.8 ± 1.6); chest CT scan revealed specific changes. In two patients, there were no diagnostic criteria for IPA, but the diagnosis was made based on the results of histological examination after resection of the left lower lobe of the lung. All patients received voriconazole therapy for 2 to 6 months, their immunosuppressive therapy was adjusted (tacrolimus and MMF dose adjustment) and their white blood cell count was monitored. Complete cure of the disease was achieved in 13 (81%) patients. Two patients died within 30 days after HT in the intensive care unit, one died from urogenital diseases caused by bacterial flora and leading to urosepsis, 4 months after IPA treatment was initiated. All patients had risk factors for IPA: taking immunosuppression, including GCs ($n = 16$), prolonged ICU stay ($n = 14$), inotropic support exceeding 2 days in the early post-transplant period ($n = 10$), cachexia during HT ($n = 6$), leukopenia ($n = 9$) and neutropenia ($n = 14$). **Conclusion.** In heart transplant recipients, the incidence of IPA among respiratory tract infections is 28%. The risk of developing IPA was highest during the first year following HT. In the majority of recipients, the disease was detected at the early stages; diagnosis required surgical intervention in 12% of cases. A decrease in the risk of developing IPA was associated with correction of the following risk factors for this disease in all patients: volume of immunosuppressive therapy during the first year after transplantation and prevention of the development of neutropenia as a marker of infectious complications or immunosuppression overdose. Early diagnosis of IPA allowed for initiation of timely specific therapy in most recipients and achievement of a positive effect in 80% of them.

Keywords: heart transplantation, infectious complications, invasive pulmonary aspergillosis.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом увеличивается количество реципиентов после трансплантации сердца (ТС). Наиболее частыми осложнениями и ведущей причиной смертности в посттрансплантационном периоде являются инфекционные заболевания [1, 2].

Инвазивный аспергиллез легких (АСП) – оппортунистическая грибковая инфекция, которая может развиваться в течение первого года после ТС (наиболее часто – в течение <1–3 месяцев после операции) и привести к летальному исходу [3, 4]. При развитии пневмонии у больных вне зависимости от сроков после пересадки сердца показано исключение ее

грибкового генеза. В настоящее время отсутствуют данные о встречаемости АСП легких в посттрансплантационной популяции [4, 5]. По результатам отдельных исследований, данное осложнение преобладает у мужчин (84%), средний возраст которых составляет 43 года, одна треть из которых имеет ишемический генез сердечной недостаточности (ХСН) [4, 6]. Больные обычно предъявляют жалобы на лихорадку и кашель, но клинические проявления в начальных стадиях заболевания могут и отсутствовать [4, 6]. В лабораторных показателях возможны лейкопения и нейтропения, вплоть до агранулоцитоза [4, 6, 7]. Радиологическая картина включает инфильтративные изменения, по результатам компьютерной

томографии (КТ) органов грудной клетки – изменения по типу «матового стекла», что характерно для различных респираторных заболеваний вирусного или грибкового генеза [4, 6, 7]. Отсутствие клинической симптоматики на начальных стадиях заболевания и риск развития инфекционных осложнений, вызванных микст-флорой (бактериальная + грибковая, вирусная + грибковая), нередко приводит к несвоевременной диагностике заболевания и увеличивает частоту летальных исходов.

Цель – оценить частоту развития, особенности течения и выявить факторы риска развития аспергиллеза легких у реципиентов после трансплантации сердца (ТС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2010-го по декабрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было выполнено 137 ортотопических ТС по бикавальной методике, в том числе 102 мужчинам (74%) и 6 детям (5 из них были женского пола) 10–16 лет (медиана – 15 лет). Средний возраст реципиентов составил 46 ± 14 лет.

В течение первого года после ТС все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина (FK-506), микофенолата мофетил (ММФ) / эверолимус и глюкокортикостероиды (ГКС). В течение первого года после ТС объем глюкокортикостероидов постепенно уменьшался, вплоть до полной отмены. В случае развития лейкопении и/или нейтропении на фоне снижения ГКС в динамике объем терапии ММФ также уменьшался. Индукционная терапия была представлена базиликсимабом (81%, $n = 111$) и антитимоцитарным иммуноглобулином (15%, $n = 20$). Наряду с иммуносупрессивной терапией в течение 6 месяцев проводилась профилактика пневмоцистной пневмонии (сульфаметоксазол + триметоприм совместно с фолиевой кислотой), применялась противогрибковая (нистатин – в течение 1 месяца), противовирусная (валганцикловир – в течение 1 года) терапия. Профилактическая терапия у всех больных включала статины (аторвастатин в дозе до 20 мг/сут), препараты кальция совместно с холекальциферолом, ингибиторы протонной помпы, и по показаниям назначалась антигипертензивная, антиаритмическая и т. д. терапия.

Данное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. За период с января 2010-го по декабрь 2019 г. проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных характеристик у пациентов с выявленным после ТС АСП, оценены факторы риска его развития. У пациентов с ранним АСП были изучены исходная тяжесть состояния, длительность пребывания в отделении реанимации (ОР) и продолжительность ИВЛ. Всем па-

циентам с подозрением на пневмонию проводились компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) и бронхоскопия с последующим исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ): посев, цитология, антиген *Aspergillus*, цитомегаловирусная инфекция и пневмоциста. Лабораторная диагностика включала оценку маркеров воспаления – клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и С-реактивный белок (количественный) в динамике, полимеразную цепную реакцию к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна–Барр, посев крови, общий анализ и посев мокроты, общий анализ и посев мочи, а при подозрении на грибковую инфекцию (развитие лейкопении и/или нейтропении) – анализ крови на галактоманнан. Проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии: у пациентов с подтвержденным АСП терапия микофенолата мофетилом была редуцирована или в случае присоединения бактериальной инфекции выполнена его временная отмена, а концентрация такролимуса соответствовала целевым значениям, согласно срокам после ТС (8–12 нг/мл).

Статистическую обработку данных производили с использованием программы SPSS 21.0RU. Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае малой выборки ($n < 20$) данные представлены в виде медиан (Me) [минимальных и максимальных значений]. При распределении, отличном от нормального, для оценки различий использовали непараметрический метод Манна–Уитни, данные представлены в виде медиан (Me) [25-й и 75-й процентиля]. Для оценки различий в качественных параметрах использовали точный критерий Фишера. Критерием статистической значимости полученных различий считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения среди всех пациентов, перенесших ТС, было зарегистрировано 58 эпизодов пневмоний, из них у 16 (28%) человек был диагностирован АСП.

Общая характеристика пациентов. Возраст этих пациентов составлял 33–64 года (Me – 55 лет). У пациентов, перенесших АСП, имелись характерные факторы риска развития грибковых инфекций: у 6 – сердечная кахексия на момент ТС, у всех – текущая иммуносупрессивная терапия, в том числе применение ГКС ($n = 16$), лейкопения ($n = 9$) и нейтропения ($n = 14$), инотропная поддержка продолжительностью более 2 суток в раннем послеоперационном периоде ($n = 10$) и длительное пребывание в ОР ($n = 14$).

В качестве индукционной терапии у 15 из 16 пациентов был применен базиликсимаб, у одного – антитимоцитарный глобулин. У половины реципиентов АСП развился в ранние сроки после ТС (менее 3 месяцев после ТС), у остальных ($n = 8$) – в сроки от 3 месяцев до 1 года после ТС. В сроки более

1 года после ТС данных за развитие АСП ни у кого из пациентов не было. В раннем послеоперационном периоде у одного больного в связи с правожелудочковой сердечной недостаточностью была установлена система экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [8], на фоне работы которой и была выявлена пневмония смешанного (бактериального + грибкового) генеза. У 14 из 16 пациентов было отмечено повышение коэффициента позитивности антигена *Aspergillus* в БАЛ (от 1,45 до 10,2) и имелись изменения КТ ОГК по типу «матового стекла». У двоих пациентов без эффекта от проведения антибактериальной терапии лабораторные и инструментальные критерии АСП отсутствовали, и для проведения дифференциального диагноза с онкопатологией была выполнена трансторакальная резекция доли легкого в связи с анатомической недоступностью для выполнения трансбронхиальной биопсии. При гистологическом исследовании был верифицирован диагноз АСП. Характерные гистологические изменения представлены на рисунке.

После выявления АСП всем пациентам проводилась терапия вориконазолом продолжительностью от 2 до 6 месяцев (первоначально в/в 400 мг × 2 раза в сутки, а после нормализации уровня СРБ – перорально).

Особенности применения иммуносупрессивной терапии. На момент развития АСП все больные получали терапию такролимусом, ММФ и глюкокортикоидными препаратами; концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови были целевыми. При выявлении пневмонии был временно отменен ММФ, далее сроки возобновления такой терапии определялись индивидуально с учетом клинической симптоматики (отсутствие лихорадки), уровня маркеров воспаления и под контролем функции сердечного трансплантата. С учетом лекарственных взаимодействий после назначения антимикотической терапии всем больным потребовалась редукция дозы такролимуса не менее чем в 2–3 раза, а по завершении применения вориконазола доза такролимуса была вновь увеличена для достижения целевых значений концентрации в крови с последующим регулярным лабораторным контролем. У трех больных в связи с развитием агранулоцитоза временно отменяли или редуцировали дозу микофенолата мофетила и до перехода через надир применяли колониестимулирующие факторы.

Каждую 1–2 недели от начала развития инфекционного процесса проводилась оценка функции сердечного трансплантата – ЭКГ (каждую неделю), ЭхоЭКГ (не менее 1 раза в 2 недели). Ни у одного из пациентов повреждения функции сердечного трансплантата на фоне АСП не было, поэтому выполнение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) откладывали до купирования острого инфекционного процесса и проводили ее после нормализации уровня маркеров

воспаления при отсутствии лихорадки, не ранее чем через 2 месяца от развития АСП.

Полное излечение заболевания было достигнуто у 13 (81%) пациентов в течение полугода. Двое больных в период 30 дней после ТС умерли от инфекционных осложнений бактериального генеза с последующим развитием сепсиса, еще один пациент скончался через 4 месяца после начала лечения АСП от уросепсиса. Рецидива АСП в отдаленном периоде после трансплантации сердца ни у кого из реконвалесцентов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

При развитии инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации сердца всегда должно проводиться обследование для поиска этиологии с обязательным исключением наличия микст-флоры. При сохраняющихся радиологических изменениях, даже в случае положительного эффекта (снижение или нормализация уровня СРБ, отсутствие лихорадки) на фоне применения стандартной антибактериальной терапии для лечения пневмонии всегда показано продолжение обследования для исключения небактериального генеза процесса, например, цитомегаловирусной или коронавирусной инфекции, аспергиллеза, микоза легких или токсического альвеолита, ассоциированного с эверолимусом. *Aspergillus*

Рис. Аспергиллез с дихотомическим делением септированных гифов: а – окраска гематоксилином и эозином, ×200; б – окраска по Грокотту, ×200

Fig. Aspergillosis with dichotomous branching of septate hyphae: а – H&E stain, ×200; б – Grocott's stain, ×200

обнаруживается в посевах мокроты (8–34%) и БАЛ (45–62%) [11], и его выявление на ранних стадиях поражения позволяет купировать процесс без снижения легочной функции и увеличивает выживаемость пациентов после ТС.

Обычными факторами риска развития АСП являются стероид-зависимые астма или хроническая обструктивная болезнь легких [14], но ни у кого из описанной когорты пациентов таких сопутствующих заболеваний не было. Р. Munoz et al. и Т. Pelaez et al. выделяют еще один фактор риска – сахарный диабет [5, 14]. По нашим результатам, у 63% (10 из 16) больных с диагностированным АСП был сахарный диабет 2-го типа или посттрансплантационный диабет. Другими факторами риска развития АСП у реципиентов солидных органов являются развитие цитомегаловирусной инфекции, применение МПК и/или заместительной почечной терапии в раннем послеоперационном периоде [5, 11].

Снижение риска развития АСП может быть ассоциировано с коррекцией объема иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации, предотвращением нейтропении и нормализацией нутритивного статуса, являющихся обратимыми факторами риска этого заболевания. Передозировка иммуносупрессивной терапии увеличивает риск развития посттрансплантационных осложнений, особенно инфекционных. Ни у кого из пациентов в описанной группе не было данных за развитие АСП в отдаленные сроки после операции (более 1 года), что может быть ассоциировано с уменьшением объема иммуносупрессивной терапии в динамике: снижением ГКС вплоть до полной отмены, сроками после введенной индукционной терапии и снижением концентраций ингибиторов кальциневрина. Учитывая лекарственные взаимодействия антимикотических препаратов, можно утверждать, что регулярный лабораторный контроль концентраций иммуносупрессивных препаратов (для поддержания целевых значений), клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой (в качестве маркера воспаления и для оценки переносимости оптимальных доз антипролиферантов) и СРБ, также как и радиологический контроль органов грудной клетки (рентгенография, КТ), способствуют снижению риска развития инфекционных осложнений и своевременному выявлению посттрансплантационных заболеваний [4, 9, 10].

Учитывая иммунокомпрометированный статус больных, для которого характерна атипичная симптоматика инфекционных процессов (в том числе отсутствие лихорадки), результаты лабораторно-инструментального обследования необходимо оценивать с учетом анамнеза. Так, «нормализация» уровня лейкоцитов при исходной хронической лейкопении может отражать присоединение бактериальной флоры,

а изменения показателей лейкоцитарной формулы в совокупности с повышением СРБ в отдаленном после ТС периоде могут потребовать исключения онкопатологии и т. д. [9, 11–12]. Вместе с тем изменения легочной ткани по типу «матового стекла», характерные для грибковой и вирусной пневмонии, могут сохраняться и в отдаленном периоде после купирования ранее перенесенных АСП или пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, и т. д. Особенностью рентгенологической динамики процесса является и то, что объем легочных инфильтратов может даже увеличиться в течение первых 7–10 дней от начала противогрибковой терапии, но такая динамика является предиктором восстановления числа гранулоцитов [13].

Препаратами выбора для лечения АСП являются амфотерицин В, каспофунгин и вориконазол [4, 11, 13]. Выживаемость пациентов, получающих вориконазол, выше по сравнению с теми, кто получал терапию амфотерицином В (70,8 и 57,9% соответственно) [4, 11]. Стандартная схема назначения вориконазола у пациентов после трансплантации солидных органов составляет 6 мг/кг – 2 дозы внутривенно, затем по 4 мг/кг внутривенно каждые 12 часов, в динамике перевод на пероральный прием препарата – по 100 мг каждые 12 часов. У больных, принимающих ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус), необходимо учитывать лекарственные взаимодействия при добавлении к терапии антимикотических агентов, которые приводят в короткие сроки к нарастанию концентраций иммуносупрессивных препаратов. Это требует редукции доз циклоsporина и такролимуса уже с первого дня назначения антимикотических препаратов [11, 13]. Минимальный срок антимикотической терапии у иммунокомпрометированных больных составляет 6–12 недель, но длительность консервативной терапии в каждом конкретном случае определяется индивидуально и зависит от сроков разрешения легочного поражения [10, 13, 15]. В качестве дополнения к консервативному лечению у пациентов с вовлечением в поражение крупных сосудов, развитием перикардита и/или плеврита может рассматриваться хирургическая резекция тканей, инфицированных *Aspergillus* [13, 15].

Согласно литературным данным, смертность от АСП составляет 30–40% [4, 13]. В настоящем исследовании из 16 реципиентов, у которых был диагностирован АСП, умерли трое (19%), и на момент летального исхода АСП у них купирован не был. Однако у погибших помимо АСП имелись и другие инфекционные осложнения (микст-инфекция: бактериальная и грибковая).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов после ТС встречаемость АСП среди инфекций дыхательных путей составляла 28%. Наи-

более высоким риск развития АСП был в течение первого года после ТС. У большинства реципиентов заболевание выявляли на начальных стадиях, в 12% случаев для диагностики потребовалось проведение оперативного вмешательства. Снижение риска развития АСП было ассоциировано с коррекцией следующих факторов риска этого заболевания у всех пациентов: объем иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации и предотвращение развития нейтропении как маркера инфекционных осложнений или переизбытка иммуносупрессии. Ранняя диагностика АСП позволила у большинства реципиентов начать своевременную специфическую терапию и добиться положительного эффекта у 80%.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ISHLT Registry – Heart Transplantation: overall. *JHLT*. 2019 Oct; 38 (10): 1015–1066.
2. Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Рубинчик ВЕ, Симоненко МА, Ситникова МЮ. Инфекционные осложнения в краткосрочной и отдаленной перспективе у пациентов с трансплантированным сердцем. *Трансплантология*. 2015; 3: 47–53. Fedotov P, Sazonova Y, Rubinchik V, Simonenko M, Sitnikova M. Infectious episodes in early post-transplant period and in long-term follow-up of heart transplantation. *Journal of Transplantation*. 2015; 3: 47–55.
3. Hummel M. Early postoperative therapy after heart transplantation: prophylaxis, diagnosis and antibiotic, antimycotic and antiviral therapy of infections. *Transplantationsmedizin*. 2011; 23: 190–197.
4. Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, Cortes JA, Leung AN, Robbins RC, Stevens DA. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37 (Suppl. 3): S281–292.
5. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E, Palomo J, Yanez JF, Dominguez MJ, Desco M. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral Itraconazole prophylaxis. *American Journal of Transplantation*. 2004; 4: 636–643. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00390.x.
6. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management, ESCMID/ERS Guidelines: Task force report. *Eur Respir J*. 2016; 47: 45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
7. Al-Abdely HM, Alothman AF, Al Salman J, Al-Musawi T, Almaslamani M, Butt AA et al. Clinical practice guidelines for the treatment of invasive *Aspergillus* infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations. *Journal of Infection and Public Health by Elsevier*. 2014; 7: 20–31. doi: 10.1016/j.jiph.2013.08.003.
8. Симоненко МА, Николаев ГВ, Маликов КН, Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Борцова МА и др. Трансплантация сердца у реципиентов с исходной легочной гипертензией: 9-летний опыт НМИЦ им. В.А. Алмазова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 7–13. Simonenko MA, Nikolaev GV, Malikov KN, Fedotov PA, Sazonova YuV, Bortsova MA et al. Heart transplantation in recipients with initial pulmonary hypertension: 9 years of experience in Almazov National Medical Research Centre. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 7–13. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-7-13.
9. Misch EA, Safdar N. Updated guidelines for the diagnosis and management aspergillosis. *Journal of Thoracic Disease*. 2016; 8 (12): E1771–E1776.
10. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K. Dignosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24: e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
11. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* Infections in Transplant Recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18 (1): 44–49. doi: 10.1128/CMR.18.1.44-69-2005.
12. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 629–640.
13. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46: 327–360. doi: 10.1086/525258.
14. Pelaez T, Munoz P, Guinea J, Valerio M, Giannella M, Klaassen CHW, Bouza E. Outbreak of Invasive Aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (3): e24–e31. doi: 10.1093/cid/cir771.
15. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63 (4): e1–60. doi: 10.1093/cid/ciw326.

Статья поступила в редакцию 11.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 11.03.2021