

Zakażenia po przeszczepach serca

Infections after heart transplantation

Mirosława Siota

Pracownia Mikrobiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (2): 194–199



Streszczenie

Zakażenia, obok ostrej reakcji odrzucania przeszczepu i powikłań krążeniowych, należą do najczęstszych powikłań po przeszczepie serca. W pracy omówiono, jakie czynniki ryzyka oprócz immunosupresji są ich przyczyną, oraz jakie czynniki etiologiczne powodują infekcje u biorców serca. W pracy podsumowano też wyniki badań mikrobiologicznych pacjentów operowanych w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu.

Słowa kluczowe: przeszczepianie serca, immunosupresja, zakażenie.

Leczenie immunosupresyjne zapobiega odrzuceniu przeszczepu, ale równocześnie zwiększa ryzyko rozwoju zakażeń u biorców narządu. Rozwojowi infekcji, oprócz immunosupresji sprzyja wiele innych czynników, zarówno ze strony organizmu pacjenta, jak i zewnętrznych, związanych z zabiegiem oraz pobytem w szpitalu. Pacjent kwalifikowany do zabiegu przeszczepu serca często jest w ciężkim stanie ogólnym, wynikającym z niewydolności krążenia. Niejednokrotnie przed przeszczepem jest długotrwale leczony w warunkach intensywnej terapii, poddany antybiotykolo- lub steroidoterapii. Może być również obciążony różnymi chorobami współistniejącymi oraz obecnością w organizmie czynnych lub utajonych ognisk zakażenia. Operowani są chorzy w dużym przedziale wiekowym, a najbardziej narażone na niepowodzenia są małe dzieci oraz ludzie powyżej 60 lat. Wreszcie zastosowana technika operacyjna i dobór leków immunosupresyjnych decydują o profilu powikłań w okresie pooperacyjnym [1, 2].

Potencjalne źródła czynników etiologicznych zakażeń u biorców przeszczepów mogą mieć charakter egzogeny lub endogeny [1, 3]. Drobnoustroje powodujące zakażenia endogenne pochodzą z własnej flory mikrobiologicznej pacjenta, wzbogaconej w trakcie pobytu w szpitalu o szczepy szpitalne, a tego rodzaju zakażeniom sprzyjają, oprócz samej immunosupresji, takie czynniki, jak:

Abstract

Infections, apart from acute rejection and circulation complications, are among the most frequent complications after heart transplantation. This paper presents risk factors that lead to infections besides immunosuppression and the aetiological factors that cause infections in heart recipients. This paper also sums up the results of microbiological examination of patients operated on in the Silesian Centre for Heart Disease in Zabrze.

Key words: heart transplantation, immunosupresion, infection.

- stosowanie inwazyjnych metod leczniczych i diagnostycznych (operacja, drenaż śródpiersia, opłucnej, kaniulacja naczyń głębokich, cewnikowanie pęcherza moczowego, biopsja, endoskopia itd.), które naruszają barierę skórno-śluzówkową i otwierają nowe wrota zakażenia, co może spowodować przedostanie się drobnoustrojów ze skóry bądź błon śluzowych do tkanek fizjologicznie jałowych [1, 4];
- zaburzenia ilościowe i jakościowe flory jelitowej oraz zaburzenia perystaltyki jelit w wyniku stosowania antybiotyków, innych leków, żywienia pozajelitowego itd., co prowadzi często do translokacji bakterii i endotoksyn z przewodu pokarmowego do krwi i rozsiewu krwiopochodnego do innych narządów [4, 5];
- intubacja, która jest zazwyczaj przyczyną uszkodzenia śluzówki jamy ustno-gardłowej, mogącego się stać wrotami zakażenia oraz tracheotomia – sprzyjają przedostaniu się drobnoustrojów z błon śluzowych jamy ustnej i górnych dróg oddechowych do drzewa oskrzelowego i płuc [1, 4].

U pacjenta leczonego lekami immunosupresyjnymi może dojść również do uczynnienia przewlekłego ogniska zakażenia lub uaktywnienia zakażenia latentnego.

Źródłem zakażeń egzogenych u biorców narządów może być dawca serca (czynnik etiologiczny przeniesiony z narządem) i środowisko szpitalne wraz z przebywającymi w nim ludźmi, a najważniejszą drogą przenoszenia zakażeń,

Adres do korespondencji: mgr Mirosława Siota, Pracownia Mikrobiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, 41-800 Zabrze, ul. Szpitalna 2, tel. +48 32 373 36 88

obok źle wysterylizowanego sprzętu medycznego, mającego bezpośredni kontakt z pacjentem, są zanieczyszczone drobnoustrojami ręce personelu medycznego [1, 3]. Kliniczne postacie zakażeń u biorcy serca mogą dotyczyć każdego narządu lub tkanki, mają charakter zakażeń powierzchniowych lub głębokich, miejscowych lub uogólnionych, a szczególnie niebezpieczne są zakażenia inwazyjne.

Czynniki etiologiczne zakażeń u chorych po przeszczepach serca należą do wszystkich grup drobnoustrojów, czyli bakterii, grzybów, wirusów, pierwotniaków i innych pasożytów. Są to zarówno drobnoustroje wywołujące zakażenia u zdrowej populacji, jak i oportunistyczne, wywołujące infekcje u osób z zaburzeniami odporności [1, 2, 6, 7].

W okresie wczesnym po przeszczepie chorzy są narażeni głównie na rozwój zakażeń bakteryjnych. W wyniku immunosupresji szczególnie upośledzona zostaje odporność komórkowa, w związku z czym w dalszej kolejności mogą rozwijać się zakażenia grzybicze, wirusowe i zakażenia spowodowane innymi drobnoustrojami wewnątrzkomórkowymi. Z upływem czasu po transplantacji, przy prawidłowo funkcjonującym przeszczepie poziom immunosupresji stopniowo zmniejsza się i ryzyko zakażenia staje się dużo mniejsze niż we wczesnym okresie [1, 2, 8].

Zakażenia bakteryjne

Zakażenia bakteryjne są najczęstsze w pierwszym miesiącu po przeszczepie [1, 2, 9]. Wśród flory bakteryjnej czynnikami etiologicznymi zakażeń mogą być zarówno drobnoustroje Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie. Do tych pierwszych należą przede wszystkim pałeczki jelitowe i inne z rodziny *Enterobacteriaceae*, dominujące w zakażeniach szpitalnych, takie jak *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, a także pałeczki niefermentujące, szeroko rozpowszechnione w przyrodzie i wilgotnym środowisku szpitalnym, wśród których największe znaczenie w zakażeniach oportunistycznych odgrywają *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* [1, 7, 10].

Bakteryjne czynniki Gram-dodatnie to przede wszystkim gronkowce koagulazododatnie (*Staphylococcus aureus*) i koagulazoujemne oraz enterokoki i paciorkowce. Gronkowce koagulazoujemne są drobnoustrojami najczęściej izolowanymi z krwi, stanowią bowiem najobfitszy składnik flory fizjologicznej skóry, a powszechne stosowanie technik leczniczych, zwłaszcza związanych z kaniulacją naczyń, powoduje, że drobnoustroje te dostają się bezpośrednio do łożyska naczyniowego [3, 11].

U pacjentów po przeszczepach narządów litych, oprócz typowych czynników etiologicznych w zakażeniach mają znaczenie również bakterie wewnątrzkomórkowe, niejednokrotnie już obecne w organizmie pacjenta i mogące się uaktywnić ze względu na zastosowaną immunosupresję lub pochodzące ze źródła egzogenego. Są to bakterie z rodzaju *Legionella*, *Listeria*, *Nocardia*, *Salmonella*, *Mycobacterium* (prątki gruźlicy oraz atypowe), chlamydie i mikoplazmy. Infekcje mogą być wywołane również przez bakterie otoczkowe, takie jak *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*, oraz

przez beztlenowce, przede wszystkim toksynotwórcze *Clostridium difficile* ze względu na nierzadko stosowaną w tej grupie chorych długotrwałą i szerokowachlarzową antybiotykoterapię, a także bakterie z rodzaju *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* i inne, pochodzące najczęściej z własnej flory fizjologicznej pacjenta [1, 12–22].

Z badań przeprowadzonych w Pracowni Mikrobiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca wśród 256 osób po przeszczepie serca w ośrodku zabrzańskim w latach 1997–2001 wynika, że głównymi czynnikami etiologicznymi zakażeń w okresie wczesnym po transplantacji były pałeczki Gram-ujemne należące do gatunków *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i *Enterobacter cloacae* (tab. I). Te same badania wykazały, że zakażenia o etiologii bakteryjnej Gram-dodatniej

Tab. I. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń u pacjentów po OHT w latach 1997–2001 – bakterie Gram-ujemne

Nazwa	Liczba szczepów w zakażeniach
Bakterie Gram-ujemne:	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19
<i>Enterobacter cloacae</i>	18
<i>Serratia marcescens</i>	13
<i>Escherichia coli</i>	9
<i>Haemophilus influenzae</i>	9
<i>Burkholderia pickettii</i>	5
<i>Legionella pneumophila</i>	5
<i>Citrobacter freundii</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Morganella morganii</i>	3
<i>Salmonella enteritidis</i>	3
<i>Enterobacter spp.</i>	3
<i>Pseudomonas spp.</i>	2
<i>Serratia spp.</i>	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
<i>Helicobacter pylori</i>	2
<i>Klebsiella spp.</i>	1
<i>Flavimonas oryzae</i>	1
<i>Shigella flexneri</i>	1
<i>Prevotella spp.</i>	1
razem	141

Tab. II. Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażeń u pacjentów po OHT w latach 1997–2001 – bakterie Gram-dodatnie

Bakterie Gram-dodatnie	Liczba szczepów w zakażeniach
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10
<i>Enterococcus faecalis</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	2
<i>Staphylococcus spp.</i>	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Streptococcus beta-haem. gr. F</i>	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1
razem	29

były wywołane głównie przez gronkowce, wśród których dominował gatunek *Staphylococcus epidermidis* (tab. II).

Badania mikrobiologiczne przeprowadzone w Ośrodku Kardiologii Uniwersytetu Stanforda na dużym materiale obejmującym 620 przeszczepów serca od grudnia 1980 r. do czerwca 1996 r. wykazały, że najczęstszymi czynnikami zakażeń również były bakterie Gram-ujemne, wśród któ-

rych dominowały szczepy *Escherichia coli* i *Pseudomonas*, a gronkowce były najczęściej izolowane wśród bakterii Gram-dodatnich [23].

Badania wykonane w kilku ośrodkach pediatrycznych transplantacji serca w USA w latach 1993–1994 dowodzą podobną zbieżność (tab. III) [24].

Zakażenia bakteryjne mogą obejmować wszystkie narządy i tkanki, ale najczęściej dotyczą dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, krwi, miejsca operowanego. U biorców serca w ośrodku zabrzańskim w latach 1997–2001 dominowały zakażenia dolnych dróg oddechowych (tab. IV), podobnie jak w innych ośrodkach transplantacji serca [6, 10, 23–26]. W zakażeniach krwi pod uwagę wzięte były zarówno posocznice, jak i pierwotne i wtórne bakteriemie. W badanym okresie doszło do jednego zapalenia śródpiersia spowodowanego przez *Enterobacter cloacae* oraz do jednego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, które wywołane było przez *Listeria monocytogenes*.

Leczenie zakażeń bakteryjnych u pacjentów po transplantacji narządu staje się coraz trudniejsze. Aby antybiotykoterapia okazała się skuteczną, wymagana jest pełna integracja działania leku i mechanizmów obronnych organizmu, czego nie należy się spodziewać u poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, a dodatkowym problemem jest narastająca oporność bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki [27]. Dlatego ogromnie ważne jest leczenie celowane, które można zastosować tylko dzięki badaniom bakteriologicznym materiałów pobieranych od pacjentów z podejrzeniem zakażenia.

Zakażenia grzybicze

W zakażeniach grzybiczych, przebiegających pod postacią grzybic powierzchniowych i głębokich, biorą udział głów-

Tab. III. Porównanie udziału bakteryjnych czynników etiologicznych zakażeń u pacjentów po OHT w różnych ośrodkach

ZABRZE ŚCCS – 5 lat		STANFORD UMC – 15,5 roku		USA ośrodki pediatr. – 2 lata	
Bakterie Gram-		Bakterie Gram-		Bakterie Gram-	
<i>Pseudomonas</i>	28	<i>Pseudomonas</i>	44	<i>Pseudomonas</i>	27
<i>Acinetob. baumannii</i>	19	<i>Acinetob. baumannii</i>	3	<i>Acinetob. baumannii</i>	0
<i>Enterobacter</i>	21	<i>Enterobacter</i>	22	<i>Enterobacter</i>	21
<i>Klebsiella</i>	5	<i>Klebsiella</i>	25	<i>Klebsiella</i>	6
<i>Escherichia coli</i>	9	<i>Escherichia coli</i>	83	<i>Escherichia coli</i>	3
<i>Serratia</i>	15	<i>Serratia</i>	22	<i>Serratia</i>	2
<i>Salmonella</i>	3	<i>Salmonella</i>	2	<i>Salmonella</i>	0
<i>Stenotr. maltophilia</i>	4	<i>Stenotr. maltophilia</i>	0	<i>Stenotr. maltophilia</i>	3
<i>Legionella pneumoph.</i>	5	<i>Legionella pneumoph.</i>	26	<i>Legionella pneumoph.</i>	0
inne	32	inne	20	inne	0
Bakterie Gram+		Bakterie Gram+		Bakterie Gram+	
<i>Staphylococcus</i>	17	<i>Staphylococcus</i>	75	<i>Staphylococcus</i>	40
<i>Enterococcus</i>	5	<i>Enterococcus</i>	35	<i>Enterococcus</i>	13
<i>Streptococcus</i>	4	<i>Streptococcus</i>	38	<i>Streptococcus</i>	6
<i>Clostridium</i>	0	<i>Clostridium</i>	10	<i>Clostridium difficile</i>	11
<i>Listeria monocyt.</i>	1	<i>Listeria monocyt.</i>	12	<i>Listeria monocyt.</i>	0
<i>Mycob. tuberculosis</i>	1	<i>Mycob. tuberculosis</i>	3	<i>Mycob. tuberculosis</i>	0
<i>Nocardia asteroides</i>	0	<i>Nocardia asteroides</i>	23	<i>Nocardia asteroides</i>	0
<i>Actinomyces israelii</i>	0	<i>Actinomyces israelii</i>	2	<i>Actinomyces israelii</i>	0
<i>Corynebacterium</i>	1	<i>Corynebacterium</i>	0	<i>Corynebacterium</i>	0
inne	0	inne	23	inne	32

nie drobnoustroje z rodzaju *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* oraz grzyby z rodziny *Mucoraceae* (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*), a w ostatnich latach również inne oportunistyczne grzyby strzępkowe szeroko rozpowszechnione w środowisku, takie jak *Fusarium*, *Acremonium*, *Exophiala*, *Scedosporium* [19, 28, 29]. Grzyby drożdżopodobne, głównie z rodzaju *Candida*, najczęściej powodują zakażenia jamy ustnej, gardła, przetyku, ale mogą wywołać również bardzo groźne dla życia chorożo inwazyjne postaci zakażenia z zajęciem różnych narządów i tkanek [28, 30, 31]. Są to w większości zakażenia endogenne. Grzyby pleśniowe, wśród których dominują szczepy z rodzaju *Aspergillus*, wywołują zakażenia egzogenne, do których dochodzi przez inhalację zarodników lub na skutek ekspozycji uszkodzonej tkanki na dużą liczbę zarodników z powietrza. Najczęstszą postacią aspergillozy jest postać płucna, a w wyniku rozsiewu może dojść do rozwoju aspergillozy zatok przynosowych, ośrodkowego układu nerwowego, gałki ocznej i innych postaci zakażenia [9, 29, 32, 33].

Często odrębnie klasyfikowanym patogenem jest *Pneumocystis carinii*. Drobnoustrój ten zaliczany do niedawna do pierwotniaków, gdyż wykazuje cechy podobne do *Sporozoa*, jest obecnie zaliczany do grzybów, ze względu na duże pokrewieństwo genetyczne. Wywołuje śródmiąższowe zapalenie płuc zwane pneumocystozą. Zakażenie ma źródło egzogenne i spowodowane jest transmisją drobnoustroju drogą kropelkową od osoby chorej lub być może nosiciela. Są również przypuszczenia, że do zachorowania może dojść poprzez reaktywację bezobjawowego zakażenia pierwotnego, a czynna choroba rozwija się pod wpływem immunosupresji [30, 34]. Wśród biorców serca zakażenie o tej etiologii dotyczy kilku procent chorych i zdarza się najczęściej w okresie odległym, po upływie co najmniej 2 mies. po transplantacji, chociaż doświadczenia własne ośrodka zabrzańskiego wykazują, że pneumocystoza rozwija się wcześniej, nawet w pierwszym miesiącu po zabiegu przeszczepu serca [23, 35–39]

Z badań przeprowadzonych wśród pacjentów po OHT od 1997 r. do 2001 r. w ośrodku zabrzańskim wynika, że głów-

Tab. IV. Liczba poszczególnych postaci klinicznych zakażeń bakteryjnych u biorców serca w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze w latach 1997–2001

Postać zakażenia	Liczba zakażeń
płuca/dolne drogi oddechowe	62
krew	39
drogi moczowe	21
przewód pokarmowy	6
skóra	5
rana pooperacyjna	2
osierdzie	2
śródpierście	1
odleżyna	1
ośrodkowy układ nerwowy	1

na rolę wśród grzybów odgrywały szczepy z gatunku *Candida albicans*, które wywoływały najczęściej zapalenie jamy ustnej (tab. V). Do rozwoju pneumocystozy doszło w tym czasie u 4 pacjentów i do jednego zakażenia płuc o etiologii *Aspergillus fumigatus* (grzybniak kropidlakowy płuc).

Zakażenia grzybicze należą do zakażeń oportunistycznych i rozwijają się głównie między 1. a 6. mies. po transplantacji [1, 2, 9]. Najczęściej dochodzi do nich po podaniu wysokich dawek kortykosteroidów w związku z reakcją ostrego odrzucania przeszczepu i po antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania.

Leczenie zakażeń grzybiczych jest trudne, liczba leków przeciugrzybiczych oraz ich zastosowanie ograniczone, a ryzyko śmiertelności w przypadku oportunistycznych zakażeń grzybiczych jest znacznie większe niż w przypadku zakażeń bakteryjnych [28, 30].

Tab. V. Grzybicze czynniki etiologiczne zapalenia jamy ustnej u biorców serca w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze w latach 1997–2001

Czynniki etiologiczne	1997	1998	1999	2000	2001	Razem
<i>Candida albicans</i>	7	16	8	10	10	51
<i>Candida glabrata</i>	1	1	2	–	2	6
<i>Candida kefyr</i>	–	–	2	3	1	6
<i>Candida tropicalis</i>	–	1	1	–	1	3
<i>Candida famata</i>	–	–	1	2	–	3
<i>Kloeckera japonica</i>	–	–	2	1	–	3
<i>Candida krusei</i>	–	–	1	1	–	2
<i>Candida intermedia</i>	–	–	1	–	–	1
<i>Candida lambica</i>	–	1–	–	–	–	1
inne drożdżopodobne	4	–	–	2	2	8

Zakażenia wirusowe

Zakażenia wirusowe u biorców przeszczepów mogą być wynikiem:

- przeniesienia wirusa z przeszczepionym narządem,
- innego zakażenia ze źródła egzogenego,
- reaktywacji zakażenia latentnego.

Czynnikami sprzyjającym rozwojowi tych zakażeń są leki immunosupresyjne, upośledzające odpowiedź typu komórkowego, która odgrywa w zakażeniach wirusowych główną rolę oraz naruszenie ciągłości tkanek i prowadzona intensywne opieka medyczna. Wirusy o największym znaczeniu w zakażeniach u biorców serca przedstawia tab. VI [19, 39–41].

Ze względu na powszechne występowanie zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) jest to najczęściej występujący czynnik etiologiczny zakażeń wirusowych po przeszczepach serca.

W grupie 147 pacjentów poddanych transplantacji serca w ośrodku zabrzańskim w latach 2000–2002 dodatni wynik pp65 (antygen wirusa cytomegalii oznaczany na leukocytach krwi obwodowej) w okresie wczesnym po OHT stwierdzono u 46 osób, co stanowi 31% wszystkich operowanych. Cytomegalia rozwija się najczęściej pod postacią objawów mononukleozopodobnych, śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia wątroby lub owrzodzenia przełyku, dwunastnicy i jelita cienkiego. Rzadziej zakażenie dotyczy gałki ocznej, stawów, trzustki, układu nerwowego lub mięśnia sercowego [2, 41]. Badania własne w ośrodku zabrzańskim wskazują na nieco inny, mniej symptomatyczny przebieg choroby, charakteryzujący się gorączką, złym samopoczuciem pacjenta i zmianami w morfologii krwi. Można to być może tłumaczyć szybko przeprowadzaną diagnostyką i włączeniem leczenia celowanego, zanim dojdzie do rozwoju pełnoobjawowej cytomegalii.

EBV, HPV, HBV i HCV są to wirusy onkogenne, a więc oprócz zakażenia mogą być przyczyną pierwotnych postaci

raka: EBV – chłoniaków z limfocytów B, HPV – raka szyjki macicy u kobiet i cewki moczowej u mężczyzn, HBV i HCV – raka wątroby.

Pomimo coraz lepszych metod diagnostycznych oraz coraz większych możliwości leczenia zakażeń wirusowych, są one nadal dużym zagrożeniem dla życia osób z immunosupresją.

Zarażenia pasożytnicze

Do czynników etiologicznych zarażeń pasożytniczych u chorych po przeszczepie serca należy przede wszystkim pierwotniak *Toxoplasma gondii*. Może on zostać przeniesiony z sercem dawcy i wywołać u biorcy, szczególnie seronegatywnego, ostre objawy choroby lub może nastąpić u biorcy serododatniego obostrzenie zarażenia bezobjawowego [19]. Objawowa ostra toksoplazmoza przebiega pod postacią uogólnioną z podwyższoną temperaturą i najczęściej ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, do których mogą dołączyć objawy ze strony serca, płuc oraz układu chłonnego.

Pierwotniakiem, który uaktywnia się szczególnie u osób z obniżoną odpornością, jest *Cryptosporidium spp.* Może on wywoływać uporczywe i wyniszczające biegunki.

Ciężkie inwazyjne biegunki mogą być powodowane również przez należącego do nicieni węgorka jelitowego (*Strongyloides stercoralis*) [2, 19].

Podsumowanie

Z badań mikrobiologicznych przeprowadzonych w różnych ośrodkach na świecie wynika, że największy udział w zakażeniach u biorców serca mają bakterie, odpowiedzialne za prawie połowę infekcji. Na drugim miejscu są wirusy, wywołujące zakażenia u ponad 1/3 chorych. Grzyby w różnych ośrodkach wywołują infekcje średnio u kilkunastu

Tab. VI. Wirusowe czynniki etiologiczne zakażeń u biorców serca

<i>Herpesviridae</i>	<i>Papovaviridae</i>	Wirusy hepatotropowe	Wirusy przenoszone drogą kropelkową
wirus cytomegalii (CMV) wirus Herpes simplex (HSV) wirus Varicella-Herpes Zoster (VZV) wirus Epsteina-Barr (EBV) HHV 6	wirus papilloma (HPV)	HBV HBV + HDV HCV	wirusy grypy wirusy paragrypy RSV rinowirusy adenowirusy koronawirusy wirus różyczki

Tab. VII. Porównanie udziału drobnoustrojów w zakażeniach u pacjentów po OHT

Ośrodek	Zakażenie bakteryjne	Zakażenie wirusowe	Zakażenie grzybicze	Zakażenie <i>P. carinii</i>	Zarażenie pasożytnicze
ŚCCS Zabrze 1997-2001	45,1%	31,7%	22,2%	1,0%	–
Stanford UMC XII 1980–VI 1996	43,6%	41,7%	10,2%	4,0%	0,6%
USA pediatria 1993–1994	59,4%	31,2%	6,9%	2,5%	–

stu procent pacjentów, a pozostałe drobnoustroje u kilku procent chorych – tab. VII [10, 23, 24, 42, 43].

Zakażenia u pacjentów po przeszczepach serca są częste, a wśród czynników etiologicznych oprócz drobnoustrojów typowych, występują również drobnoustroje oportunistyczne. Wśród bakterii dominują pałeczki Gram-ujemne głównie z gatunku *Pseudomonas aeruginosa*, wśród grzybów *Candida albicans*, a wśród wirusów CMV. Poza tym dużą rolę odgrywają drobnoustroje, takie jak *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida spp.* oraz wirusy CMV, HSV, VZV, EBV [10, 23, 24]. Ponieważ poddani leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepie są w większym stopniu narażeni na zakażenia szpitalne niż pacjenci z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, dlatego wymagają specjalnych warunków w czasie pobytu w szpitalu, szczególnie w pierwszym okresie po zabiegu transplantacyjnym (izolacja ochronna, zwiększony reżim sanitarny, profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa).

Badania mikrobiologiczne zarówno przed zabiegiem, jak i po przeszczepie serca są tym samym niezbędnym składnikiem procesu transplantacji, gdyż nierozpoznanie zakażenia lub nieprawidłowe leczenie może być przyczyną groźnych powikłań pooperacyjnych, a nawet zgonu pacjenta.

Piśmiennictwo

- Dzierżanowska D, Jeljaszewicz J. Zakażenia szpitalne. *α-medica press*, Białsko-Biała 1999, 253-76, 367-70.
- Mészáros J, Tołoczko T, Jeljaszewicz J. Chemioterapia zakażeń chirurgicznych. Med Tour Press International Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 1995, 290-309.
- Łopaciuk U, Semczuk K, Dzierżanowska D. Mikrobiologia zakażeń szpitalnych. Zakażenia, 2002, 1-2, 98-102.
- Małafiej E, Woch G. Zakażenia bakteryjne w środowisku szpitalnym – wybrane problemy. Badanie i diagnoza 2001; 7: 53-7.
- Socha J, Socha P, Stolarczyk A. Translokacja bakteryjna – przyczyny, skutki, leczenie i zapobieganie. Nowa Medycyna 1996; 10: 45-8.
- Linder J. Infection as a complication of heart transplantation. J Heart Transplant 1988; 7: 390-4.
- Małafiej E, Woch G. Charakterystyka wybranych drobnoustrojów oportunistycznych jako czynnika zakażeń szpitalnych. Badanie i Diagnoza, 2001; 7: 58-64.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1998; 338: 1741-51.
- Weston MW. Invasive pulmonary aspergillosis in the early postcardiac transplantation period. Clin Cardiol 1990; 13: 443-6.
- Grossi P, de Maria R, Caroli A, Zaina MS, Minoli L. Infections in heart transplant recipients: the experience of the Italian heart transplantation program. J Heart Lung Transplant 1992; 11: 847-66.
- Pawińska A. Udział gronkowców koagulazo-ujemnych w etiologii szpitalnych posocznicy. Zakażenia 2003; 2: 125-7.
- Ciupińska M, Muszyński Z. Listerioza – ryzyko zakażeń szpitalnych. Zakażenia 2003; 2: 96-9.
- Exmelin L, Malbrun B, Vergnaud M, Prosvost F, Boiron P, Morel C. Molecular study of nosocomial outbreak involving heart transplant recipients. J Clin Microbiol 1996; 34: 1014-6.
- Hryniewicz W. Zakażenia układu oddechowego wywołane przez bakterie atypowe. Nowa Klinika 1999; 6: 525-8.
- Jacobs F, Liesnard C, Goldstein JP, Struelens MJ, Primo G, Leclerc JL, Thys JP. Asymptomatic *Legionella pneumophila* infections in heart transplant recipients. Transplantation 1990; 50: 174-5.
- Jahnz-Różyk K. Oportunistyczne zapalenia płuc. Nowa Klinika 1997; 4:163-5.
- Korman TM, Fuller A, Ibrahim J, Kaye D, Bergin P. Fatal *Legionella longbeachae* infection following heart transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 53-5.
- Munoz RM, Pulpon LA, Yebra M, Segovia J, San Martin M, Salas C. Three cases of tuberculosis after transplantation in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 801-16.
- Patel R, Paya C. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 86-124.
- Ray R, Chakravorty S, Tyagi JS, Airan B, Talwar KK, Venugopal P, Chopra P. Fatal atypical mycobacterial infection in a cardiac transplant recipient. Indian Heart Journal 2001; 53: 100-3.
- Stamenkovic SA, Madden BP. *Nocardia asteroides* abscess after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 789-91.
- Tripodi MF, Adinolfi LE, Andreana A, Sarnataro G, Durante Mangoni E, Gambardella M, Casillo R, Farina C, Utili R. Treatment of pulmonary nocardiosis in heart-transplant patients: importance of susceptibility studies. Clin Transplant 2001; 15: 415-20.
- Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, Giannetti N, Miller J, Remington JS. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. Clin Infect Dis 2001; 33: 629-40.
- Schowengerdt KO, Naftel DC, Seib PM, Pearce FB, Addonizio LJ, Kirklin JK, Morrow WR. Infection after pediatric heart transplantation: results of a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant 1997; 16: 1207-16.
- Jastrzębski D, Zakliczyński M, Siota M, Dworniczak S, Kozielski J, Zembala M. Lower respiratory tract infections in patients during hospital stay after heart transplantation. Annals of Transplantation 2003; 8: 37-9.
- Waser M, Maggiorini M, Luthy A, Laske A, von Segesser L, Mohacsi P, Opravil M, Turina M, Follath F, Gallino A. Infectious complications in 100 consecutive heart transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 12-8.
- Hryniewicz W. Antybiotykooporność – narastający problem kliniczny. Terapia 2004; 147: 53-6.
- Budak A, Parnicka-Konduracka E, Trojanowska D, Siembab L, Piwowarska W. Zakażenia wywołane przez grzyby u chorych po transplantacji serca. Polski Merkuriusz Lekarski (d. Polski Tygodnik Lekarski) 1997; 9: 228-30.
- Dąbkowska M, Dzierżanowska D. Grzybice szpitalne – cena sukcesów współczesnej medycyny. Nowa Klinika 2002; 9: 374-9.
- Mészáros J, Grochowicki T. Zakażenia grzybicze w transplantologii. Zakażenia 2003; 2: 37-42.
- Pindycka-Piaszczyńska M, Gębska E, Wojarski J, Bendkowski W, Zembala M. Oral candidiasis in heart transplant recipients. Polish Journal of Immunology 1995; 20: 109-15.
- Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, Chevalier P, Guinvarch A, Glotz D. Invasive aspergillosis after transplantation. Transplant Proc 1995; 27: 1307-9.
- Hummel A, Thalmann U, Jautzke G, Staib F, Seibold M, Hetzer R. Fungal infections following heart transplantation. Mycoses 1992; 35: 23-34.
- Załęska J, Obłąkowski P, Rogińska E, Stodkowska J, Pawlička L, Rowińska-Zakrzewska E. Pneumocystozowe zapalenie płuc u chorych w immunosupresji. Nowa Medycyna 1996; 11: 5-9.
- Cardenal R, Medrano FJ, Varela JM, Ordonez A, Regordan C, Rincon M, Martinez A, Calderon EJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in heart transplant recipients. Eur J Cardio-Thoracic Surgery 2001; 20: 799-802.
- Grossi P, Ippoliti GB, Goggi C, Cremaschi P, Scaglia M, Minoli L. *Pneumocystis carinii* pneumonia in heart transplant recipients. Infection 1993; 21: 75-9.
- Munoz P, Munoz RM, Palomo J, Rodriguez-Creixems M, Munoz R, Bouza E. *Pneumocystis carinii* infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. Medicine 1997; 76: 415-22.
- Saigenji H, Kaneko M, Rhenmen B, Williams RJ, Vasu MA, Icenogle TB, Copeland JG. *Pneumocystis carinii* pneumonia after heart transplantation. Ann Thorac Surg 1991; 52: 107-11.
- Siennicka J, Kańtoch M. Problemy wirusologiczne związane z transplantologią. Mikrobiologia Medycyna 1999; 4: 3-8.
- Siwak E, Kondrasiuk M, Daniluk J. Zakażenie wirusem cytomegalii. Pol Tyg Lek 1992; 47: 814-8.
- Zawilińska B, Garlicki M. Zakażenia wirusowe występujące u chorych po transplantacji serca. Klinika 1993; 2: 45-7.
- Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, Hobbs RE, Mills RM. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 381-92.
- Smart FW, Naftel DC, Constanzo MR, Levine TB, Pelletier GB, Yancy CW, Hobbs RE, Korklin JK, Bourge RC. Risk factors for early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 329-41.

Komentarz

Krzysztof Filczak¹, Mirosław Garlicki²

¹Pracownia Mikrobiologii CKS MSWiA, Warszawa

²Klinika Kardiologii CSK MSWiA, Warszawa



Bardzo interesujący artykuł prezentujący doświadczenia Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu z perspektywy własnej pracowni mikrobiologicznej na tle danych z piśmiennictwa światowego. Dane własne są zawsze cenne, gdyż jak się okazuje, mimo pewnych podobieństw znajdujemy istotne niekiedy różnice w porównaniu z danymi z innych ośrodków, zwłaszcza zagranicznych.

Pacjent po przeszczepie serca z uwagi na stosowane leczenie immunosupresyjne jest szczególnie podatny na zakażenie. Jak słusznie zauważył autor, przyczyną zagrożenia jest zarówno jego własna mikroflora endogenna, środowisko szpitalne (inni chorzy, personel, procedury inwazyjne), jak i dawca, a konkretnie pochodzący od niego narząd.

Kwalifikacja do przeszczepienia serca chorego z zaburzeniami metabolicznymi (cukrzyca, mocznica, niedożywienie) dodatkowo mogą zwiększać podatność na zakażenia. Powszechnie stosowane w ostatnich latach wszczepiane kardiowertery-defibrylatory stanowią z jednej strony doskonałą ochronę przed nagłym zgonem, przerywając skutecznie arytmie w razie jej wystąpienia, ale jednocześnie powodują ryzyko zakażeń układu stymulującego. Rozpoznawane są one najczęściej dopiero śródoperacyjnie (przeszło połowa zakażonych elektrod w materiale naszego ośrodka).

W Klinice Kardiologii CSK MSWiA w zakażeniach (2005 r.) również dominowały pałeczki Gram-ujemne. Najczęściej izolowany był *Acinetobacter baumannii*, a następnie *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* i dopiero na 5. miejscu *Pseudomonas aeruginosa*. Również struktura gatunkowa izolowanych ziarniaków Gram-dodatnich była podobna. Tak jak w badaniach autora, zdecydowanie dominował *Staphylococcus epidermidis*, a na kolejnych miejscach były *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, w przybliżonym stosunku 4:2:1. Struktura klinicznych postaci zakażeń była jednak nieco inna. Dominowały wprawdzie także zakażenia dolnych dróg oddechowych, ale kolejne miejsca zajmowały zakażenia miejsca operowanego i zakażenia łożyska naczyniowego (5:2:1). Zakażenia układu moczowego stanowiły marginalny problem (w przyjętej skali zaledwie 0,25). Prawie identycznych natomiast

wyników dostarczyła analiza zakażeń grzybiczych. Dominowała w nich *Candida albicans*, *Candida glabrata* i *Candida krusei* izolowane były znacznie rzadziej. Odnotowaliśmy zaledwie jedno zakażenie *Aspergillus fumigatus*.

U wszystkich biorców serca stosowano indukcję immunosupresji przy użyciu RATG, a w sytuacji przedłużonej intubacji lub niewydolności nerek wymagającej hemodiafiltracji – immunomodulację immunoglobulinami.

Bezpośredni wpływ na wystąpienie zakażenia po transplantacji serca ma sposób przeprowadzenia operacji (przedłużona reperfuzja, konieczność mechanicznego wspomaganie krążenia, podwyższony drenaż pooperacyjny lub retorakotomia) oraz wielkość dawek leków immunosupresyjnych (zaawansowany stopień ostrej reakcji odrzucania przeszczepionego serca).

Wyróżnić można 3 główne przedziały czasowe wystąpienia zakażeń. Okres pierwszy – w pierwszym miesiącu po operacji, to zakażenia chirurgiczne rany pooperacyjnej i zakażenia typowe dla oddziałów intensywnej terapii (zakażenia cewników, drenów, przedłużona intubacja), a także zakażenia przeszczepionego narządu lub infekcje obecne u chorego w momencie operacji (zakażony rozrusznik). Okres drugi – od 2. do 6. mies. po transplantacji to najczęściej zakażenia wirusowe (reaktywacja wirusa CMV lub rzadziej superinfekcja) i zakażenia oportunistyczne (*Pneumocystis*, *Candida*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Legionella*). Okres trzeci zaś to zakażenia występujące powyżej 6. mies. po transplantacji. Są one podobne do infekcji występujących w normalnej populacji, przewlekłe infekcje wirusowe lub zakażenia oportunistyczne w czasie podwyższonej immunosupresji związanej z częstymi epizodami ostrej reakcji odrzucania przeszczepu serca.

Zakażenia po transplantacji serca cechuje najczęściej skąpoobjawowy obraz kliniczny, związany z koniecznością stosowania steroidów i innych leków immunosupresyjnych. Zmniejszona odpowiedź zapalna organizmu biorcy może doprowadzić do szybkiego uogólnienia się infekcji lub przechodzi w stan przewlekły. Zarówno wczesne, jak i późne zakażenia po transplantacji serca wymagają szybkiej diagnostyki i celowanego, agresywnego leczenia. Wybór metody zapobiegania zakażeniom po transplantacji serca zależy od epidemiologii, zastosowanej immunosupresji, działań ubocznych stosowanych leków oraz kosztów leczenia.