

УДК 616-002.31

**Е.В. Болотова^{1,2*}, Л.В. Шульженко^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2},
А.Э. Антияня^{1,2}, О.В. Божко^{1,2}, А.А. Смолин²**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ (часть I)

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Россия

Контактная информация: *Е.В. Болотова – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России; 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, e-mail: bolotowa_e@mail.ru, тел. раб. +7 (862) 252-73-93, моб. тел. +7 (961) 509-79-33

У реципиентов донорских органов существенно возрастает риск развития инвазивных грибковых инфекций, большинство из которых обусловлено *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* Клинические признаки инвазивного кандидоза многообразны, что затрудняет раннюю диагностику. Вместе с тем, несмотря на относительно высокую частоту инвазивных микозов при трансплантации, определенные четкие рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инвазивных грибковых инфекций отсутствуют. В большинстве случаев врачам-клиницистам приходится опираться, в основном, на собственный клинический опыт. В представленном обзоре отражены современные подходы к диагностике и лечению инвазивного кандидоза у реципиентов донорских органов.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, реципиенты донорских органов.

**E.V. Bolotova^{1,2}, L.V. Shulzhenko^{1,2}, V.A. Porhanov^{1,2},
A.E. Antinyan^{1,2}, O.V. Bozhko^{1,2}, A.A. Smolin²**

CURRENT TREATMENT METHODS FOR INVASIVE CANDIDIASIS IN DONOR ORGAN RECIPIENTS

¹Federal State Budget Higher Educational Institution 'Kuban State Medical University', Public Health Ministry, Krasnodar, Russian Federation;

²State Public Health Budget Institution 'Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

In donor organ recipients development of invasive fungous infections, the majority of which is caused by *Candida spp.* and *Aspergillus spp.*, significantly increases. Invasive candidiasis clinical signs are diverse and this fact complicates early diagnostics.

At the same time, despite the relative frequency of invasive mycoses at transplantation, there are no certain accurate references on diagnostics, treatment and prophylaxis of invasive fungous infections. In most cases clinicians should rely, generally on their own clinical experience. Modern approaches to diagnostics and treatment for invasive candidiasis in recipients with donor organs are shown in the submitted review.

Key words: invasive candidiasis, donor organ recipient.

Candida spp. является одной из самых частых причин инвазивных микозов у реципиентов донорских органов, на долю которой приходится около половины всех случаев заболеваемости у данной категории больных. Частота инвазивного кандидоза (ИК) у лиц после трансплантации солидных органов в США составляет около 2% [1]. По данным испанских исследователей, доля генерализованной кандидемии среди всех септических состояний у реципиентов донорских органов составляет 4% [2].

Скорость развития ИК варьирует в зависимости от вида трансплантированного органа. Особенно часто ИК развивается после трансплантации органов брюшной полости, таких как кишечник, поджелудочная железа и печень, и чрезвычайно редко развивается после трансплантации сердца. Основные факторы риска развития ИК представлены в таблице 1. В большинстве случаев кандидоз развивается в течение первых месяцев после операции. Основными входными воротами инфекции является желудочно-кишечный

тракт, эндоваскулярные катетеры и мочевыводящие пути. Инфицирование *Candida spp.* может проявляться развитием эзофагита, перитонита, эмпиемы плевры, кандидемией, инфицированием анастомозов. Кандидемия является наиболее распространенным клиническим проявлением инвазивных форм грибковых инфекций [1, 3].

Таблица
Факторы риска развития инвазивного кандидоза, ESCMID, 2014 [4]

Трансплантационный орган	Факторы риска
Печень	Значимые факторы: – MELD* баллы > 30 – Ретрансплантация – Фульминантная печеночная недостаточность – Почечная недостаточность, не требующая заместительной терапии «Менее» значимые факторы: – MELD баллы 20-30, трансплантация части печени от живого донора – 40 доз трансфузии эритроцитов – Холедохоеюноанастомоз (Roux-en-Y) – Почечная недостаточность, не требующая заместительной терапии (клиренс креатинина < 50 мл/мин) – Ранняя реинтервенция – Мультифокальная колонизация/инфекция <i>Candida spp</i>
Поджелудочная железа	– Постперфузионный панкреатит – острое отторжение или плохая стартовая функция аллотрансплантата – Сосудистый тромбоз, дренажи брюшной полости, несостоятельность анастомоза, гемодиализ – Лапаротомия после трансплантации
Кишечник	– Острое отторжение или плохая стартовая функция аллотрансплантата – Гемодиализ – Лапаротомия после трансплантации – Несостоятельность анастомоза – Over - иммуносупрессия**
Сердце	– Острое отторжение – Гемодиализ – Реторакотомия после трансплантации

Примечание:

*MELD – model for end-stage liver disease;

**Over – иммуносупрессия – высокие дозы иммуносупрессивных препаратов, пульс-терапия ГКС

Диагностика инвазивного кандидоза

До последнего времени посев крови оставался единственным способом установления диагноза ИК. Между тем, чувствительность этого метода для выявления *Candida spp* составляет только 50-75% при условии строгого соблюдения рекомендаций по забору и транспортировке гемокультуры. Существует мнение, что выделение гриба рода *Candida* из гемокультуры - это контаминация. Однако каждый положительный результат, при наличии условий для развития иммуносупрессивных состояний, клиники инфекционного процесса, подлежит обязательному повторному исследованию. В случае отсутствия кандидемии установление диагноза ИК является еще более сложной задачей [5, 6].

Рекомендации Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID, 2014) предлагают альтернативные методы диагностики и лечения ИК. Альтернативные методы основаны на обнаружении и количественной оценке биомаркеров грибов и их метаболитов. Данные методы были разработаны с целью улучшения диагностики кандидемии и других форм ИК [4]. Вместе с тем, большинство из этих методов прошли испытания у иммунокомпетентных пациентов; у реципиентов донорских органов и других пациентов с иммуносупрессией их эффективность снижается [7].

В настоящее время существует два альтернативных метода серологической диагностики, рекомендованных ESCMID (2014) для диагностики кандидемии у взрослых: 1) сочетанное обнаружение маннанных антигенов (АГ) и антиманнанных антител; 2) количественное определение 1,3 В-D-глюкана (BDG) [4].

Обнаружение маннана и антиманнана в образцах сыворотки считается специфичным для выявления *Candida spp*, а количественное определение BDG - для диагностики всех микозов [8]. Обнаружение BDG показало хорошую чувствительность и специфичность для диагностики инвазивных грибковых инфекций у всех пациентов [9]; превышающую исследование гемокультуры и количественное определение АГ маннана [9, 10, 11]. Тест на количественное выявление 1,3 В-D-глюкана был включен Европейской Организацией по Исследованию и лечению рака /Исследовательской группой микозов (EORTC/MSG) в диагностические критерии инвазивных грибковых инфекций для всех пациентов в 2008 году [12]. В большинстве исследований по выявлению В-D-глюкана, где референсной точкой отсчета был принят уровень 80 пг/мл, чувствительность составила выше 65%, специфичность - выше 80%, отрицательные прогностические значения составили более 85%. В исследовании с участием реципиентов после пересадки легких, переживших инвазивную грибковую инфекцию, при использовании референсной

точки отсчета 60 пг/мл чувствительность составила 64%, а специфичность – всего 9% [13]. Низкая специфичность ограничивает применение этого метода: ложноположительные результаты могут быть получены у пациентов, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*; у пациентов, получающих антибиотики, синтезированные из грибов; у пациентов, получающих внутривенно иммуноглобулин или альбумин, а также при воздействии перевязочных материалов, содержащих глюкозы [10, 14, 15].

Существует несколько перспективных методов на основе ПЦР для обнаружения *Candida* spp. Согласно данным метаанализа, опубликованного J. Fortun с соавт., в 2013 году, чувствительность методов на основе ПЦР составляет 95% [16]. В проспективном исследовании Т. Авни и соавт., в котором 20% пациентов были реципиентами донорских органов, чувствительность и специфичность ПЦР для диагностики ИК составила 80% и 70% соответственно [5]. Высокая эффективность этих методов (чувствительность более 90%) была показана, в основном, для пациентов ОРИТ, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости, даже в случаях отрицательного результата посева крови [17]. Ввиду того, что данные методы не стандартизированы, в текущие официальные рекомендации ESCMID и EORTC/MSG для диагностики инвазивного кандидоза они не входят.

Литература

1. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101 – 1111.
2. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, Rovira M, De La Cámara R, Jarque I, Montejo M, De La Torre-Cisneros J, Miguel Cisneros J, Fortún J, López-Medrano F, Gurgui M, Muñoz P, Ramos A, Carratalá J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007;7:2579 – 2586.
3. Zicker M, Colombo AL, Ferraz-Neto BH, Camargo LF. Epidemiology of fungal infections in liver transplant recipients: a six-year study of a large Brazilian liver transplantation centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106:339 – 345.
4. Gavalda J, Meijel Y, Fortun J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, Munoz P, Grossi P, Cuenca-Estrella M. on behalf of the ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl.7):27 – 48.
5. Kasai M, Francesconi A, Petraitiene R, Petraitis V, Kelaher AM, Kim HS, Meletiadiis J, Sein T, Bacher J, Walsh TJ. Use of quantitative real-time PCR to study the kinetics of extracellular DNA released from *Candida albicans*, with implications for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2006;44:143 – 150.
6. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, Shields RM, Cheng S, Mitsani D, Vadnaker A, Silveira FP, Steven B. Kleiboecker SB, Clancy CJ. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012;54:1240 – 1248.
7. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnin A, Poulain D. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003;41:4551 – 4558.
8. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Alikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, A. J. Ullmann AJ and for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(suppl 7):9 – 18.
9. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:750 – 770.
10. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1,3)- β -D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:1650 – 1659.
11. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Hacker G. Comparison of (1,3)- β -D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 2013;51:1158 – 1164.
12. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and

the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813 – 1821.

13. Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3) β -D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. J Clin Microbiol 2010;48:4083 – 4088.

14. Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, Verweij PE. Pseudomonas aeruginosa as a cause of 1,3- β -D-glucan assay reactivity. Clin Infect Dis 2008;46:1930 – 1931.

15. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Úbeda A, Loza A, Martín-Mazuelos E, Blanco A, Jerez V, Ballús J, Álvarez-Rocha L, Utande-Vázquez A, Fariñas O. Value of β -D-glucan and Candida albicans germ tube antibody for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. Intensive Care Med 2012;38:1315 – 1325.

16. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol 2011;49:665-670.

17. Fortun J, Meije Y, Buitrago M. Clinical Validation of Multiplex Quantitative Real-Time PCR (RT-PCR) for Invasive Candidiasis (IC) in Patients (pts) Admitted in Intensive Care Unit (ICU). Preliminary analysis. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2013; April 27 – 30; Berlin. P.1050.

18. Pappas PG, Silveira FP. Candida in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009;9(suppl 4):173 – 179.

19. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Munoz P, Mensad J, Almirante B, Vázquez L, Roviraf M, Martín-Dávalag P, Morenod A, Álvarez-Lermah F, Leóni C, Madero J, Ruiz-Contreras J, Fortún J, Cuenca-Estrella M. Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:345 – 361.

20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503 – 535.

21. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin

versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007;45:883 – 893.

22. Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2011;90:237 – 249.

23. Boland JM, Chung HH, Robbarts FJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM, Miller DV. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. Mycoses 2011;54:354 – 360.

24. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Masetti M, Venturelli C, Pecorari M, Pinna AD, Esposito R. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. Transplantation 2005;80:1742 – 1748.

25. Gavalda J, Vidal E, Lumberras C. Infection prevention in solid organ transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(suppl 2):27 – 33.

26. Gavalda J, Meije Y, Len O, Pahissa A. Invasive fungal infection in solid organ transplant. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30:645 – 653.

27. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. Transplantation 2001;71: 910 – 913.

28. Saliba F, Delvart V, Ichai P, Kassis N, Botterel F, Mihaila L, Azoulay D, Adam R, Castaing D, Bretagne S, Samuel D. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. Clin Transplant 2013; 27: E454 – E461.

29. Aguado JM, Varo E, Usetti P, Pozo JC, Moreno A, Catalán M, Len O, Blanes M, Solé A, Muñoz P, M. Montejó M and the TOSCAN Study Group. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. Liver Transpl 2012; 18: 680 – 685.

30. Fortun J, Martín-Davila P, Montejó M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, Aragon C, Blanes M, San Juan R, Gavalda J, Linares P. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. Transplantation 2009; 87: 424 – 435.

31. Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Micafungin versus amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. Transplantation 2013; 96: 573 – 578.

Статья поступила 22.07.2016 г.