

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 II)

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. 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, Краснодар, Россия; 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**

MODERN APPROACH TO INVASIVE CANDIDIASIS DIAGNOSIS AND TREATMENT IN DONOR ORGAN RECIPIENTS (part II)

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' Public Health Ministry of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia

In donor organ recipients we observe sufficiently high risk of invasive mycotic infection development and most of them are caused by *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* Clinical evidence of invasive candidiasis are diverse and this fact makes early diagnosis complicated. At the same time, despite relative frequency of invasive mycoses at transplantation, there are no definite recommendations for diagnosis, treatment and prevention of mycotic infections.

In most cases physicians should rely on their own clinical experience. In the present study we demonstrated modern approaches to diagnosis and treatment for invasive candidiasis in donor organ recipients.

Key words: invasive candidiasis, donor organ recipients.

Лечение инвазивного кандидоза

Первой мерой, которая должна быть предпринята при развитии инвазивного кандидоза (ИК), является удаление центральных венозных катетеров (если это возможно).

Медикаментозное лечение ИК у иммуносупрессированных лиц в современных условиях является достаточно сложной проблемой. Отсутствие рандо-

мизированных или когортных исследований по лечению ИК у реципиентов донорских органов привело к тому, что терапевтические рекомендации для этих пациентов основаны на исследованиях с участием гетерогенных групп пациентов, в которых реципиенты донорских органов составляют лишь небольшую часть [18]. По этой причине большинство рекомендаций имеют уровень доказательности III. Обычно лечение

кандидозной инфекции у реципиентов ничем не отличается от лечения пациентов без нейтропении. Однако, ввиду потенциальной токсичности азолов, введение некоторых противогрибковых препаратов у реципиентов должно быть ограничено [19, 20]. Так амфотерицин В дезоксихолат не должен использоваться у реципиентов из-за его нефротоксичности, особенно у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина. Все препараты азолового ряда взаимодействуют с этим ингибитором, так как их метаболизм связан с системой метаболизма цитохрома Р - 450. Поэтому при использовании этих препаратов очень важно определить плазменный уровень азолов и иммуносупрессивных препаратов. Эхинокандины (каспофунгин, анидулофунгин и микафунгин) в данной ситуации представляются более предпочтительными. Они также показали высокую эффективность для лечения ИК; имеют меньше побочных эффектов, меньшую нефротоксичность и меньше взаимодействуют с другими лекарствами. Кроме того, они активны в отношении штаммов *Candida*, устойчивых к азолам [21].

Для лечения ИК у реципиентов без нейтропении, не получавших в последнее время препараты азолового ряда, при отсутствии признаков умеренной или тяжелой инфекции и значительного повреждения печени некоторые рекомендации предлагают использовать флуконазол (первая доза – 12 мг/кг, а затем – 6 мг/кг). У большинства пациентов ИК развивается в период непосредственно после трансплантации, в основном, в отделении интенсивной терапии. Кроме того, иногда у реципиентов развивается почечная недостаточность, требующая гемодиализа. В этой ситуации дозировка иммунодепрессантов является самой сложной. При использовании азолов, особенно в высоких дозах, необходимо учитывать токсичность и лекарственные взаимодействия с иммуносупрессорами, и их дозы должны быть обязательно скорректированы.

Важно также оценить уровень вориконазола в случае развития неврологической симптоматики и уровень позаконазола в случае развития диареи или воспаления слизистых оболочек, которые значительно снижают абсорбцию препарата. При лечении инвазивных микозов необходимо учитывать токсичность и лекарственные взаимодействия антимикотиков с иммуносупрессорами, и их дозы должны быть обязательно скорректированы. При одновременном назначении циклоспорина и антимикотиков необходимо снижение дозы антимикотиков: флуконазола – на 20 – 50%; вориконазола – на 50%; позаконазола – на 25%. При назначении такролимуса и антимикотиков необходимо снижение дозы такролимуса: при назначении флуконазола на 40 – 50%; вариконазола, позаконазола на 1/3. Если в качестве иммуносупрессивных препаратов используются сиролимус или эверо-

лимус, то необходимо избегать комбинации с вориконазолом, позаконазолом; допустимо назначение флуконазола и итраконазола, но необходимо снижение дозы на 1/2. При назначении вориконазола доза ингибиторов кальциневрина снижается на 50 – 60%. Не рекомендуется назначение вориконазола с сиролимусом. Некоторые исследователи назначают сиролимус с вориконазолом, при этом доза сиролимуса снижается на 75 – 90%. При назначении позаконазола необходимо снижение такролимуса на 60 – 75%. При использовании азолов повышается концентрации следующих препаратов: диклофенака, ибупрофена – при назначении вориконазола; дигоксина – при назначении итраконазола, позаконазола; алколоидов спорыньи – при назначении всех азолов; фентанила – при назначении всех азолов; бензодиазепинов; пероральных сахароснижающих препаратов (возрастает риск гипогликемии) [20].

Рекомендации для лечения инвазивного кандидоза после трансплантации солидных органов [4]

Рекомендации для лечения кандидемии

- У реципиентов без нейтропении в качестве стартовой терапии рекомендуется использование эхинокандинов. Альтернативой может быть использование липосомального амфотерицина В, хотя следует учитывать риск нефротоксичности, особенно у реципиентов донорской почки.
- У реципиентов с нейтропенией для лечения кандидемии в качестве стартовой фунгицидной терапии обязательным является назначение эхинокандинов и липосомального амфотерицина В.
- После выделения *Candida spp* необходимо выполнить тест на чувствительность. Если выделена *C. Parapsilopsis*, то в качестве альтернативных препаратов могут быть использованы флуконазол или липосомальный амфотерицин В.
- При развитии кандидемии все центральные венозные катетеры должны быть удалены. Если удаление катетера невозможно и пациент находится в нестабильном состоянии, в качестве стартовой противогрибковой терапии используются эхинокандины. Следует избегать назначения азолов и амфотерицина В дезоксихолата.
- Продолжительность лечения неосложненной кандидемии составляет в среднем 14 дней. Пациенты с метастатическими осложнениями требуют более длительного лечения.
- При доказанной кандидемии необходим посев крови, по крайней мере, 1 раз в день, пока результат не станет отрицательным.
- Для определения продолжительности лечения обязательным является осмотр глазного дна.
- У пациентов с центральным венозным катетером необходима профилактика тромбоэмболических осложнений.

- Для упрощения схемы лечения может быть рассмотрена возможность перевода на пероральный прием флуконазола после 10 дней внутривенной терапии. Перевод на пероральный прием возможен в том случае, если *Candida spp* чувствительна к флуконазолу, больной стабилен и хорошо переносит пероральный прием.

- Если выделены *C. glabrata* или *C. Krusei*, в качестве альтернативных препаратов могут быть использованы эхинокандины или липосомальный амфотерицин В.

Рекомендации для лечения кандидоза мочевыводящих путей

У реципиентов донорских органов часто развивается кандидурия, особенно после трансплантации почки и поджелудочной железы.

- Асимптомная кандидурия не требует лечения, если не планируется проведение урологических манипуляций или отсутствует нейтропения. При наличии симптомов кандидурии (цистит или пиелонефрит) требуется назначение фунгицидов. При наличии симптомов инфекции мочевых путей у реципиентов с кандидемией необходимо следовать рекомендациям для лечения кандидемии.

- При наличии симптомов кандидурии урологические катетеры должны быть удалены.

- Следует использовать методы визуализации (УЗИ, КТ) для исключения абсцесса, мицетомы или другой урологической патологии.

- Если диагностирована мицетомы, рекомендуется ее хирургическое удаление и терапия в течение 7 - 14 дней.

- Для лечения пациентов с инфекцией мочевых путей, вызванной чувствительными к флуконазолу штаммами *Candida spp*, рекомендуется лечение флуконазолом. Если инфекция мочевых путей вызвана резистентными к флуконазолу штаммами, препаратом выбора является липосомальный амфотерицин В либо в монотерапии, либо в комбинации с пероральным приемом флуцитозина.

- Эхинокандины не накапливаются в высокой концентрации в мочевых путях, поэтому они не рекомендуются для лечения инфекций мочевых путей.

- Непрерывное орошение мочевого пузыря амфотерицином В дезоксихолатом (50 мг амфотерицина В разводится на 1 л стерильного физиологического раствора) в течение 5-7 дней может быть эффективным способом лечения при назначении в качестве дополнительного средства при выявлении мицетомы.

Рекомендации для лечения кандидозного эндокардита

При развитии кандидозного эндокардита (собственный или протезированный клапан), рекомендуется хирургическое лечение в течение недели или даже раньше. Одновременно назначается фунгицид-

ная терапия. Препаратами выбора являются липосомальный амфотерицин В в дозе 5 мг/кг/24 ч ± флуцитозина 25 мг/кг/6 час. Продолжительность лечения составляет 6-8 недель с последующим переводом на флуконазол у стабильных пациентов [19, 21]. Если хирургическое лечение невозможно, то назначают флуконазол 400-800 мг [22]. В связи с имеющимися сообщениями об эффективности использования каспофунгина и флуцитозина, эта схема может быть рекомендована в качестве стартовой терапии [23].

Для лечения анастомозита, вызванного *Candida spp*, после трансплантации легких рекомендуются ингаляции липосомального амфотерицина в дозе 25 мг три раза в неделю или ингаляции через небулайзер амфотерицин В липидного комплекса ежедневно в сочетании с повторными санационными ФБС. Эхинокандины могут быть более эффективным, чем азолы, если *Candida spp* растет в биопленке из анастомоза.

Профилактика

Инвазивный кандидоз является наиболее частой инфекцией у реципиентов донорских органов, но инвазивный аспергиллез приводит к более высокой заболеваемости и смертности; учитывая, что оба они имеют общие факторы риска, стратегии профилактики этих лиц должны быть объединены. Принято считать, что не следует использовать рутинно универсальные методы профилактики кандидозной инфекции при трансплантации почек, сердца или легких.

Тем не менее, профилактика флуконазолом является обычной практикой при трансплантации кишечника (тонкая кишка) или поджелудочной железы, учитывая частоту периоперационного кандидоза при данном типе трансплантата [24]. Длительность профилактики зависит от длительности существования факторов риска, но, в среднем, рекомендуется 1-2 недели после трансплантации поджелудочной железы, и, по крайней мере, 4 недели после трансплантации кишечника [25]. После трансплантации поджелудочной железы или кишечника существует группа пациентов высокого риска, которые нуждаются также в профилактике развития инвазивного аспергиллеза. Это пациенты, у которых развивается острое отторжение трансплантата или низкая стартовая функция трансплантата; требующие гемодиализа или релапаротомии после трансплантации; у которых развивается бактериальная ко-инфекция или ко-инфекция цитомегаловирусом; пациенты с несостоятельностью анастомоза или получающие over-иммуносупрессию [26]. Пациентам, которые не могут получать флуконазол из-за проблем с ЖКТ или лекарственных взаимодействий, противогрибковая профилактика может проводиться препаратами широкого спектра действия группы «не азолов» (табл. 1) [4].

Таблица 1

Противогрибковая профилактика после трансплантации солидных органов

Орган	Целевая группа пациентов	Противогрибковые препараты Альтернативный выбор	Продолжительность
Почки	Нет профилактики (B-III)		
Печень	Высокий риск у реципиентов донорской печени Значимые факторы • MELD баллы >30 • Ретрансплантация • Фульминантная печеночная недостаточность • Почечная недостаточность, 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 Candida spp Микафунгин (A-II)	Если 1 значимый или два «менее» значимых критерия: Каспофунгин (A-II) Lip-AB IV (A-II) AB липидный комплекс (A-II) Анидулофунгин (B-III)	2 – 4 недели или до прекращения воздействия факторов риска
Поджелудочная железа	Все реципиенты	Флуконазол (A-III)	1 – 2 недели
Поджелудочная железа – почки	Высокий риск у реципиентов донорской поджелудочной железы: Дренажи брюшной полости Гемодиализ (клиренс креатинина <50 мл/мин) Острое отторжение трансплантата или плохая стартовая функция аллотрансплантата Лапаротомия после трансплантации Сосудистый тромбоз Постперфузионный панкреатит Несостоятельность анастомоза	Каспофунгин (A-III) Микофунгин (A-III) Lip-AB IV (A-III) Анидулофунгин (A-III)	Определяется наличием факторов риска
Кишечник	Все реципиенты Высокий риск у реципиентов донорского кишечника	Флуконазол (A-III)	3 – 4 недели или до заживления анастомоза и отсутствия отторжения
	Острое отторжение или плохая стартовая функция аллотрансплантата Гемодиализ Лапаротомия после трансплантации Несостоятельность анастомозов	Lip-AB IV (A-III) Каспофунгин (A-III) Микафунгин (A-III) Анидулофунгин (A-III) AB липидный комплекс (A-III)	До прекращения воздействия факторов риска До заживления анастомоза и при отсутствии отторжения
Легкие	Все реципиенты	Ингаляция Lip-AB 25 мг (A-II)	Ингаляция Lip-AB: Неопределенная
Легкие–сердце	Рекомендованная стратегия или руководство по профилактике Индукция Алемтузумабом или Тимоглобином Острое отторжение Пересадка одного легкого Колонизация Aspergillus spp в пре-трансплантационном периоде или в течение 1 года после трансплантации	До рассасывания бронхиального шва 3 раза в неделю От 2 до 6 месяцев: 1 раз в неделю После 6 месяцев: 1 раз каждые 2 недели Руководства по профилактике: Нагрузка 25 мг 3 раза в неделю 2 недели, далее 1 раз в неделю	или как минимум 12 м или профилактические меры определяются наличием факторов риска

Орган	Целевая группа пациентов	Противогрибковые препараты Альтернативный выбор	Продолжительность
	Приобретенная гипогаммаглобулинемия (IgG < 400 mg) (B-II)*	Ингаляции Амфотерицин В липидного комплекса 50 мг Нагрузка 1 раз в 2 дня в течение 2-х недель, затем 50 мг 1 раз в неделю Вориконазол (B-II) РО. Нагрузка 400 мг/12 ч, затем 200 мг/12 ч	Ингаляции Амфотерицин В липидного комплекса: определяется наличием факторов риска Вориконазол: определяется наличием факторов риска, минимум 4 м
Сердце	Нет профилактики Высокий риск у реципиентов донорского сердца, переживших: Острое отторжение Гемодиализ Реторакотомия после трансплантации Тяжелая колонизация воздуха Aspergillus spp	Итраконазол (A-II) Вориконазол (B-III) Позаконазол (B-III) Эхинокандины (B-III)	По крайней мере, 3 месяца
Поздний инвазивный Аспергиллез	Высокий риск позднего инвазивного аспергиллеза Хроническое отторжение, дисфункция аллотрансплантата из-за вирусного гепатита С (трансплантация печени), гемодиализ	Ингаляция Lip-AB (A-III) Нагрузка 25 мг 3 раза в неделю в течение 2-х недель, затем один раз в неделю Ингаляции Амфотерицин В липидного комплекса (B-III) Нагрузка 1 раз в 2 дня в течение 2-х недель, затем 50 мг 1 раз в неделю Вориконазол (B-III)	Определяется наличием факторов риска

Примечание: * – ингаляция Амфотерицин В дезоксихолата 6 мг/8 ч, если пациент интубирован.

Среди реципиентов донорской печени есть категория пациентов высокого риска, имеющая общие факторы риска развития инвазивного кандидоза и аспергиллеза. При отсутствии противогрибковой профилактики у данной категории пациентов инвазивные грибковые инфекции развиваются в 36% случаев [27]. Данные пациенты должны получать противогрибковую профилактику против *Candida* spp и *Aspergillus* spp [25, 28]. Продолжительность профилактики точно не установлена, но целесообразно лечение в течение 3 – 4 недель или до прекращения воздействия факторов риска [19]. Выбор противогрибкового препарата остается спорным, так как почечная недостаточность является одним из основных факторов риска развития инвазивных грибковых инфекций, нефротоксичность, связанная с применением амфотерицина В, значительно ограничивает его использование. Эхинокандины обладают невысокой нефротоксичностью, гепатотоксичность их также незначительная и они мало взаимодействуют с иммуносупрессивными препаратами. Многообещающие результаты были не-

давно опубликованы в исследовании с использованием эхинокандинов в профилактических целях у реципиентов донорской печени высокого риска развития грибковых инфекций [29, 30, 31].

Литература

1. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyannis 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, Gurguá 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, Meletiadis 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, Vadnerkar A, Silveira FP, Steven B, Kleiboeker 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, Arikan-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, Munozc P, Mensad J, Almirante B, Vázqueze L, Roviraf M, Martín-Dávilag P, Morenod A, Álvarez-Lermah F, Leóni C, Maderoj L, Ruiz-Contrerask J, Fortúng J, Cuenca-Estrellal 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, Robberts 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, Lumbreras 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 I M, Len O, Blanes M, Solé A, Muñoz P, M. Montejo M and the TOSCANA Study Group. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transpl* 2012;18:680 – 685.
30. Fortun J, Martin-Davila P, Montejo M, Munoz 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.