

Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов. Обзор литературы

С.В. Журавель, А.О. Чугунов, Т.В. Черненькая

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Контакты: Сергей Владимирович Журавель, sjuravel@rambler.ru

Описаны современные взгляды на эпидемиологию, диагностику и лечение кандидоза при трансплантации органов.

Ключевые слова: кандидоз, трансплантация органов, эхинокандины.

The problem of systemic candidosis after transplantation of solid organs. Review of the literature

S.V. Zhuravel, A.O. Chugunov, T.V. Chernenkaya

Research Institute of Emergency Care by name Sklifosovsky, Moscow

The article presents current views on the epidemiology, diagnosis and treatment of candidosis with organ transplantation.

Key words: candida, organ transplantation, echinocandins.

Введение

Успехи, достигнутые в области диагностики и терапии системных грибковых инфекций, позволяют предотвращать и лечить тяжелые микозы. Несмотря на это, развитие инвазивных грибковых инфекций продолжает быть одной из причин тяжелых клинических проявлений и летальных исходов после трансплантации солидных органов. Системный микоз приводит к увеличению продолжительности госпитализации или новой госпитализации пациента в стационар и значительно повышает стоимость лечения. Так, результаты недавнего многоцентрового исследования по изучению инвазивных грибковых инфекций у реципиентов солидных органов показали, что годовая летальность составляет около 40 % при развитии аспергиллеза, 34 % кандидоза и 27 % для криптококкоза, а общая частота развития инвазивных микозов в течение первого года после пересадки солидных органов составляет примерно 3 % [1–3]. Риск грибковой инфекции сохраняется в течение многих лет после трансплантации, и настоящие эпидемиологические тенденции указывают на сдвиг

в сторону более поздних сроков развития микозов. Самый высокий риск развития инвазивного микоза возникает при пересадке тонкой кишки (11,6 %), затем легких (8,6 %), печени (4,7 %), сердца (4,0 %), поджелудочной железы (3,4 %) и почек (1,3 %) [1].

В статье рассматриваются эпидемиология, клинические проявления, методы диагностики и лечения инвазивных кандидозов у реципиентов солидных органов.

Эпидемиология

Состояние реципиента и воздействие внешних факторов являются главными компонентами в эпидемиологии грибковых инфекций при трансплантации солидных органов. Терапия острого криза отторжения, нарушения кожно-слизистого барьера, лейкопения, сопутствующие заболевания (например, недостаточное питание, цирроз печени, сахарный диабет, гипогаммаглобулинемия), хронические вирусные инфекции (например, цитомегаловирус, вирус гепатита С, гепатита В и ВИЧ), колонизация патогенных грибов, использование антибактериальной профилактики являются фактора-

ми, влияющими на риск развития инвазивного микоза [4].

Следует отметить, что имеются характерные временные интервалы развития инвазивных микозов после трансплантации органов. Так, медиана развития инвазивного кандидоза колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев при пересадке легких и печени и в течение 2 лет после пересадки почки. Инвазивный аспергиллез чаще всего развивается до 6 мес после пересадки печени и гораздо позже у реципиентов почек, сердца и легких, криптококкоз, как правило, развивается через 2–5 лет после трансплантации [2].

Кандидоз является наиболее распространенной формой инвазивного микоза, частота его развития составляет 50–60 % всех видов микозов [1]. *Candida* различных видов, в частности *Candida albicans*, часто колонизирует пациента через желудочно-кишечный тракт, кожу, дыхательные и половые пути.

Аспергиллез является следующим из наиболее распространенных грибковых инфекций (20–25 % от грибковых инфекций). При пересадке легкого аспергиллез является наиболее распространенной грибковой инфекцией [2]. Развитие аспергиллеза может быть связано с реактивацией ранее латентной инфекции или вновь приобретенной. Чаще всего заражение происходит через систему вентиляции, дыхательную аппаратуру, домашние растения, цветы. Остальные инфекции приходится на криптококкоз (6–7 %), эндемические микозы (гистоплазмоз, кокцидиоидоз, параккокцидиоидоз, североамериканский бластомикоз) и другие редкие и новые грибковые заболевания (5 %) [1, 2]. Реактивация латентной инфекции характерна для развития криптококкоза, гистоплазмоза и кокцидиоидоза и представляет собой особую проблему и у больных муковисцидозом. У этих пациентов верхние дыхательные пути и придаточные пазухи носа могут быть резервуаром потенциально патогенных грибов и вызвать заболевание после трансплантации легких.

В последние годы все большее внимание уделяется донору органов как возможному источнику заражения патогенными грибами [5]. Инвазивный микоз у донора органов является противопоказанием для изъятия органов для трансплантации, но его диагностика представляет определенные сложности. Это особенно актуально для эндемических микозов и криптококкоза, которые часто существуют в латентной форме. Иногда необъяснимые симптомы у доноров органов становятся понятными только ретроспективно, при разви-

тии микоза у реципиента [6–15]. До настоящего времени нет единых рекомендаций по скринингу доноров на эндемический микоз [16].

Известны случаи инфицирования различными видами *Candida* реципиента посредством донорского органа. Это может происходить как на этапе кондиционирования донора и изъятия, так и при пересадке органа. При трансплантации почек инфицирование трансплантата может привести к потере органа [17–19].

Клинические проявления кандидоза

Реципиенты солидных органов являются группой высокого риска развития инвазивного кандидоза. В недавнем исследовании показано, что частота кандидемии у трансплантированных пациентов была значительно выше, чем у других больных, находящихся в интенсивной терапии (3 и 0,21 на 1000, $p < 0,001$) [20]. Как и у других пациентов, *C. albicans* является наиболее распространенным возбудителем инвазивного кандидоза (около 50 % случаев), *Candida glabrata* (~ 30 %), *Candida parapsilosis* (~ 20 %) и *Candida krusei* (~ 5 %) также могут быть возбудителями грибковой инфекции [21]. Инвазивному кандидозу почти всегда предшествует колонизация [22]. Риск инвазивного заболевания связан с интенсивностью колонизации, которую стимулирует применение антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, сопутствующий сахарный диабет, продолжительное нахождение в отделении интенсивной терапии, катеризация мочевого пузыря [23–25]. Как правило, колонизация является необходимым условием для прогрессирования микоза, в то же время даже массивная колонизация не всегда приводит к заболеванию. Развитие инвазивного кандидоза зависит от вирулентности микроорганизма, а также от восприимчивости организма-хозяина. На последнее влияет повреждение слизистого и кожного барьеров, продолжительное нахождение внутрисосудистых катетеров, длительное время оперативного вмешательства, лейкопения, избыточная иммуносупрессивная терапия [26].

Кроме того, выделяют дополнительные, даже более значимые факторы риска развития инвазивного кандидоза. К ним относят массивную интраоперационную гемотрансфузию (> 20 единиц), нарушение функции почек и проведение заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде, повторные оперативные вмешательства в раннем послеоперационном периоде, ретрансплантацию, продлен-

ную искусственную вентиляцию легких > 48 ч. При трансплантации печени вид желчеотводящего анастомоза может влиять на риск заражения. Гепатикоэнтероанастомоз увеличивает риск развития кандидоза по сравнению с холедохо-холедохо анастомозом [27–30]. Перегрузка железом также становится фактором риска для инвазивной грибковой инфекции [31].

В большинстве случаев инфицирование происходит при транслокации микроорганизмов через поврежденную слизистую оболочку кишечника или через центральный венозный катетер. В недавнем анализе 266 реципиентов с системным кандидозом у 141 (53,0 %) определялась кандидемия, при этом у 98 (36,8 %) определялась абдоминальная инфекция [2]. Кандидоз брюшной полости регистрируется в основном у реципиентов органов брюшной полости [32, 33]. Послеоперационная интраабдоминальная инфекция является частым осложнением трансплантации печени и *Candida albicans* определяется примерно у 10 % таких пациентов. *Candida* различных видов может составлять около 25 % подобных инфекций. При этом биломы, инфицированные *Candida*, приводят в большем проценте случаев к летальному исходу при сравнении с бактериальной патогенной флорой [20, 34, 35]. Центральный венозный катетер следует удалить в случае обнаружения кандидемии. Однако для проведения интенсивной терапии в большинстве случаев необходим именно центральный венозный катетер, поэтому решение по его удалению должно быть индивидуальным для каждого пациента. Следует подчеркнуть, что риск неблагоприятных исходов у пациентов с инвазивным кандидозом возрастает при необходимости проведения заместительной почечной терапии, искусственной вентиляции легких, нейтропении, кандидозе, вызванном *nonalbicans Candida*, которые развились, несмотря на профилактику [2, 36]. Общая летальность по причине инвазивного кандидоза составляет 20–40 % и больше всего у реципиентов с трансплантированным сердцем.

Диагностика

Диагностика не представляет сложностей в случае выявления *Candida spp.* из обычно стерильных материалов, таких как кровь или асцитическая жидкость. Выявление *Candida spp.* на коже, ротоглотке, в кале или моче не всегда означает заболевание, но таких пациентов относят к высокому риску развития системной инфекции.

Следует отметить, что чувствительность культуральных методов для выявления грибов рода *Candida* не является оптимальной, по мнению ряда авторов, многие пациенты с системным заболеванием имеют отрицательный результат при исследовании крови [37].

Большое значение имеет идентификация грибов на уровне вида вследствие их разной чувствительности к противогрибковым средствам. Для этого обычно используются анализ характера роста колоний на селективных средах, метаболический контроль и флуоресцентные методы.

Перспективным является внедрение «некультуральных» диагностических тестов, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), определение антигена маннана при глубоком кандидозе и антигена галактоманнана при аспергиллезе, метаболитов, таких как глюкан.

В недавнем метаанализе эффективности применения ПЦР-диагностики оценивали у 5000 пациентов. В этом исследовании чувствительность и специфичность метода составила 90–100 %, полученные результаты свидетельствуют о его перспективности [37].

Для выявления маннана и галактоманнана разработаны тест-системы для проведения иммуноферментного анализа (ИФА). Тест-системы по определению антигена маннана разработаны только для нескольких видов грибов: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. guilliemondii*. Обнаружение галактоманнана является надежным методом ранней диагностики аспергиллеза. Часто его можно определить еще до развития выраженных клинических симптомов заболевания. Выявление галактоманнана в сыворотке иммунокомпрометированных пациентов и пациентов групп риска служит основанием для назначения противогрибковой терапии, так как доказана связь между выявлением галактоманнана, клинически установленным диагнозом аспергиллеза и эффективностью своевременного начатого лечения. Для повышения диагностической значимости данного теста необходимо исследовать серию образцов от одного пациента. Диагноз инвазивного аспергиллеза можно считать подтвержденным при получении двух и более положительных результатов.

Еще одной из перспективных диагностических методик по выявлению инвазивных микозов является применение G-теста, определяющего циркулирующий в крови 1,3-β-D-глюкан (BG) (фрагмент клеточной стенки гриба). У пациентов с системным микозом, возбудителями которого

Таблица 1. Активность эхинокандинов в отношении штаммов *Candida spp.*

Штамм	Анидулафунгин МПК90 (мкг/мл)	Каспофунгин МПК90 (мкг/мл)	Микафунгин МПК90 (мкг/мл)
<i>C. albicans</i>	0,03	0,06–1	0,03
<i>C. glabrata</i>	0,13	0,06–2	0,015–0,06
<i>C. tropicalis</i>	0,13	0,25–1	0,06
<i>C. dubliniensis</i>	0,06	0,5	0,033
<i>C. krusei</i>	0,13	0,25–2	0,06–0,25
<i>C. lusitanae</i>	0,25	1–2	2
<i>C. parapsilosis</i>	2	1–4	2
<i>C. guilliermondii</i>	1	>8	0,5

Таблица 2. Применение эхинокандинов при печеночной и почечной недостаточности

Характеристика	Анидулафунгин	Каспофунгин	Микафунгин
Печеночная недостаточность	Не нужно модифицировать дозу у больных с любой степенью печёночной недостаточности	Необходимо уменьшать суточную дозу у больных с печёночной недостаточностью средней степени. Нет данных о безопасности у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью	Лечение микафунгином следует проводить, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы, особенно у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени
Почечная недостаточность	Не нужно модифицировать дозу у больных с любой степенью почечной недостаточности, а также находящихся на диализе	Не нужно модифицировать дозу у больных с любой степенью почечной недостаточности	Не нужно модифицировать дозу у больных с любой степенью почечной недостаточности

го является целый ряд патогенных грибов, в том числе *Aspergillus* и *Candida*, в сыворотке крови определяется ВГ. Чувствительность и специфичность G-теста, по недавним оценкам, находится в диапазоне 75–85 % [38]. Однако окончательной оценке эффективности вышеуказанных тестов мешает отсутствие «золотого стандарта», так как даже культуральный анализ крови может быть нечувствительным для выявления кандидемии. Следует отметить и тот факт, что повышение уровня ВГ (≥ 60 мкг/мл) определяется не только при системном микозе, но и при проведении заместительной почечной терапии, антибактериальной терапии амоксициллин/клавуланатом, а также бактериальной инфекции, вызванной синегнойной палочкой [39–43]. Тем не менее, трудности в диагностике инвазивных микозов и, несомненно, имеющийся потенциал для своевременного и быстрого выявления возбудителей при ПЦР-диагностике, определении уровней мананна, галактоманана, ВГ оставляют перспективы использования «некультуральных» методов исследования.

Лечение

Лечение инвазивного кандидоза после трансплантации органов не отличается от лечения других пациентов. В настоящее время препаратами выбора являются эхинокандины (каспофунгин,

микафунгин или анидулафунгин) [44], их следует также рассматривать как часть эмпирической терапии сепсиса неясной этиологии, особенно в раннем послеоперационном периоде и у реципиентов органов брюшной полости.

Анидулафунгин имеет ряд преимуществ, выделяющих его среди других эхинокандинов (каспофунгина и микофунгина), *in vitro* он более активен, чем каспофунгин в отношении большинства штаммов *Candida spp* (табл. 1) [45]. В ряде исследований было показано, что анидулафунгин обладает более быстрой и сильной фунгицидной активностью по сравнению с каспофунгином и микафунгином. Характеризуется лучшим фармакокинетическим профилем (имеет более длительный период полувыведения, быстрее достигает равновесной концентрации, концентрация в плазме линейно коррелирует с дозой), а также не метаболизируется в печени, в отличие от других эхинокандинов [46, 47]. В связи с этим может применяться у пациентов с почечной и печёночной недостаточностью любой степени тяжести (табл. 2). Анидулафунгин не имеет никаких известных лекарственных взаимодействий, не взаимодействует с цитохромом Р450 и не изменяет концентрацию циклоспорина и такролимуса в плазме крови (табл. 3) [48–50]. Анидулафунгин продемонстрировал в клинических исследованиях превосходство в клинической эффективности с препаратами сравнения [51–53].

Таблица 3. Лекарственные взаимодействия эхинокандинов

Анидулафунгин	Каспофунгин	Микафунгин
Клинически значимых лекарственных взаимодействий нет	Лекарственные взаимодействия с: циклоспорином тиакролимусом рифампицином дексаметазоном фенитоином карбамазепимом эфавирензом невирапином	При одновременном применении с сиролимусом, нифедипином, итраконазолом необходимо мониторировать токсичность этих препаратов и при необходимости снижать дозу

В случае выявления *C. parapsilosis* и *Candida guilliermondii*, которые демонстрируют слабую чувствительность *in vitro* к эхинокандинам, следует рассматривать альтернативные средства.

Пациентам, которые являются стабильными без нейтропении и не получали азолов в предоперационном периоде, для лечения может быть назначен флюконазол. Амфотерицин В или вориконазол могут быть использованы как альтернативные лекарственные средства, однако не стоит забывать о токсичности этих препаратов. Как указывалось выше, при возможности следует удалить катетер из верхней полой вены [31].

В случае выявления системного кандидоза терапия должна продолжаться 2 недели после получения отрицательного результата культуры крови и устранения симптомов, связанных с кандидемией. После стабилизации состояния можно рассмотреть возможность перехода на флюконазол или вориконазол, исходя из вида *Candida* и его чувствительности, так как оба препарата имеют таблетированную форму. Вориконазол должен быть препаратом резерва и назначать его следует в случае резистентности к флюконазолу. Как и у других пациентов, флюконазол обладает высокой активностью в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* [21]. При этом большинство штаммов *C. glabrata* и *C. krusei* обладают низкой чувствительностью к флюконазолу. Вориконазол может быть вариантом для этих пациентов.

Инвазивный кандидоз встречается реже при трансплантации легких. В случае его возникновения чаще всего регистрируется кандидемия, в редких случаях поражается плевральная полость или развиваются другие формы инвазивного кандидоза [54].

Кандидоз дыхательных путей или пневмония (в отличие от колонизации) редко встречаются при современной противогрибковой профилактике. Описаны случаи инфицирования раны в раннем послеоперационном периоде, вследствие чего грибковая инфекция приводила к несостоятельности анастомоза, пневмонии и медиастиниту.

При установке стентов в бронхи риск развития кандидоза значительно выше. Диагноз кандидозного трахеобронхита устанавливается на основании визуального контроля и гистологического подтверждения [54–55].

Кандидурия регистрируется у 3–11 % реципиентов после трансплантации почки. [56, 57]. Следует отметить, что источником инфицирования в большинстве случаев служит мочевого катетер. Препаратом выбора для лечения чувствительных *Candida spp.* является флюконазол. Лечение цистита, вызванного флюконазолрезистентными микроорганизмами, является более сложным. При этом следует использовать липидные формы амфотерицина В, несмотря на токсичность препарата, так как и вориконазол, и эхинокандины плохо проникают в мочу.

В то же время, для пациентов с пиелонефритом, вызванным устойчивыми к флюконазолу штаммами грибов, эхинокандины являются препаратами выбора, так как в этом случае эффект зависит от концентрации препарата в крови и тканях [58, 59].

Профилактика кандидоза играет важную роль при трансплантации печени, поджелудочной железы и тонкой кишки. Пациенты после трансплантации печени с факторами риска развития кандидоза (\geq двух из следующих факторов риска: повторная операция, ретрансплантация, почечная недостаточность, массивная гемотрансфузия, гепатикоентероанастомоз, выявление колонизации *Candida spp.* в послеоперационном периоде), должны проходить профилактику. При трансплантации поджелудочной железы с использованием анастомоза с кишкой, а также с осложненным течением послеоперационного периода (сосудистый тромбоз, панкреатит) и почти у всех реципиентов кишечника следует также проводить профилактику [31]. В связи с потенциально опасными последствиями инвазивного кандидоза у пациентов с ослабленным иммунитетом профилактика применяется и за пределами указанных факторов риска. Флюконазол, эхинокандины

и амфотерицин В являются препаратами выбора в зависимости от клинической картины [60]. Последние два также могут защитить от аспергиллеза, инфицирование которым представляет наиболее высокий риск при пересадке печени. Продолжительность профилактики, как правило, составляет 10–14 дней и больше, в зависимости от времени разрешения факторов риска.

Выводы

Системные грибковые инфекции являются причиной осложнений и летальности при трансплантации солидных органов. Последние годы

ознаменовались значительными успехами как в понимании эпидемиологии этих инфекций, так и в разработке более совершенных диагностических методик и новых лекарственных средств.

Стоит предположить, что возможность обнаружения грибковой колонизации и/или системной инфекции улучшится в ближайшем будущем с развитием эффективных «некультуральных» методик, что в сочетании с использованием современных, широкого спектра действия противогрибковых препаратов для профилактики и лечения значительно изменят тяжесть течения и исходы инвазивной грибковой инфекции.

Литература

- Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) / P.G. Pappas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50 (8). – P. 1101–1111.
- Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients / D. Neofytos [et al.] // *Transplant. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 220–229.
- Invasive non-aspergillus mold infections in transplant recipients, United States 2001–2006 / B.J. Park [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17 (10). – P. 1855–1864.
- Fishman, J.A. Infection in solid-organ transplant recipients / J.A. Fishman // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (25). – P. 2601–2614.
- Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN / UNOS disease transmission advisory committee / M.G. Ison [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9 (8). – P. 1929–1935.
- Donor-related coccidioidomycosis in organ transplant recipients / P.W. Wright [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37 (9). – P. 1265–1269.
- Wong, S.Y. Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report / S.Y. Wong, D.M. Allen // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 14 (1). – P. 232–234.
- Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor / N.J. Mueller [et al.] // *Transplant. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 12 (1). – P. 54–59.
- Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs / M.B. Miller [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42 (5). – P. 2347–2349.
- Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation / P. Martin-Davila [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – Vol. 21 (1). – P. 60–96.
- Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation / A.P. Limaye [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343 (16). – P. 1163–1166.
- Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients / M.R. Keating [et al.] // *Chest.* – 1996. – Vol. 109 (4). – P. 1119–1124.
- Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients: Report of 9 cases and review of the literature / S.S. Kanj [et al.] // *Med. (Baltimore).* – 1996. – Vol. 75 (3). – P. 142–156.
- Grossi, P.A. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients / P.A. Grossi, J.A. Fishman // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9 (Suppl. 4). – S. 19–26.
- Fischer, S.A. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation / S.A. Fischer, R.K. Avery // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9 (Suppl. 4). – S. 7–18.
- Renal artery rupture secondary to pretransplantation Candida contamination of the graft in two different recipients / J. Calvino [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33 (1). – P. E3.
- Transmission of *Cryptococcus neoformans* by organ transplantation / J.W. Baddley [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52 (4). – P. E94 – E98.
- Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France / L. Albano [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48 (2). – P. 194–202.
- Candida albicans* arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature / H. Mai [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 82 (9). – P. 1163–1167.
- Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation / F. Mattner [et al.] // *Infection.* – 2008. – Vol. 36 (3). – P. 207–212.
- Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience / S.J. Van Hal [et al.] // *Transplant. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 122–127.
- Comparison of in vitro susceptibility characteristics of *Candida* species from cases of invasive candidiasis in solid organ and stem cell transplant recipients: Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET), 2001 to 2006 / S.R. Lockhart [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49 (7). – P. 2404–2410.
- Molecular monitoring of *Candida albicans* infections in liver transplant recipients / A. Tavanti [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 20 (8). – P. 544–553.
- Cecal colonization and systemic spread of *Candida albicans* in mice treated with antibiotics and

- dexamethasone / C.M. Bendel [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 51 (3). – P. 290–295.
25. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study / P.E. Charles [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31 (3). – P. 393–400.
26. Bartholomew, G.A. Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: a thorough analysis / G.A. Bartholomew, B. Rodu, Bell D.S. // *Diabetes Care.* – 1987. – Vol. 10 (5). – P. 607–612.
27. Shoham, S. Invasive fungal infections in the ICU / S. Shoham, S. Marwaha // *J. Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 25 (2). – P. 78–92.
28. Factors associated with the development of candidemia and candidemia-related death among liver transplant recipients / J.A. Nieto-Rodriguez [et al.] // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 223 (1). – P. 70–76.
29. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation / R. Patel [et al.] // *Transplantation.* – 1996. – Vol. 62 (7). – P. 926–934.
30. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study / S. Husain [et al.] // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 75 (12). – P. 2023–2029.
31. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients / J. Alexander [et al.] // *Liver Transplant.* – 2006. – Vol. 12 (12). – P. 1799–1804.
32. Incidence and outcome of fungal infections in pediatric small bowel transplant recipients / D.F. Florescu [et al.] // *Transplant. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 497–504.
33. Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation / G.E. Reid [et al.] // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 87 (11). – P. 1706–1711.
34. Infected bilomas in liver transplant recipients, incidence, risk factors and implications for prevention / A. Said [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4 (4). – P. 574–582.
35. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality / N. Safdar [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39 (4). – P. 517–525.
36. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials / M. Nucci [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51 (3). – P. 295–303.
37. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis / T. Avni [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49 (2). – P. 665–670.
38. 1,3- β -D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid / M.A. Mennink-Kersten [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354 (26). – P. 2834–2835.
39. Invasive mycoses: diagnostic challenges / L. Ostrosky-Zeichner [et al.] // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol. 125 (Suppl. 1). – S. 14 – 24.
40. *Pseudomonas aeruginosa* as a cause of 1,3- β -D-glucan assay reactivity / M.A. Mennink-Kersten [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46 (12). – P. 1930–1931.
41. The (1,3) β -D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation / B.D. Alexander [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48 (11). – P. 4083–4088.
42. Early diagnostic value of plasma PCT and BG assay for CRBSI after OLT / J. Chen [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43 (5). – P. 1777–1779.
43. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P.G. Pappas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48 (5). – P. 503–535.
44. Pappas, P.G. *Candida* in solid organ transplant recipients / P.G. Pappas, F.P. Silveira // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9 (Suppl. 4). – S. 173 – 179.
45. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis / C. Annette [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2472–2482.
46. Sorrell Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections A Comparison / C.A. Sharon [et al.] // *Drugs.* – 2011. – Vol. 71 (1). – P. 11–41.
47. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment / J.A. Dowell [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 461–470.
48. Aguado, J. M. Safety of Anidulafungin in Solid Organ Transplant Recipients / J.M. Aguado, E. Varo, P. Usetti // *Liver Transplant.* – 2012. – Vol. 18. – P. 680–685.
49. Safety and Pharmacokinetics of Multiple-Dose Anidulafungin in Infants and Neonates / Michael Cohen-Wolkowicz [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 89 (5). – P. 702–707.
50. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole / M.A. Pfaller [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 5425–5427.
51. Mayr, M. Aigner and C. Lass-Flörl. Anidulafungin for the Treatment of Invasive Candidiasis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – Vol. 17. – S. 1.
52. Kettl, D. H. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis / D. H. Kettl, A. F. Shorr, A. C. Reboli // *Critical Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R253.
53. Ulmann, A. J. Guidelines for the treatment of invasive fungal infections: ESCMID *Candida* guidelines 2011 / 2012 / A. J. Ulmann // *Mycoses.* – 2011. – Vol. 54 (Suppl. 2). – P. 41.
54. Airway pathogens during the first year after lung transplantation: a single-center experience / Z. Kovats [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43 (4). – P. 1290–1291.
55. Trends in invasive disease due to *Candida* species following heart and lung transplantation / J.M. Schaeferman [et al.] // *Transplant. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 112–121.
56. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication / J. Delgado [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2010. – Vol. 42 (8). – P. 2944–2946.
57. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients / N. Safdar [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40 (10). – P. 1413–1421.
58. Kidney transplants from infected donors: our experience / M. Battaglia [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2004. – Vol. 36 (3). – P. 491–492.
59. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria / J.D. Sobel [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44 (5). – P. E46 – E49.
60. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit / L. Ostrosky-Zeichner [et al.] // *Mycoses.* – 2011. – Vol. 54 (1). – P. 46–51.