

Лечение грибковых осложнений у больных после трансплантации печени. Разбор клинических случаев



**С.В. Журавель, Т.В. Черненькая,
А.И. Баженов, Г.К. Оспанова**

ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
Докладчик – Сергей Владимирович Журавель,
zhsergey5@gmail.com

**S.V. Zhuravel', T.V. Chernen'kaya,
A.I. Bazhenov, G.K. Ospanova**

*N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department, Moscow*

Грибковая инфекция (ГИ) является достаточно частым и грозным осложнением у пациентов после трансплантации печени. Согласно литературным данным, 70–90% случаев ГИ вызваны представителями *Candida* spp. Колонизация грибами рода *Candida*, особенно *Candida albicans*, происходит через желудочно-кишечный тракт, кожу, дыхательные и половые пути пациента. Еще 10–20 лет назад у пациентов с ГИ преимущественно выявляли *Candida albicans*. В настоящее время все большее количество источников указывает на значительное увеличение доли других видов *Candida* spp., прежде всего *Candida Glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida Cruzei* и др.

В рандомизированном двойном-слепом контролируемом исследовании 3-й фазы у пациентов с кандидемией и другими инфекциями, обусловленными грибами рода *Candida*, были доказаны превосходство анидулафунгина над флуконазолом по клинической и микробиологической эффективности, а также возможность использования этого лекарственного средства у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью и отсутствие его влияния на концентрацию циклоспорина и такролимуса в плазме крови.

Мы исследовали биологический материал (отделяемое зева, моча, кал), взятый в раннем послеоперационном периоде (до 30 суток после пересадки) у пациентов реанимационного отделения центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ($n = 52$; мужчин – 39, женщин – 13; возраст – 48 ± 11 лет). Пробы брали в ДНК *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida Cruzei*, *Candida Glabrata*, *Candida famata*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii* определяли при помощи ПЦР-наборов производства ЗАО «Вектор-Бест».

ДНК хотя бы одного из видов *Candida* spp. удалось обнаружить у 9 пациентов (17,3%). Из них у 5 больных (9,6%) Из них ДНК выявили в зеве и кале, у 2 (3,85%) – в зеве, кале и моче, еще у 2 (3,85%) – только в зеве. У 3 пациентов найден 1 вид *Candida* spp., во всех остальных случаях – от 2 до 4. В зеве у 6 больных обнаружили *Candida albicans*, у 4 – *Candida Glabrata*, у 3 – *Candida parapsilosis*, у 2 – *Candida tropicalis*, у 1 – *Candida Cruzei* и еще у 1 – *Candida famata*. В моче у 3 пациентов выявили *Candida Glabrata*, у 2 – *Candida parapsilosis*, у 1 – *Candida albicans* и у 1 – *Candida tropicalis*. В кале у 3 больных обнаружили *Candida albicans*, у 3 – *Candida Glabrata*

и у 3 – *Candida parapsilosis*. В целом установлено изолированное присутствие *Candida albicans* только у 2 пациентов (22%), во всех остальных случаях ГИ была ассоциирована с другими видами *Candida spp.*, прежде всего с *Candida Glabrata* и *Candida parapsilosis*. У пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде выявлена высокая распространенность грибов рода *Candida*, преимущественно в зеве; ГИ, вызванная *Candida spp.*, в 78% случаев ассоциирована с видами, отличными от *Candida albicans*, что требует соответствующей коррекции в проведении антигрибковой терапии.

Клинический пример

Пациенту С., 48 лет, с диагнозом «цирроз печени в исходе гепатита С, гепатоцеллюлярный рак, печеночно-клеточная недостаточность, гепаторенальный синдром» была выполнена трансплантация печени с использованием трупного донорского органа. Интраоперационный период протекал стабильно, в условиях многокомпонентной сбалансированной общей анестезии с использованием севорана в низком потоке свежего газа. Максимальный подъем активности ферментов цитолиза (АЛТ/АСТ) зарегистрирован в 1-е сутки после операции – 470 и 730 Ед/л соответственно. Гепаторенальный синдром явился причиной развития почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. К 3-м послеоперационным суткам тяжесть состояния пациента была обусловлена увеличением уровня креатинина более 200 мкмоль/л, мочевины более 30 ммоль/л, олигурией и гипергидратацией, которая диагностирована при рентгеновском исследовании грудной клетки. В связи с этим 2 процедуры вено-венозной гемодиализации выполнили на 3-и и 5-е послеоперационные сутки, после которых функция почек нормализовалась.

Пациент получал профилактическую антибактериальную (цефтриаксон) и антифунгальную терапию (флуконазол). К 7-м суткам были удалены все дренажи, получены стерильные посевы крови и удаленных дренажей на бактериальную и грибковую флору. При этом сохранялся умеренный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 6%. Несмотря на проводимую терапию, наблюдалась отрицательная динамика в состоянии пациента. К 22-м суткам отмечались тахикардия до 110 в минуту, олигурия (400 мл мочи в сутки). При УЗИ-исследовании выявлены жидкостное образование в подпеченочной обла-

сти и парез кишечника. В клиническом анализе крови регистрировались анемия – гемоглобин 78 г/л, эритроциты $3,83 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитоз $12,87 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом формулы влево до миелоцитов (3), тромбоцитопения – тромбоциты $78 \times 10^9/\text{л}$. В системе гемостаза отмечена гипокоагуляция – МНО 1,86.

В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия (общий билирубин – 35 мкмоль/л), гиперазотемия (креатинин – 184 мкмоль/л, мочевины – 29 ммоль/л) и гипоальбуминемия (альбумин – 29 г/л).

Клиническая картина сепсиса явилась показанием для повторной операции. При ревизии брюшной полости выявлен дефект в области холедохохоледохоанастомоза, в области перешейка и головки поджелудочной железы и окружающей клетчатки отмечен воспалительный процесс с гнойным отделяемым и формированием секвестров. В ходе оперативного вмешательства выполнены секвестрэктомия в области перешейка поджелудочной железы и дренирование. После релапаротомии осуществлены эндоскопическая ретроградная холангиография, папиллосфинктеротомия и стентирование холедоха.

При микробиологическом исследовании содержимого брюшной полости выявлен полирезистентный возбудитель *Acinetobacter sp.*, имеющий промежуточную чувствительность только к цефоперазону/сульбактаму. При исследовании на грибковую флору выявили *Candida spp.*

По данным ПЦР-исследования в крови, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida parapsilosis* и *Candida albicans*. По результатам микробиологического исследования и данным ПЦР-анализа больному назначены цефоперазон/сульбактам в максимальной дозе 8 г/сут внутривенно и анидулафунгин – 200 мг однократно и 100 мг в последующие сутки.

После 14-дневной терапии анидулафунгином в контрольных ПЦР-исследованиях крови, мокроты, мочи и кишечного отделяемого *Candida parapsilosis* и *Candida albicans* не обнаружены. В посевах роста бактериальной и грибковой флоры не отмечено. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Бактериальные инфекции и ГИ у больных, перенесших трансплантацию печени, представляют собой серьезную угрозу. ГИ, вызванная *Candida spp.*, в большинстве случаев ассоциирована с видами, отличными от *Candida albicans*.



НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского

Лечение грибковых осложнений у больных после трансплантации печени. Разбор клинических случаев.



Многофакторный анализ прогностических факторов ранней летальности (0–7 суток) у 629 пациентов

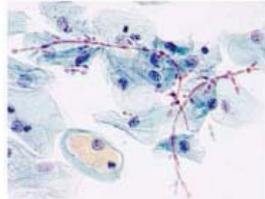
| | Выжили | Умерли | OR, 95% | P |
|--|------------|-----------|-------------------|---------|
| Возраст | 65,6 | 72,2 | 1,02 | 0,011 |
| Первичный источник | 248 | 54 | 3,43 | < 0,001 |
| Тяжелый сепсис или септический шок | 143 (26,1) | 53 (64,6) | 6,56 (3,85–11,17) | < 0,001 |
| Адекватная противогрибковая терапия (менее 48 часов) | 306 | 25 | 0,35 | < 0,001 |

Puig-Asensio M, et al. Clin Microbiol Infect 2013;doi: 10.1111/1469-0691

Грибковая инфекция

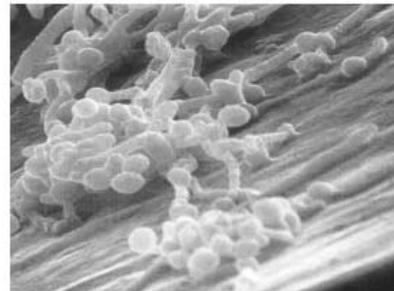


Грибы рода Aspergillus

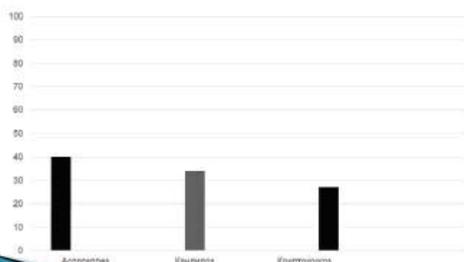


Псевдомицелий грибов рода Candida

Candida Glabrata (био пленка на диализном катетере)



Летальность в течение года при развитии инвазивного микоза после трансплантации, %



Септический шок вследствие Candida spp. (Washington University)

- ▶ 224 пациента с ростом в крови Candida spp.
- ▶ Летальность – 155 (63,5%)
- ▶ Многофакторный регрессионный логистический анализ
- ▶ Задержка в назначении противогрибковой терапии
- ▶ Невозможность локализовать источник

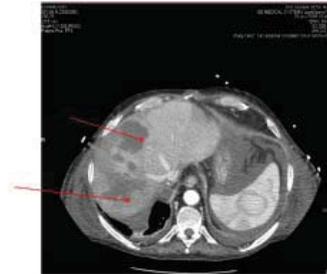
Kollef M, et al. Clin Infect Dis. 2012;54:1739–1746

Некультуральные диагностические тесты

- ▶ Полимеразная цепная реакция (ПЦР)
(чувствительность и специфичность метода – 90–100%)

Avni T. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. J. Clin. Microbiol. 2011

- ▶ Анализ 1,3-β-D-глюкана (BG)
- ▶ Прокальцитонин



Абсцессы в печени

Лабораторная диагностика

- ▶ Посев крови: 2 раза в день не менее 3 суток подряд
- ▶ При наличии внутрисосудистого катетера – посев на грибы дистального отдела
- ▶ Исследование биосубстратов (моча, кал, БАЛ, раневое отделяемое и т.д.) различными методами
 - прямая микроскопия
 - посев
 - ПЦР-диагностика

Факторы высокого риска развития грибковой инфекции

- ▶ Ретрансплантация печени
- ▶ Острая почечная недостаточность, требующая диализных методов
- ▶ Гепатикоэнтероанастомоз
- ▶ Массивная кровопотеря
- ▶ Плохо функционирующий трансплантат
- ▶ Релапаротомия в течение 7 суток после трансплантации
- ▶ Продленная ИВЛ свыше 48 часов
- ▶ Полученные культуры Candida spp. в периоперационном периоде

Лабораторная диагностика

- ▶ Посев крови: 2 раза в день не менее 3 суток подряд
- ▶ При наличии внутрисосудистого катетера – посев на грибы дистального отдела
- ▶ Исследование биосубстратов (моча, кал, БАЛ, раневое отделяемое и т.д.) различными методами:
 - прямая микроскопия
 - посев
 - ПЦР-диагностика

Результаты ПЦР-диагностики у пациентов (n=52) 2013–2015 гг. 50% Candida

| Candida spp. | Кровь | Зев | Моча | Прямая кишка |
|----------------------------------|-------|-----|------|--------------|
| Количественные показатели (n=52) | 1 | 8 | 6 | 5 |

Результаты ПЦР-диагностики у пациентов (n=52) 2013–2015 гг.

| Candida spp. | Кровь | Зев | Моча | Прямая кишка |
|--------------------------|---|--|---|--|
| Микробиологическая флора | <i>Candida parapsilosis</i> и <i>Candida albicans</i> | <i>Candida parapsilosis</i> и <i>Candida albicans</i> , <i>Glabrata</i> , <i>Tropicalis</i> , <i>Crusei</i> , <i>Fungi</i> | <i>Candida parapsilosis</i> и <i>Candida albicans</i> , <i>Glabrata</i> , <i>Tropicalis</i> | <i>Candida parapsilosis</i> и <i>Candida albicans</i> , <i>Glabrata</i> , <i>Fungi</i> |

Интраоперационный период

- Многокомпонентная сбалансированная общая анестезия с использованием севофлорана
- Кровопотеря – 1600 мл
- Реинфузировано 450 мл отмытых аутоэритроцитов



ПЦР-исследование

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
Лаборатория молекулярной диагностики и диагностики СПИД
телефоны: 428-33-40, 428-10-22

ПЦР-исследование

№-заказа: **4444444444**
Дата рождения: 08.07.1982
Дата исследования: 24.11.2014
Организация (полное наименование) / ИИН: **ИИИ**

| Исследуется | Кровь | Зев | Моча | Прямая кишка |
|-----------------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|
| <i>Candida Krusei</i> | Отрицательный | Отрицательный | Отрицательный | Отрицательный |
| <i>Candida Glabrata</i> | | Отрицательный | Отрицательный | Положительный |
| <i>Candida Parapsilosis</i> | | Отрицательный | Отрицательный | Отрицательный |
| <i>Candida Crusei</i> | | Отрицательный | Отрицательный | Отрицательный |
| <i>Candida Tropicalis</i> | | Отрицательный | Отрицательный | Отрицательный |
| <i>Candida Albicans</i> | | Положительный | Отрицательный | Положительный |

Анализ выполнен в соответствии с ПЦР-диагностическим протоколом, утвержденным Комитетом по трансплантации органов и тканей Минздрава России.
Исполнитель: **Лаборатория молекулярной диагностики**

Дата: 25 ноября 2014 г. Имя: **Валентин А.И.**

Послеоперационный период

- Цефтриаксон
 - Флуконазол
- К 7-м суткам были удалены все дренажи, получены стерильные посевы, однако умеренный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 6% сохранялся. Пациенту была продолжена инфузионная терапия.
- Проведена профилактическая антибактериальная и антифунгальная терапия.
- К 22-м суткам отмечена тахикардия до 110 в минуту, олигурия (400 мл мочи в сутки).
- При УЗ-исследовании выявлены жидкостные образования в подпеченочной области и парез кишечника. В клиническом анализе крови регистрировались анемия – гемоглобин 78 г/л, эритроциты – $3,83 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитоз $12,87 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом формулы влево до миелоцитов (3), тромбоциты $78 \times 10^9/\text{л}$, гипokoагуляция – МНО 1,86.
- В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 35 мкмоль/л, креатинин – 184 мкмоль/л, мочевина – 29 ммоль/л, гипоальбуминемия (альбумин – 29 г/л)

Клинический пример

- Пациент, 48 лет, мужчина
- Цирроз печени в исходе гепатита С
- Гепатоцеллюлярный рак по Миланским критериям
- Печеночно-клеточная недостаточность
- Гепаторенальный синдром
- Классификация по Чайлду–Пью – 10 баллов
- Оценка по MELD – 24 балла

Релапаротомия (22-е сутки)

- Дефект в области холедохохоледохостомоза
- Микробиологическое исследование содержимого брюшной полости: выявлен полирезистентный *Acinetobacter sp.*
- Промежуточная чувствительность только к цефоперазону/сульбактаму
- При исследовании на грибковую флору *Candida spp.*
- По данным ПЦР-исследования, в крови, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida parapsilosis* и *Candida albicans*



Лечение

- ▶ Цефоперазон/сульбактам 8 г/сут в/в
- ▶ Анидулафунгин: 200 мг – начальная доза и 100 мг/сут – последующая
- ▶ Заместительная почечная терапия в постоянном режиме
- ▶ Плазмаферез
- ▶ LPS-адсорбция
- ▶ К дренажу из области парапанкреатического абсцесса подключена проточно-промывная система
- ▶ На 4-е сутки после релапаротомии пациент экстубирован и переведен в режим неинвазивной вентиляции через лицевую маску

Клинические и биохимические показатели

| Показатель | 65-е сутки | 72-е сутки |
|------------|------------|------------|
| Гемоглобин | 65 | 81 |
| Лейкоциты | 2,7 | 3,5 |
| Тромбоциты | 120 | 170 |
| Альбумин | 34 | 36 |
| Билирубин | 10 | 12 |
| Креатинин | 122 | 133 |
| Мочевина | 8,3 | 6,9 |
| АЛТ | 3 | 4 |
| АСТ | 10 | 12 |
| Глюкоза | 5 | 6 |

Алгоритм лечения кандидемии (ESCMID)



Исход

- ▶ После 14-дневного курса терапии анидулафунгином при ПЦР-исследованиях крови, мокроты, мочи и кишечного отделяемого *Candida parapsilosis* и *Candida albicans* не определяются
- ▶ Выписан на 73-е сутки

Лечение кандидемии

- ▶ Критерии отмены антимикотиков (наличие всех факторов):
 - 14 суток после последней (+) гемокультуры
 - регрессия всех симптомов
 - разрешение нейтропении
- ▶ После восстановления нейтрофилов исключить диссеминацию (офтальмоскопия, исследование печени, селезенки – УЗИ, КТ, МРТ (хронический диссеминированный кандидоз))

Клинический пример

- ▶ Пациент, 53 года
- ▶ Цирроз печени токсического генеза
- ▶ ГЦР 8-го сегмента печени
- ▶ Классификация по Child-Pugh «С» – 10 баллов
- ▶ MELD – 24 балла
- ▶ Печеночно-клеточная недостаточность (ПКН): печеночная энцефалопатия II–III степени
- ▶ Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит, ВРВП III степени (лигирование вен от 16.01.14)
- ▶ Сахарный диабет II типа

Послеоперационный период

- ▶ Иммуносупрессивная терапия (Advagraf Sertikan, Maifortik)
- ▶ Острая почечная недостаточность
- ▶ 2 процедуры вено-венозной гемодиализации
- ▶ 3-и и 5-е послеоперационные сутки

Выписан на 25-е сутки Клинические и биохимические показатели

| Показатель | 16-е сутки |
|------------|------------|
| Гемоглобин | 68 |
| Лейкоциты | 2,2 |
| Тромбоциты | 157 |
| Альбумин | 33 |
| Билирубин | 9 |
| Креатинин | 141 |
| Мочевина | 14 |
| АЛТ | 16 |
| АСТ | 18 |
| Глюкоза | 8,6 |

Микробиологический пейзаж (5-е послеоперационные сутки)

- ▶ При исследовании на грибковую флору обнаружено *Candida spp.*
- ▶ По данным ПЦР-исследования в моче, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida glabrata* и *Candida crusei*
- ▶ ПЦР: ЦМВ положительный

Клинический пример

- ▶ Пациентка, 54 года
- ▶ Рецидив ПБЦ трансплантата
- ▶ Оценка по MELD – 18
- ▶ Ретрансплантация печени, гепатикоэнтероанастомоз



Лечение

- ▶ Эраксис в начальной дозе 200 мг, затем 100 мг в сутки в течение 15 дней
- ▶ Антибактериальная терапия
- ▶ Вальцит
- ▶ Альбумин 10% – 200,0
- ▶ S. Glucosae 5% – 200,0, Hepa-Merz – 20 g, S. Glucosae 10% – 500, Insulini – 20 ED, KCL 4% – 40, MgSO₄ 25% – 10
- ▶ S. Aminoplasmal hepa – 500,0 Addamel – 10, S. Lipoplus 20% – 500,0 S
- ▶ Omegaven – 100
- ▶ C. Maifortik 720 x 2 p., T. Sertikan – 1 г x 2 p.
- ▶ Fragmin – 2500 ед. п.к.
- ▶ C. Omeprazoli – 40 mg
- ▶ Furosemidi – 200 mg

Микробиологический пейзаж (5-е послеоперационные сутки)

- ▶ При исследовании на грибковую флору обнаружено *Candida spp.*
- ▶ По данным ПЦР-исследования в моче, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* и *Candida glabrata*

Клинические и биохимические показатели

| Показатель | 5-е сутки |
|------------|-----------|
| Гемоглобин | 88 |
| Лейкоциты | 2,1 |
| Тромбоциты | 88 |
| Альбумин | 29 |
| Билирубин | 79 |
| Креатинин | 122 |
| Мочевина | 15 |
| АЛТ | 363 |
| АСТ | 157 |
| Глюкоза | 7,8 |

Клинические и биохимические показатели

| Показатель | 20-е сутки |
|------------|------------|
| Гемоглобин | 106 |
| Лейкоциты | 4,2 |
| Тромбоциты | 269 |
| Альбумин | 36 |
| Билирубин | 20 |
| Креатинин | 93 |
| Мочевина | 11 |
| АЛТ | 39 |
| АСТ | 37 |
| Глюкоза | 5,9 |

Послеоперационный период



Выписана на 30-е сутки

- Иммуносупрессия – програф 3 мг/сут, преднизолон 15 мг/сут, сертикан 2 мг/сут
- Бисептол 480 мг, табл.
- Омепразол 40 мг, капс.
- Верошпирон 100 мг/сут

Послеоперационный период

- Лейкопения
- Пневмония
- Антибактериальная терапия (карбапенемы, линезолид)
- Эхинокандины в течение 14 суток

Заключение

- Бактериальные и грибковые инфекции у больных, перенесших трансплантацию печени, представляют собой серьезную угрозу
- Грибковая инфекция, вызванная *Candida spp.*, в 78% случаев ассоциирована с видами, отличными от *Candida albicans*
- Диагностика инвазивных микозов представляет большие трудности