

Опыт применения анидулафунгина для лечения инвазивного кандидоза у больного после трансплантации печени

М.Ш. Хубутия, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, Т.В. Черненькая,
М.С. Новрузбеков, А.И. Баженов, И.И. Гончарова
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Контакты: Сергей Владимирович Журавель, zhsergey5@gmail.com

В статье приведен пример успешного лечения инвазивного микоза, а также бактериальной инфекции, вызванной полирезистентным возбудителем, после трансплантации печени.

Ключевые слова: кандидоз, бактериальная инфекция, трансплантация печени, анидулафунгин.

Experience of using anidulafungin for treatment of invasive candidosis in patients after liver transplantation

M.Sh. Khubutiya, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, T.V. Chernenkaya,
M.S. Novruzbekov, A.I. Bazhenov, I.I. Goncharova
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department

This article is an example of a successful treatment invasive fungal infections and bacterial infections caused by multidrug-resistant pathogen after liver transplantation

Key words: candidosis, bacterial infection, liver transplantation, anidulafungin.

В настоящее время частота развития инвазивных грибковых инфекций в течение первого года после трансплантации солидных органов составляет примерно 3% и при этом остается одной из причин тяжелых клинических проявлений и смертельных исходов. По данным ряда исследований, годовая летальность от инвазивного аспергиллеза равна 40%, от кандидоза – 34%, а от криптококкоза – 27% [1–3].

После трансплантации печени угроза возникновения инвазивного микоза сохраняется в течение многих лет и проявляется в 4,7% случаев [1]. При этом на эпидемиологию микозов могут влиять как качество донорского органа, сопутствующие заболевания и тяжесть состояния реципиента, так и осложнения послеоперационного периода. Риск развития инвазивного микоза повышается при исходно тяжелом состоянии реципиента, наличии хронических вирусных инфекций (гепатит С и В, цитомегаловирус), лейкопении. Неблагоприятными факторами в

послеоперационном периоде являются массивная антибактериальная терапия и колонизация слизистых оболочек пациента патогенными грибами, а также пульс-терапия острого криза отторжения [4]. Большое внимание в последние годы уделяется донору органов как возможному источнику заражения патогенными грибами [5]. Инвазивный микоз у донора органов является противопоказанием к изъятию 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 развитии микоза у реципиента [6–15]. До настоящего времени нет единых рекомендаций по скринингу доноров на эндемический микоз [16].

Известны случаи инфицирования различными видами грибов рода *Candida* реципиента посредством донорского органа. Это может происходить

как на этапе кондиционирования донора и изъятия, так и при пересадке органа [17–19].

Некоторые исследователи отмечают определенный временной интервал развития микозов после трансплантации органов. В частности, возникновение инвазивного кандидоза после трансплантации печени возможно в срок от нескольких недель до нескольких месяцев [2]. Известно, что кандидоз является наиболее распространенной формой инвазивного микоза, а частота его развития составляет 50–60% от всех видов микозов [1]. Колонизация грибами рода *Candida*, особенно *Candida albicans*, происходит через желудочно-кишечный тракт, кожу, дыхательные и половые пути пациента.

Целью публикации является демонстрация случая успешной терапии инвазивного кандидоза, вызванного *Candida parapsilosis* и *Candida albicans*, у больного, перенесшего трансплантацию печени.

Пациенту С., мужчине 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. Тяжесть состояния перед операцией по классификации Чайлда-Пью составила 10 баллов, по шкале MELD регистрировали 24 балла, очаговые образования гепатоцеллюлярного рака соответствовали Миланским критериям.

Интраоперационный период протекал стабильно, в условиях многокомпонентной сбалансированной общей анестезии с использованием севорана в низком потоке свежего газа. Из особенностей следует отметить снижение диуреза до менее 50 мл/ч при выполнении гепатэктомии и на беспеченочном этапе, а также применение допамина в дозе 8–10 мкг/кг/мин и норадреналина в дозе 200–300 нг/кг/мин для стабилизации среднего артериального давления (САД) на уровне более 70 мм рт.ст. во время беспеченочного периода и в первые минуты после венозной реперфузии. Учетный объем кровопотери составил 1600 мл, при этом реинфузированы 450 мл отмытых аутоэритроцитов с помощью аппарата для возврата крови.

Пациент был экстубирован в палате интенсивной терапии через 6 ч после операции. С целью иммуносупрессии использовали даклизумаб (20 мг интраоперационно после достижения гемостаза перед наложением швов на лапаротомную рану и 20 мг на 4-е послеоперационные сутки),

такролимус, эверолимус и микофеноловую кислоту.

Максимальный подъем ферментов цитолиза (АЛТ/АСТ) зарегистрирован в 1-е сут после операции – 470 и 730 ед. соответственно. Гепаторенальный синдром явился причиной развития почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. К 3-м послеоперационным суткам тяжесть состояния пациента была обусловлена ростом уровня креатинина в крови свыше 200 мкмоль/л, мочевины более 30 ммоль/л, олигурией и гипергидратацией, которая диагностирована при рентген-контроле грудной клетки. В связи с этим 2 процедуры вено-венозной гемодиализации выполнили на 3-и и 5-е послеоперационные сутки, после чего функция почек нормализовалась.

Пациент получал профилактическую антибактериальную (цефтриаксон) и антифунгальную терапию (флуконазол). К 7-м сут были удалены все дренажи, получены стерильные посевы крови и с удаленных дренажей на бактериальную и грибковую флору. При этом сохранялся умеренный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 6%.

Была продолжена инфузионная, профилактическая антибактериальная и антифунгальная терапия. Несмотря на проводимую терапию, в состоянии пациента наблюдалась отрицательная динамика. К 22-м сут были отмечены тахикардия до 110 в минуту и олигурия (400 мл мочи в сутки). При УЗИ-исследовании выявлены жидкостное образование 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); 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), гипоальбуминемия (альбумин – 29 г/л).

Клиническая картина сепсиса явилась показанием для повторной операции. При ревизии брюшной полости выявлен дефект в области холедохо-холедохоанастомоза, в области перешейка и головки поджелудочной железы, а также окружающей клетчатки отмечен воспалительный процесс с гнойным отделяемым и формированием секвестров. В ходе оперативно-

го вмешательства выполнили секвестрэктомию в области перешейка поджелудочной железы и дренирование. После релапаротомии осуществили эндоскопическую ретроградную холангиографию, папиллосфинктеротомию 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 обнаружены *Candida* spp.

По результатам исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР-исследования) в крови, зеве и кишечном отделяемом определены *Candida parapsilosis* и *Candida albicans* (рисунок).



Рисунок. Кандидоз полости рта

В соответствии с приведенными выше данными больному назначены цефоперазон/сульбактам в максимальной дозе – 8 г/сут внутривенно и анидулафунгин в начальной дозе 200 мг/сут, в дальнейшем – 100 мг/сут. Проведено интенсивное лечение, включающее заместительную почечную терапию в постоянном режиме, плазмаферез и LPS-адсорбцию. К дренажу из области парапанкреатического абсцесса подключена проточно-промывная система. На 4-е сут после релапаротомии пациент экстубирован, переведен в режим неинвазивной вентиляции через лицевую маску. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика клинической картины и лабораторных показателей.

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

Следует подчеркнуть, что возникновение бактериальных и инвазивных грибковых инфекций

является основной причиной тяжелых клинических проявлений и смертельных исходов после трансплантации печени. Состояние реципиента и воздействие внешних факторов определяют возможность развития инвазивного кандидоза. В нашем наблюдении грибковая инвазия связана с интенсивностью колонизации, которую стимулируют применение антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, сопутствующий сахарный диабет, продолжительное нахождение в отделении интенсивной терапии. Отрицательное воздействие в данном случае усугубляется повреждением слизистого и кожного барьеров, длительностью стояния внутрисосудистых катетеров, продолжительностью оперативного вмешательства, лейкопенией и иммуносупрессивной терапией.

Решающим фактором для выживания пациентов с жизнеугрожающими бактериальными инфекциями является раннее назначение целенаправленной антибактериальной терапии. Современные принципы лечения таких состояний предусматривают незамедлительное назначение антибиотиков резерва с широким спектром действия или комбинацию нескольких препаратов, активных против большинства возможных патогенов. В случае инфекционных заболеваний и осложнений, вызванных полирезистентными возбудителями, рекомендуется назначение антибиотиков в максимальных суточных дозах [21]. Вместе с тем массивная антибактериальная терапия является фактором риска развития инвазивных микозов, особенно у пациентов, у которых проводили иммуносупрессивную терапию. Такие осложнения характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью [22].

Применение антибактериальной терапии с увеличением дозы препаратов позволило в нашем наблюдении добиться хорошего эффекта в лечении бактериальной инфекции. Однако на этом фоне развился инвазивный кандидоз. Вероятно, это в свою очередь способствовало возникновению после операции несостоятельности билиобилиарного анастомоза с формированием желчного свища.

Согласно Российским национальным рекомендациям [22], при неэффективной антифунгальной профилактике у реципиентов трансплантации печени флуконазолом необходима смена терапии на препараты из группы эхинокандинов. Анидулафунгин, который относится к этой группе и был с успехом применен нами, имеет

ряд преимуществ по сравнению с другими противогрибковыми препаратами. Прежде всего, это возможность его использования у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, а также отсутствие влияния на концентрацию циклоспорина и такролимуса в плазме крови. Препарат не имеет никаких известных лекарственных взаимодействий и не взаимодействует с цитохромом P450. Также он показан в случае проведения заместительной почечной терапии, повторных оперативных вмешательств, в том числе ретрансплантации, и выполнения у больно-

го продленной искусственной вентиляции легких (более 48 ч).

Пациент был выписан на 73-е сут после трансплантации печени в удовлетворительном состоянии.

Заключение: трансплантация печени, послеоперационная комплексная интенсивная терапия, включающая экстракорпоральные методы детоксикации, использование антибактериальных и противогрибковых препаратов позволили добиться выздоровления крайне тяжелого пациента.

Литература

1. Журавель, С.В. Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов / С.В. Журавель, А.О. Чугунов, Т.В. Черненькая // Трансплантология. – 2012. – № 3. – С. 42–48.
2. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) / P.G. Pappas, B.D. Alexander, D.R. Andes [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 5, N. 8. – P. 1101–1111.
3. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients / D. Neofytos, J.A. Fishman, D. Horn [et al.] // Transplant. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 12, N. 3. – P. 220–229.
4. Invasive non-aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006 / B.J. Park, P.G. Pappas, K.A. Wannemuehler [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17, N. 10. – P. 1855–1864.
5. Fishman, J.A. Infection in solid-organ transplant recipients / J.A. Fishman // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, N. 25. – P. 2601–2614.
6. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS disease transmission advisory committee / M.G. Ison, J. Hager, E. Blumberg [et al.] // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, N. 8. – P. 1929–1935.
7. Donor-related coccidioidomycosis in organ transplant recipients / P.W. Wright, D. Pappagianis, M. Wilson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, N. 9. – P. 1265–1269.
8. 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, N. 1. – P. 232–234.
9. Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor / N.J. Mueller, M. Weisser, T. Fehr [et al.] // Transplant. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 12, N. 1. – P. 54–59.
10. Miller, M.B. Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs / M.B. Miller, R. Hendren, P.H. Gilligan // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, N. 5. – P. 2347–2349.
11. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation / P. Martin-Davila, J. Fortun, R. Lopez-Velez [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2008. – Vol. 21, N. 1. – P. 60–96.
12. Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation / A.P. Limaye, P.A. Connolly, M. Sagar [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N. 16. – P. 1163–1166.
13. Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients / M.R. Keating, M.A. Guerrero, R.C. Daly [et al.] // Chest. – 1996. – Vol. 109, N. 4. – P. 1119–1124.
14. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients. Report of 9 cases and review of the literature / S.S. Kanj, K. Welty-Wolf, J. Madden [et al.] // Med. (Baltimore). – 1996. – Vol. 75, N. 3. – P. 142–156.
15. 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. – S19–S26.
16. 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. – S7–S18.
17. Renal artery rupture secondary to pretransplantation Candida contamination of the graft in two different recipients / J. Calvino, R. Romero, E. Pintos [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 33, N. 1. – P. E3.
18. Transmission of Cryptococcus neoformans by organ transplantation / J.W. Baddley, D.C. Schain, A.A. Gupta [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, N. 4. – E94–E98.
19. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France / L. Albano, S. Bretagne, M.F. Mamzer-Bruneel [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, N. 2. – P. 194–202.
20. Candida albicans arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature / H. Mai, L. Champion, N. Ouali [et al.] // Transplantation. – 2006. – Vol. 82, N. 9. – P. 1163–1167.
21. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 2 / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 416 с.
22. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации / Под ред. Н.Н. Клишко. – М.: БОРГЕС, 2010. – 91 с.

References

1. Zhuravel' S.V., Chugunov A.O., Chernen'kaya T.V. Problema sistemnogo kandidoza posle transplantatsii solidnykh organov [The problem of systemic candidiasis after solid organ transplantation]. *Transplantologiya*. 2012; 3: 42–48. (In Russian).
2. Pappas P.G., Alexander B.D., Andes D.R., et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin. Infect. Dis.* 2010; 5 (8): 1101–1111.
3. Neofytos D., Fishman J.A., Horn D., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant. Infect. Dis.* 2010; 12 (3): 220–229.
4. Park B.J., Pappas P.G., Wannemuehler K.A., et al. Invasive non-aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (10): 1855–1864.
5. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (25): 2601–2614.
6. Ison M.G., Hager J., Blumberg E., et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS disease transmission advisory committee. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (8): 1929–1935.
7. Wright P.W., Pappagianis D., Wilson M., et al. Donor-related coccidioidomycosis in organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (9): 1265–1269.
8. Wong S.Y., Allen D.M. Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14 (1): 232–234.
9. Mueller N.J., Weisser M., Fehr T., et al. Donor-derived aspergillosis from use of a solid organ recipient as a multiorgan donor. *Transplant. Infect. Dis.* 2010; 12 (1): 54–59.
10. Miller M.B., Hendren R., Gilligan P.H. Posttransplantation disseminated coccidioidomycosis acquired from donor lungs. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 (5): 2347–2349.
11. Martin-Davila P., Fortun J., Lopez-Velez R., et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21 (1): 60–96.
12. Limaye A.P., Connolly P.A., Sagar M., et al. Transmission of histoplasma capsulatum by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (16): 1163–1166.
13. Keating M.R., Guerrero M.A., Daly R.C., et al. Transmission of invasive aspergillosis from a subclinically infected donor to three different organ transplant recipients. *Chest*. 1996; 109 (4): 1119–1124.
14. Kanj S.S., Welty-Wolf K., Madden J., et al. Fungal infections in lung and heart-lung transplant recipients. Report of 9 cases and review of the literature. *Med. (Baltimore)*. 1996; 75 (3): 142–156.
15. Grossi, P.A., Fishman J.A. Donor-derived infections in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 Suppl. 4: S19–S26.
16. Fischer, S.A., Avery R.K. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4): 7–18.
17. Calvino J., Romero R., Pintos E., et al. Renal artery rupture secondary to pre-transplantation Candida contamination of the graft in two different recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33 (1): E3.
18. Baddley J.W., Schain D.C., Gupta A.A., et al. Transmission of *Cryptococcus neoformans* by organ transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (4): E94–E98.
19. Albano L., Bretagne S., Mamzer-Brunel M.F., et al. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (2): 194–202.
20. Mai H., Champion L., Ouali N., et al. *Candida albicans* arteritis transmitted by conservative liquid after renal transplantation: a report of four cases and review of the literature. *Transplantation*. 2006; 82 (9): 1163–1167.
21. Kozlov R.S., Dekhnich A.V., ed. *Spravochnik po antimikrobnoy terapii* [Handbook of Antimicrobial Therapy]. Smolensk: MAKMAKh Publ., 2010; Vol. 2. 416 p. (In Russian).
22. Klimko N.N., ed. *Diagnostika i lechenie mikozov v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of fungal infections in intensive care units and intensive care: Russian national guidelines]. Moscow: BORGES Publ., 2010. 91 p. (In Russian).



SANOFI ONCOLOGY 

ЗАО «Санофи Россия», 125009 Москва, ул.Тверская д.22
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11,
www.sanofi.ru