

Профилактика грибковой инфекции в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени

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

В статье рассмотрены риск и частота развития грибковых инфекций в раннем периоде после ортотопической трансплантации печени, их диагностика, лечение и профилактика.

Пациенты после трансплантации печени имеют высокий риск развития инвазивной грибковой инфекции. Наличие факторов высокого риска является абсолютным показателем для профилактического назначения противогрибковых лекарственных средств.

Ключевые слова: трансплантация печени, грибковые инфекции, противогрибковая терапия.

Prevention of fungal infection in the early period after liver transplantation

M.Sh. Khubutiya, S.V. Zhuravel', T.V. Chernen'kaya, G.K. Ospanova,
A.I. Bazhenov, N.K. Kuznetsova, I.I. Utkina

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

This article describes the risk and incidence of fungal infections in the early period after liver transplantation, their diagnosis, treatment and prevention.

After liver transplant patients have a higher risk of developing invasive fungal infection. The presence of high - risk factors is an absolute indication for prophylactic antifungal medicine.

Keywords: liver transplantation, fungal infections, antifungal therapy.

Грибковая инфекция является клинически значимой проблемой в трансплантологии. Развитие грибковой инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени, по-прежнему ассоциируется с неблагоприятным исходом, несмотря на наличие целого ряда противогрибковых лекарственных средств. Так, по данным разных авторов, летальность составляет от 30 до 77% при развитии инвазивного кандидоза и от 65 до 90% при аспергиллезе. Задержка в назначении противогрибковой терапии негативно влияет на ее исход [1–6].

До настоящего времени оптимальный подход к противогрибковой профилактике не установлен. В ряде исследований у пациентов, получавших профилактику флуконазолом, было отмечено выделение устойчивых штаммов грибов рода *Candida* [7].

Мета-анализ работ, посвященных профилактике грибковой инфекции, показал уменьшение частоты диагностированного инфицирования, но при этом общая смертность и необходимость назначения эмпирической терапии при подозрении на грибковую инфекцию не снижались [8]. Учитывая отсутствие точных данных о клинически благоприятном влиянии профилактики, ее высокую стоимость и потенциальную токсичность, а также риск развития устойчивости возбудителей, универсальное противогрибковое профилактическое лечение в настоящее время в большинстве трансплантационных центров не назначают [9].

Наиболее часто применяют так называемый целевой подход, когда профилактику используют только у пациентов, относимых к группе высокого риска.

Следует отметить, что нет единого определения понятия «пациенты высокого риска», и трансплантологи часто руководствуются разными наборами критериев для стратификации больных с повышенным риском развития грибковых инфекций.

Выделяют значительное число факторов, предрасполагающих к развитию инвазивных микозов. Наиболее важными из них являются выполнение повторной трансплантации печени, фульминантная печеночная недостаточность как показание для трансплантации, острое повреждение почек в послеоперационном периоде с необходимостью применения диализных методов, повторная лапаротомия в раннем послеоперационном периоде, массивная кровопотеря (использование более 20 единиц компонентов крови для коррекции в ходе оперативного вмешательства).

К другим факторам относят продолжительность оперативного вмешательства более 12 часов, распространенную (≥ 2 локусов) поверхностную колонизацию *Candida spp.*, а также выполнение гепатикоюноанастомоза по сравнению с холедохо-холедохоанастомозом [10–13].

Выбор противогрибковых препаратов для целевой профилактики, их дозировки и продолжительность профилактического периода также остаются спорными вопросами.

Флуконазол и различные формы амфотерицина В широко используют в клинической практике для целевой профилактики. При этом резистентные к флуконазолу штаммы *Candida krusei* и *Candida glabrata* встречаются все более часто. Не стоит забывать и о том, что азолы влияют на уровень в плазме крови наиболее часто применяемых иммуносупрессоров циклоспорина, такролимуса и эверолимуса.

Продолжительность профилактики также не стандартизирована и составляет от 5–7 суток до 4 недель и более после трансплантации [14].

Целью исследования явилась оценка риска и частоты развития грибковой инфекции у пациентов в раннем периоде после трансплантации печени.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов, перенесших трансплантацию печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с января 2014 г. по ноябрь 2015 г. Из них мужчин было 62 (77,5%), женщин – 18 (22,5%) в возрасте $48,1 \pm 11$

лет. Тяжесть состояния по шкале MELD перед трансплантацией печени составила $17,25 \pm 7,6$.

Для целей настоящей работы в лабораторию направляли различные виды биологического материала (соскоб из зева, кровь, моча, кал), а также удаленные дренажи и центральные венозные катетеры. Исследования на грибковую инфекцию выполняли 2 раза в неделю после оперативного вмешательства до выписки пациента из стационара.

Первичный посев биологического материала проводили в микробиологической лаборатории в соответствии с общепринятыми стандартами. Посев крови осуществляли с использованием анализатора гемокультур Bactec 9050 (BD, USA) во флаконы: для аэробных бактерий – Bactec™ Plus Aerobic/F Culture Vials; для анаэробных микроорганизмов – Bactec™ Plus Anaerobic/F Culture Vials; для грибов – Bactec™ Mycosis IC/F Culture Vials. Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40 (USA) или классическими микробиологическими методами.

При помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) дополнительно исследовали ДНК *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida cruzei*, *Candida glabrata*, *Candida famata*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii* наборами производства ЗАО «Вектор-Бест».

Регистрировали факторы риска, профилактическую терапию, осложнения.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных, полученных при исследовании, проводили с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 фирмы «StatSoft Inc.» (США). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычисляли медиану и верхние и нижние квартили (ME [25–75%]).

Результаты исследования

Из 80 пациентов, включенных в исследование, у 32 (40%) имелись факторы риска развития инвазивного микоза (табл. 1). Поскольку у нескольких больных отмечено сочетание событий, оцениваемых как фактор риска, общее число данных случаев составило 40. Как видно из табл. 1, среди факторов риска самым распространенным было

использование антибиотиков широкого спектра действия – 37,5%; применение у пациентов заместительной почечной терапии составило 22,5%, а нейтропения имела место в 12,5% случаев.

Таблица 1. Факторы риска развития инвазивного микоза (n = 32)

	Количество	%
Заместительная почечная терапия	9*	22,5
Ретрансплантация печени	1	2,5
Лечение бактериальных осложнений антибиотиками широкого спектра действия	15*	37,5
Релапаротомия в раннем послеоперационном периоде	3*	7,5
Гепатикоэнтероанастомоз	2	5
Использование компонентов крови > 20 доз	5	12,5
Нейтропения < 2 x 10 ⁹ /л	5	12,5
Всего	40	100%

* Несколько факторов риска у пациента.

Противогрибковую профилактику проводили у 79 пациентов (98,75%). Ее продолжительность у всех обследуемых составила 9 (4; 12) суток. Большинство пациентов без факторов высокого риска получали профилактическую терапию коротким курсом, противогрибковые препараты отменяли одновременно с отменой антибактериальной терапии.

Профилактику проводили липидным комплексом амфотерицина В в дозе 50 мг/сут у 49 больных (61,25%), эхинокандинами в стандартной дозе – у 25 (31,25%) и флуконазолом в дозе 400 мг/сут – у 6 (7,5%). В 3 случаях возникла необходимость перехода с флуконазола на эхинокандины: в одном наблюдении – по причине выявления *Candida spp.* в крови, в двух других – вследствие обнаружения *Candida glabrata* методом ПЦР. Ниже приводим клинический пример конверсии с флуконазола на анидулафунгин.

Пациентке Д. 54 лет была выполнена ретрансплантация печени с использованием трупного донорского органа. Показаниями к операции явились рецидив первичного билиарного цирроза (через 6 лет после первичной трансплантации печени), печеночно-клеточная недостаточность, гепаторенальный синдром с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Тяжесть состояния перед операцией по классификации Чайлда–Пью составила 10 баллов, по шкале MELD – 18 баллов.

Интраоперационный период протекал стабильно, в условиях многокомпонентной сбалансированной общей анестезии с использованием севорана в низком потоке свежего газа. Из особенностей следует отметить снижение диуреза 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 на уровне более 70 мм рт.ст. во время беспеченочного периода и в первые минуты после венозной реперфузии.

Учтенный объем кровопотери составил 800 мл, при этом были реинфузированы 200 мл отмытых аутоэритроцитов с помощью аппарата для возврата крови. С целью обеспечения оттока желчи выполнен гепатикоеноанастомоз. Пациентка экстубирована в палате интенсивной терапии через 8 часов 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), циклоспорин, метилпреднизолон и микофеноловую кислоту. Назначена профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия: цефотаксим в дозе 2 г/сут (первое введение – за 30 минут до разреза кожи) и флуконазол 200 мг/сут. Максимальный подъем активности ферментов цитолиза (АЛТ/АСТ) зарегистрирован в 1-е сутки после операции – 569 и 699 Ед/л соответственно. На 5-е послеоперационные сутки диагностированы правосторонняя нижнедолевая пневмония и нагноение послеоперационной раны. В клиническом анализе крови зарегистрированы: анемия (гемоглобин – 78 г/л, эритроциты – 3,83 x 10¹²/л), лейкоцитоз – 12,87 x 10⁹/л со сдвигом формулы влево до миелоцитов (3%); тромбоцитопения (тромбоциты – 78 x 10⁹/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). При микробиологическом исследовании крови и содержимого брюшной полости выявлен полирезистентный возбудитель *Acinetobacter spp.*, чувствительный к карбапенемам. При посеве крови на грибы выделена *Candida spp.* По результатам ПЦР-исследования в зеве, моче и кишечном отделяемом обнаружены ДНК *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*. В соответствии с приведенными выше

данными больной назначены меропенем в дозе 6 г/сут, линезолид 1200 мг/сут и анидулафунгин в начальной дозе 200 мг/сут, в дальнейшем – 100 мг/сут. После 14-дневной терапии анидулафунгином в контрольных ПЦР-исследованиях, а также в посевах клинического материала крови, мокроты, мочи и кишечного отделяемого грибы не определялись.

При диагностике методом ПЦР ДНК хотя бы одного из тестируемых видов грибов рода *Candida* удалось обнаружить у 20 пациентов (25%). В табл. 2 представлены положительные результаты ПЦР-исследований биологического материала.

Таблица 2. Результаты исследований ПЦР

Возбудители	Исследованный материал					Количество проб, всего
	кровь	зев	моча	кал	мокрота	
<i>Candida albicans</i>	–	14	1	8	1	24
<i>Candida glabrata</i>	–	5	3	4	–	12
<i>Candida parapsilosis</i>	1	4	3	3	1	12
<i>Candida tropicalis</i>	–	4	2	3	–	9
<i>Candida crusei</i>	–	1	–	–	–	1
<i>Candida famata</i>	–	2	–	–	–	2
<i>Candida guilliermondii</i>	–	1	–	1	–	2
<i>Candida spp</i>	–	4	–	3	–	7

Самым распространенным видом *Candida spp.* в нашем исследовании были *Candida albicans* (34,8%).

В целом изолированное присутствие *Candida albicans* установлено только у 2 пациентов (10%) (рисунок), во всех остальных случаях грибковая колонизация была ассоциирована с другими видами *Candida spp.*, прежде всего с *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis*.

Обсуждение результатов

Развитие бактериальной и инвазивной грибковой инфекции является клинически значимой проблемой у пациентов после трансплантации печени. Наше исследование показывает наличие факторов высокого риска развития инвазивных грибковых инфекций у 40% реципиентов, перенесших трансплантацию печени. Грибы рода *Candida* выявлены из различных биологических сред у четверти пациентов. При этом только 34,8% выделенных патогенов принадлежали к виду *Candida albicans*. Остальные возбудители

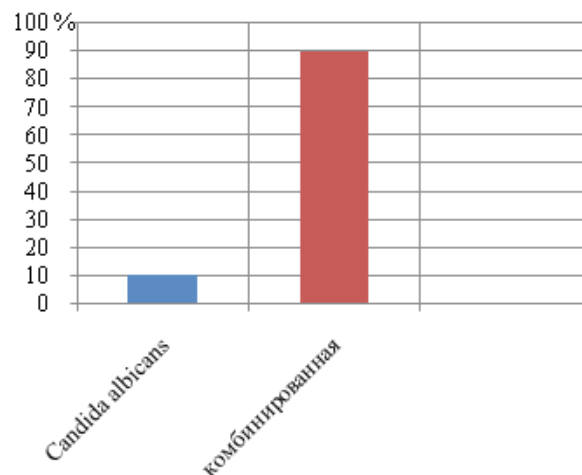


Рисунок. Частота изолированной и комбинированной грибковой колонизации

относились к другим видам *Candida spp.*, которые, как правило, характеризуются большей устойчивостью к противогрибковым препаратам.

Большинство пациентов получали профилактическую терапию коротким курсом, завершение противогрибковой профилактики совпадало с окончанием профилактической антибактериальной терапии.

На основании полученных результатов возможно выделение группы больных с отсутствием факторов высокого риска, у которых нет необходимости проведения профилактической противогрибковой терапии в раннем послеоперационном периоде. Разработка четких критериев для выделения таких пациентов требует выполнения дальнейших исследований.

С целью профилактики в нашем исследовании использовали липидный комплекс амфотерицина В, эхинокандины и флуконазол. У 3 пациентов при подтверждении развития грибковой инфекции профилактическое применение флуконазола заменили на терапию эхинокандинами.

Флуконазол является мощным селективным ингибитором грибковых ферментов, необходимых для синтеза эргостерола. Флуконазол эффективен против большинства штаммов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Однако *Candida krusei*, а также многие штаммы *Candida glabrata* обладают природной устойчивостью к флуконазолу [15–19]. На основании данных, полученных в нашем исследовании, *Candida glabrata* – второй по частоте встречаемости вид среди возбудителей грибковых инфекций у пациентов после трансплантации печени. В этой связи считаем

эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микамин) приемлемыми препаратами для профилактики инвазивных микозов у пациентов высокого риска. Эхинокандины селективно ингибируют 1,3-β-D-глицан-синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов, обладают доказанной эффективностью, благоприятным профилем безопасности и преимуществами при лечении пациентов, перенесших трансплантацию печени. Они эффективны в отношении многих видов грибов рода *Candida*, включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae* и *Candida guilliermondii*, а также *Aspergillus* spp. [20]. В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного случая «прорыва» грибковой инфекции при использовании эхинокандинов.

Заключение

Пациенты после трансплантации печени имеют высокий риск развития инвазивной грибковой инфекции. Наличие факторов высокого риска является абсолютным показанием для профилактического назначения противогрибковых лекарственных средств. Медиана профилактической терапии составляет 9 суток. Грибковая инфекция, вызванная *Candida* spp., в 65,8% случаев ассоциирована с видами, отличными от *Candida albicans*. В этой связи флуконазол не является препаратом выбора для профилактики грибковой инфекции.

Литература

1. Bacterial infections in the early period after liver transplantation: etiological agents and their susceptibility / D. Kawecki, A. Chmura, M. Pacholczyk [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2009. – Vol. 15, N. 12. – CR628–CR637.
2. Liver transplantation complications in the intensive care unit and at 6 months / E. Tenza, C.G. Bernardo, D. Escudero [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2009. – Vol. 41, N. 3. – P. 1050–1053.
3. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study / K.D. Watt, R.A. Pedersen, W.K. Kremers [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2010. – Vol. 10, N. 6. – P. 1420–1427.
4. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients / D. Neofytos, J.A. Fishman, D. Horn [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 12, N. 3. – P. 220–229.
5. Singh, N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation / N. Singh // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 17, N. 1. – P. 113–134.
6. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control / M. Kollef, S. Micek, N. Hampton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, N. 12. – P. 1739–1746.
7. Person, A.K. Fungal infections in transplant and oncology patients / A.K. Person, D.P. Kontoyiannis, B.D. Alexander // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 24, N. 2. – P. 439–459.
8. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis / M. Cruciani, C. Mengoli, M. Malena [et al.] // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12, N. 5. – P. 850–858.
9. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry / D.L. Horn, D. Neofytos, E.J. Anaissie [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48, N. 12. – P. 1695–1703.
10. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients / S. Hadley, C. Huckabee, P.G. Pappas [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 11, N. 1. – P. 40–48.
11. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients / J. Fortún, P. Martín-Dávila, M. Montejo [et al.] // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 87, N. 3. – P. 424–435.
12. Журавель, С.В. Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов / С.В. Журавель, А.О. Чугунов, Т.В. Черненко // *Трансплантология.* – 2012. – № 3. – С. 42–48.
13. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation / L.A. Collins, M.H. Samore, M.S. Roberts [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170, N. 3. – P. 644–652.
14. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study / M.D. Sharpe, C. Ghent, D. Grant [et al.] // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 76, N. 6. – P. 977–983.
15. *Candida albicans* arteritis transmitted by preservation fluid after liver transplantation / P. Addeo, A.C. Saouli, M.L. Woehl-Jaegle [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2014. – Vol. 19. – P. 64–67.
16. Curtis, L. Better hospital nutrition needed to reduce morbidity and mortality from fungal infections / L. Curtis // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, N. 12. – P. 2428–2429.
17. 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. 50, N. 8. – P. 1101–1111.
18. Fishman, J.A. Infection in solid-organ transplant recipients / J.A. Fishman // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N. 25. – P. 2601–2614.
19. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / под ред. Н.Н. Клишко. – М.: БОРГЕС, 2010. – 87 с.
20. Shoham, S. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients / S. Shoham, K. Marr // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7, N. 5. – P. 639–655.

References

1. Kawecki D., Chmura A., Pacholczyk M., et al. Bacterial infections in the early period after liver transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Med Sci Monit.* 2009; 15 (12): CR628–CR637.
2. Tenza E., Bernardo C.G., Escudero D., et al. Liver transplantation complications in the intensive care unit and at 6 months. *Transplant Proc.* 2009; 41 (3): 1050–1053.
3. Watt K.D., Pedersen R.A., Kremers W.K., et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010; 10 (6): 1420–1427.
4. Neofytos D., Fishman J.A., Horn D., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12 (3): 220–229.
5. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17 (1): 113–134.
6. Kollef M., Micek S., Hampton N., et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (12): 1739–1746.
7. Person A.K., Kontoyiannis D.P., Alexander B.D. Fungal infections in transplant and oncology patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24 (2): 439–459.
8. Cruciani M., Mengoli C., Malena M., et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2006; 12 (5): 850–858.
9. Horn D.L., Neofytos D., Anaissie E.J., et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 (12): 1695–1703.
10. Hadley S., Huckabee C., Pappas P.G., et al. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009; 11 (1): 40–48.
11. Fortún J., Martín-Dávila P., Montejo M., et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 87 (3): 424–435.
12. Zhuravel' S.V., Chugunov A.O., Chernen'kaya T.V. Problema sistemnogo kandidoza posle transplantatsii solidnykh organov [The problem is systemic candidiasis after transplantation of solid organs]. *Transplantologiya.* 2012; 3: 42–48. (In Russian).
13. Collins L.A., Samore M.H., Roberts M.S., et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis.* 1994; 170 (3): 644–652.
14. Sharpe M.D., Ghent C., Grant D., et al. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation.* 2003; 76 (6): 977–983.
15. Addeo P., Saouli A.C., Woehl-Jaegle M.L., et al. *Candida albicans* arteritis transmitted by preservation fluid after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2014; 19: 64–67.
16. Curtis L. Better hospital nutrition needed to reduce morbidity and mortality from fungal infections. *Crit Care Med.* 2010; 38 (12): 2428–2429.
17. 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; 50 (8): 1101–1111.
18. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2601–2614.
19. Klimko N.N., ed. *Diagnostika i lechenie mikofov v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii. Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of fungal infections in the intensive care unit. Russian national recommendations]. Moscow: BORGES Publ., 2010. 87 p. (In Russian).
20. Shoham S., Marr K. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol.* 2012; 7 (5): 639–655.