

УДК 615.33.035

Первый в России клинический опыт успешного применения каспофунгина при инвазивном кандидозе у пациента с тяжелой печеночной недостаточностью (Описание клинического случая)

Ю.В. Лобзин,¹ Д.Л. Сулима,¹ Е.Н. Куделка,¹ А.Л. Шекин,¹ Т.М. Зубик,¹ В.М. Волжанин,¹ А.А. Команенко,¹ В.З. Тенкачев,¹ А.Н. Чалый,¹ В.М. Лабазанов,¹ Т.С. Богомолова,² И.В. Выборнова,² Н.Н. Климко²

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Представлено описание клинического случая успешного применения каспофунгина для лечения инвазивного кандидоза, обусловленного резистентным к флуконазолу и вориконазолу штаммом *Candida glabrata*, у больного с тяжелой печеночной недостаточностью (12 баллов по *Child-Pugh*), развившейся вследствие декомпенсации HBV-ассоциированного цирроза печени. Применение каспофунгина в стандартной дозе (70 мг однократно в первые сутки и по 50 мг однократно в сутки в течение последующих 13 суток) сопровождалось купированием клинических признаков инвазивного кандидоза и эрадикацией возбудителя, при этом не отмечали

ухудшения лабораторных показателей функции печени, гепатоцеллюлярного повреждения и внутрипеченочного холестаза. В течение дальнейших 47 суток пребывания больного в стационаре рецидива инвазивного кандидоза не было.

Представляется, что обобщение результатов подобных клинических случаев может стать первым этапом оценки безопасности применения каспофунгина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (>9 баллов по *Child-Pugh*).

Ключевые слова: *Candida glabrata*, инвазивный кандидоз, каспофунгин, цирроз печени, печеночная недостаточность.

First Russian Experience of Successful Use of Caspofungin in Invasive Candidiasis in Patient with Severe Hepatic Failure (Clinical case)

Yu.V. Lobzin,¹ D.L. Sulima,¹ E.N. Kudelka,¹ A.L. Schekin,¹ T.M. Zubik,¹ V.M. Volganin,¹ A.A. Komanenko,¹ V.Z. Tenkachev,¹ A.N. Chaliy,¹ V.M. Labazanov,¹ T.S. Bogomolova,² I.V. Vibornova,² N.N. Klimko²

¹ Military Medical Academy under the name of S.M. Kirov, St-Petersburg, Russia

² Medical Academy of the Postgraduate Education, St-Petersburg, Russia

A clinical case of the successful use of caspofungin for the treatment of invasive candidiasis, caused by fluconazole- and voriconazole-resistant strain of

Candida glabrata, in the patient with severe hepatic failure (*Child-Pugh* score of 12) due to decompensation of the HBV-associated liver cirrhosis is presented. The therapy with caspofungin in standard dose (70 mg once on the first day, followed by 50 mg once a day for the next 13 days) led to the reduction of clinical symptoms of invasive candidiasis and eradication of causative agent, there was no deterioration in laboratorial markers of hepatic function, hepatocellular damage and intrahepatic cho-

Контактный адрес:

Дмитрий Леонидович Сулима

196233, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 22, кв. 228.

Тел: (812) 726 00 88

Эл. почта: unclmed@mail.ru

lethargy. For the next 47 days of being in the hospital no relapse of invasive candidiasis occurred.

It seems that summarizing of results of the same clinical cases may become the first step in safety evaluation

Введение

Генерализованные формы бактериальных и грибковых инфекций относятся к наиболее опасным осложнениям, развивающимся у больных с печеночной недостаточностью, находящихся в отделении интенсивной терапии [1, 2]. Наиболее распространенным вариантом тяжелой грибковой инфекции у данной категории больных является инвазивный кандидоз, который характеризуется высокой летальностью, достигающей 70% [3]. В связи с этим адекватность и своевременность противогрибковой терапии приобретает особое значение. При выборе препарата необходимо учитывать вид возбудителя, его чувствительность к антимикотикам, особенности фармакокинетики лекарственного средства и возможные нежелательные лекарственные реакции.

Известно, что у больных с печеночной недостаточностью и тяжелыми инфекциями применение целого ряда антимикробных препаратов может сопровождаться дополнительным лекарственным поражением печени [1, 4, 5]. Имеющиеся препараты для лечения инвазивного кандидоза (амфотерицин В и, в меньшей степени, итраконазол и вориконазол) потенциально гепатотоксичны, что затрудняет проведение антимикотической терапии у пациентов с высоким риском лекарственного повреждения печени. С 2003 г. в нашей стране для лечения инвазивных микозов, в том числе инвазивного кандидоза, применяется каспофунгин, который отличается высокой эффективностью и безопасностью у различных категорий больных. В этой связи представляется интересным первый в России клинический опыт успешного применения каспофунгина при инвазивном кандидозе, обусловленном резистентным к флуконазолу и вориконазолу штаммом *Candida glabrata*, у больного с тяжелой печеночной недостаточностью, развившейся вследствие декомпенсации HBV-ассоциированного цирроза печени.

Описание случая

49-летний пациент с HBV-ассоциированным циррозом печени на 10-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности был переведен из отделения анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара в специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии

of caspofungin usage in patients with severe hepatic failure (Child-Pugh score >9).

Key words: *Candida glabrata*, invasive candidiasis, caspofungin, liver cirrhosis, hepatic failure.

(ОРИТ) клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Основной причиной декомпенсации цирроза печени и прогрессирования печеночной недостаточности послужил катетер-ассоциированный сепсис, клинически манифестировавший у больного на 5-е сутки после экстренной катетеризации правой подключичной вены.

При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния пациента определялась циркуляторной гипоксией на фоне эндогенной интоксикации, метаболических расстройств, катаболизма и коагулопатии. Синдром полиорганной дисфункции у больного был представлен недостаточностью по *SOFA*: сердечно-сосудистой системы (1 балл), ЦНС (2 балла), печени (4 балла) и тромбоцитарного гемостаза (1 балл). Декомпенсированная хроническая печеночная недостаточность определялась синдромами *печеночноклеточной недостаточности* по *Child-Pugh*: общий билирубин – 430 мкмоль/л (3 балла); альбумин сыворотки – 27 г/л (3 балла); протромбиновый индекс – 42% (3 балла); общий белок сыворотки – 59 г/л, *портальной гипертензии* (асцит – 2 балла; варикозное расширение вен пищевода I–II степени, портальная гастропатия) и *специфичными осложнениями* (печеночная энцефалопатия I–II стадий – 2 балла). Тяжесть общего состояния и печеночноклеточная дисфункция при поступлении больного в ОРИТ оценивались по *SOFA* и *Child-Pugh* соответственно в 8 и 13 баллов.

Сразу же после поступления пациента в ОРИТ для обеспечения сосудистого доступа была выполнена катетеризация левой подключичной вены. Катетер правой подключичной вены удален и отправлен на бактериологическое исследование. С учетом современных данных литературы о частоте выделения возбудителей катетер-ассоциированных инфекций кровотока [6–8], с первых суток лечения в ОРИТ больному была назначена комбинированная эмпирическая антибактериальная терапия ванкомицином (внутривенно по 2,0 г в сутки, 12 суток) и цефепимом (внутривенно по 4,0 г в сутки, 12 суток). В дальнейшем при бактериологическом исследовании дистального отдела удаленного катетера был получен рост *Staphylococcus aureus* с подтвержденной чувствительностью к ванкомицину.

Учитывая, что до перевода в ОРИТ больной в течение 6 сут парентерально получал антибактери-

альные препараты широкого спектра действия и глюкокортикоиды, а также длительные сроки интравазального нахождения центрального венозного катетера, с большой вероятностью можно было предполагать высокий риск развития инвазивного кандидоза. Это послужило основанием для назначения пациенту с первых суток лечения в ОРИТ антифунгальной профилактики флуконазолом (внутри по 100 мг в сутки, 12 дней). До начала и по окончании курсов комбинированной антибактериальной и антимикотической терапии результаты повторных микробиологических исследований (в том числе посевов на среду Сабуро) крови, мочи, кала, мокроты, асцитической жидкости и материала из ротоглотки пациента были отрицательными.

За первые 11 суток лечения в ОРИТ (с 10-х по 20-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности) на фоне проводимой многокомпонентной терапии удалось добиться медленной положительной клинико-лабораторной динамики как тяжести общего состояния, так и печеночноклеточной дисфункции (оценки по *SOFA* и *Child-Pugh* снизились и составили соответственно 5 и 11 баллов). Однако на 12-е сутки лечения в ОРИТ (21-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности) у больного развилось острое кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода с кровопотерей тяжелой степени. Устойчивый местный гемостаз был достигнут с помощью экстренного эндоскопического лигирования кровоточащих варикозных узлов вен пищевода и продленной внутривенной инфузии октреотида.

Развившееся портальное кровотечение было расценено как фактор риска инфицирования кишечной микрофлорой, в связи с чем больному был начат курс антибактериальной терапии цiproфлоксацином (внутри по 200 мг в сутки, 7 суток).

Начиная с 17-х суток лечения в ОРИТ (26-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности), на фоне антибактериальной терапии цiproфлоксацином у пациента было замечено появление и постепенное нарастание клинико-лабораторных признаков синдрома системного воспалительного ответа (лейкоцитоз до $14,5 \times 10^9$ /л, фебрильная лихорадка, переходящая гипервентиляция с $\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт. ст.). Отмечалось ухудшение лабораторных показателей функции печени и свертывающей системы крови. Обращали на себя внимание усугубление печеночной энцефалопатии до II–III стадии и усиление геморрагического синдрома с частыми повторными носовыми кровотечениями, кровоточивостью из сосудистой катетеризационной раны, усилением

кровоточивости десен и спонтанно возникающими гематомами мягких тканей.

Диагностический поиск очага инфекции, включал в себя рентгенографию грудной клетки и придаточных пазух носа, доплерографию центральных венозных сосудов, эхокардиографию, УЗ- и КТ-исследование органов брюшной полости и малого таза, однако не принес ожидаемых результатов. На 10-е сутки от начала развития синдрома системной воспалительной реакции (26-е сутки лечения в ОРИТ, 35-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности) были получены положительные результаты микробиологического исследования – из крови, мочи и материала из ротоглотки пациента выделена культура *Candida* sp. При дальнейшем микологическом исследовании выделенный изолят был идентифицирован как *Candida glabrata*. С помощью метода NCCLS M-44 (National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; proposed guideline M44-P. NCCLS, Wayne, Penn, 2003) была определена его чувствительность к флуконазолу и вориконазолу *in vitro*.

Наличие признаков синдрома системной воспалительной реакции и выявление *Candida glabrata* при посеве крови послужили основанием для постановки диагноза инвазивный кандидоз. При дополнительном обследовании (рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек, осмотр глазного дна и эхокардиография) признаков диссеминации кандидозной инфекции выявлено не было. Больному было произведено удаление и замена внутрисосудистого катетера.

В связи с резистентностью возбудителя инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу, а также невозможностью использования амфотерицина В из-за тяжелой печеночной недостаточности, было принято решение о проведении курса антимикотической терапии каспофунгином, несмотря на отсутствие клинического опыта применения препарата у больных с тяжелой печеночной недостаточностью, оцениваемой более 9 баллов по *Child-Pugh* [9, 10]. Использовали стандартную схему введения каспофунгина: медленная внутривенная инфузия (не менее 1 часа), 70 мг однократно в первые сутки, затем по 50 мг однократно в сутки в течение последующих 13 суток.

На момент начала противогрибковой терапии каспофунгином (26-е сутки лечения в ОРИТ, 35-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности) балльная оценка печеночноклеточной дисфункции по *Child-Pugh* составляла у больного 12 баллов за счет высокого уровня общего

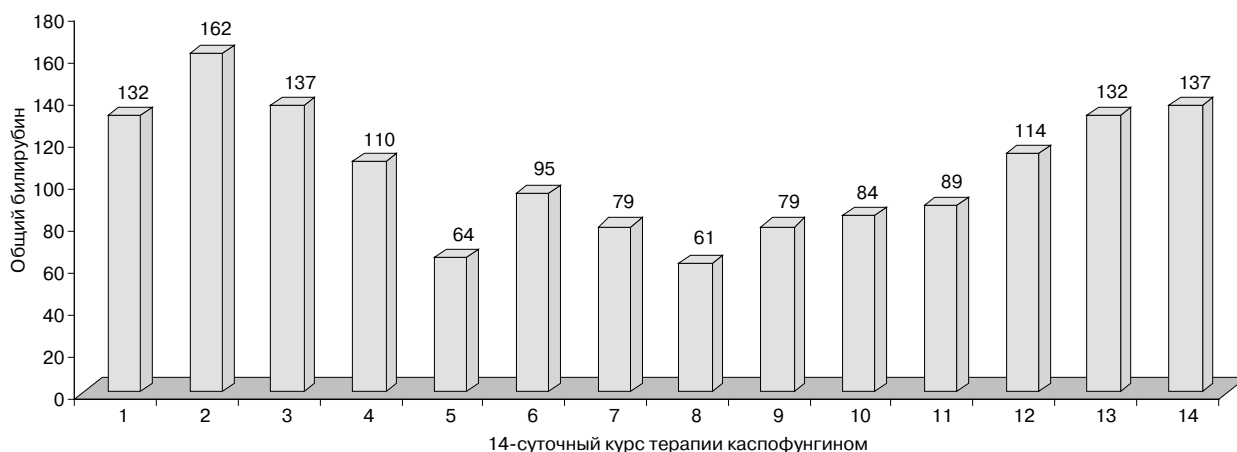


Рис. 1. Динамика уровня общего билирубина (N=6,8–26 мкмоль/л) на фоне терапии каспофунгином.

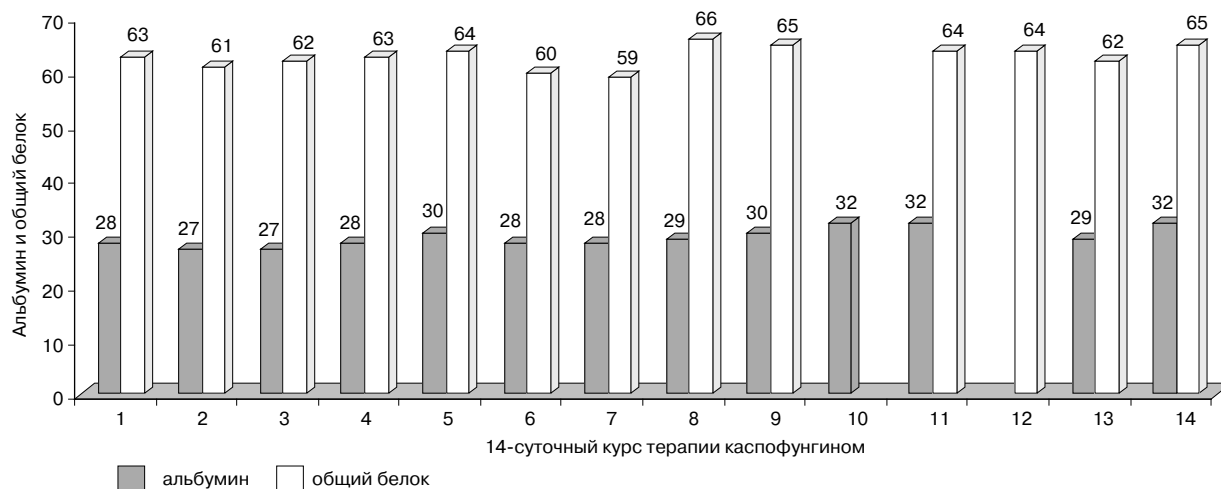


Рис. 2. Динамика уровней альбумина (норма от 30 до 55 г/л) и общего белка сыворотки (норма от 63 до 87 г/л) на фоне терапии каспофунгином.

билирубина (132 мкмоль/л), низкого уровня альбумина сыворотки (28 г/л), низкого уровня протромбинового индекса (38%), а также наличия печеночной энцефалопатии I–II стадии и контролируемого асцита. Лабораторные показатели уровней активности АЛТ и АСТ составляли соответственно 47 и 59 МЕ (оптический тест), ЩФ – 113 МЕ/л (кинетический метод), а общего белка сыворотки – 61 г/л. Динамика основных лабораторных показателей функции печени, гепатоцеллюлярного повреждения и внутрипеченочного холестаза на фоне терапии каспофунгином представлена на рис. 1–5.

На 27-е сутки лечения в ОРИТ (36-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности, 2-е сутки терапии каспофунгином) у пациента развился второй эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода с кровопотерей тяжелой степени. Кровотечение было останов-

лено с помощью повторного экстренного эндоскопического лигирования кровоточащих варикозных узлов вен пищевода и продленной внутривенной инфузии октреотида. После достижения устойчивого гемостаза и стабилизации общего состояния у больного была продолжена комплексная терапия осложнений декомпенсированной хронической печеночной недостаточности, в том числе терапия каспофунгином по стандартной схеме.

Применение каспофунгина сопровождалось купированием признаков синдрома системной воспалительной реакции и эрадикацией *C. glabrata* (контрольные посевы крови, мочи, мокроты, асцитической жидкости и отделяемого из ротоглотки дали отрицательные результаты).

По окончании 14-суточной терапии каспофунгином (39-е сутки лечения в ОРИТ, 48-е сутки декомпенсации хронической печеночной недоста-

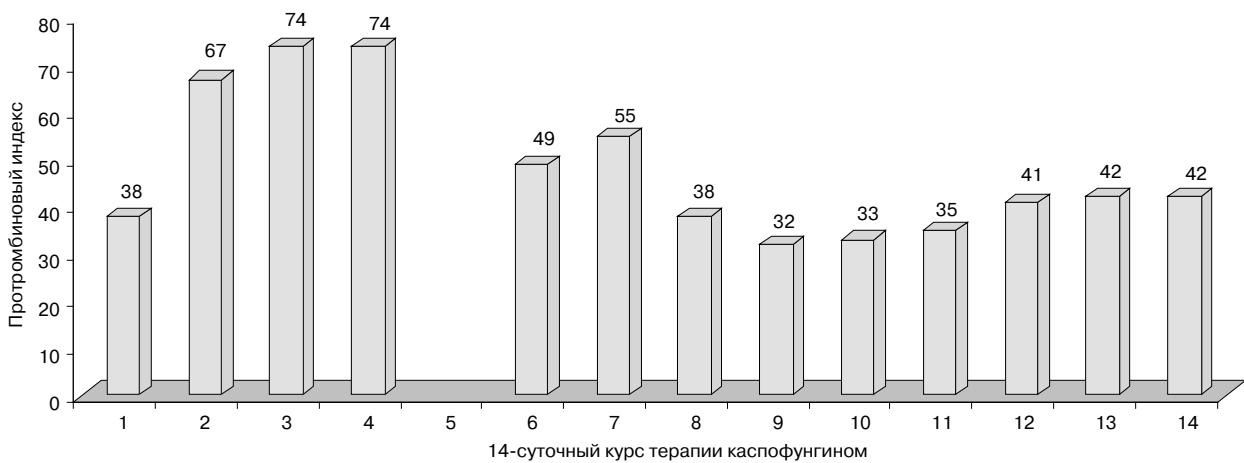


Рис. 3. Динамика протромбинового индекса (норма от 70 до 110%) на фоне терапии каспофунгином.

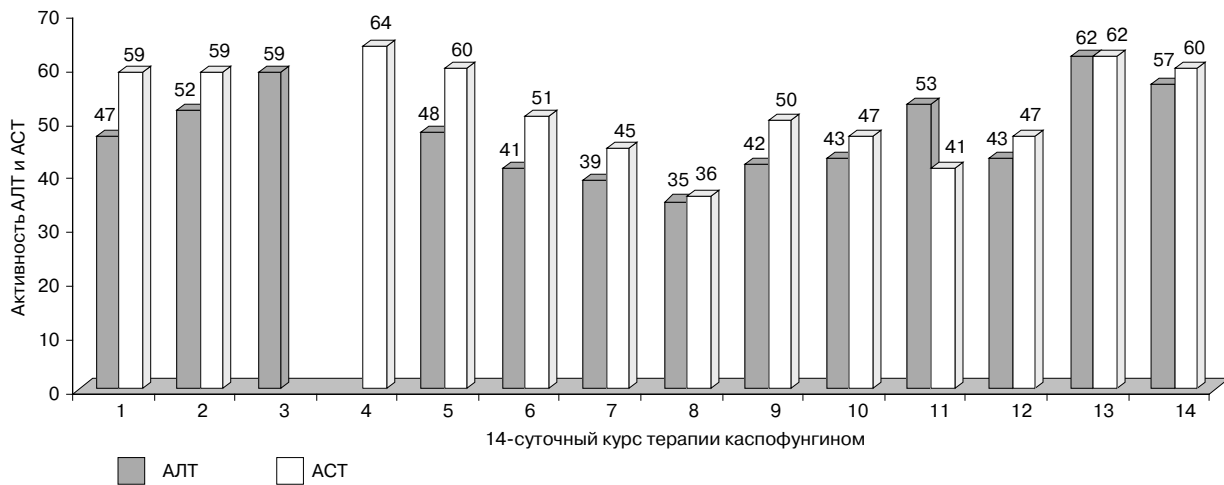


Рис. 4. Динамика уровней активности АЛТ (норма до 50 МЕ) и АСТ (норма до 40 МЕ) на фоне терапии каспофунгином.

точности) лабораторные показатели функции печени, гепатоцеллюлярного повреждения и внутрипеченочного холестаза у пациента практически не изменились. Печеночная энцефалопатия регрессировала до латентной и определялась только высокочувствительными психометрическими тестами.

На фоне терапии каспофунгином у больного не было отмечено развития каких-либо связанных с введением препарата клинически значимых нежелательных явлений. Существенно не изменились уровни общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумина и общего белка сыворотки, а также протромбинового индекса (таблица).

В течение последующих 7 суток после окончания терапии каспофунгином отмечалось медленное улучшение общего состояния пациента, однако на 46-е сутки лечения в ОРИТ (55-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности) у больного развился третий за время лечения в

стационаре эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода с массивной кровопотерей и тяжелой циркуляторно-гемической гипоксией. Это привело к ишемическому инсульту с правосторонним гемипарезом и сопровождалось развитием гипоксического отека головного мозга. Учитывая быстро нарастающую вследствие внутричерепной гипертензии вентиляционную дыхательную недостаточность, больному была выполнена интубация трахеи и начата искусственная вентиляция легких. Сразу же после обеспечения защиты верхних дыхательных путей и начала искусственной вентиляции легких было предпринято экстренное эндоскопическое лигирование кровоточащих варикозных узлов вен пищевода и начата продленная внутривенная инфузия октреотида.

В дальнейшем, вплоть до момента наступления летального исхода, пациент в течение 40 суток находился на ИВЛ. Несмотря на проводившуюся

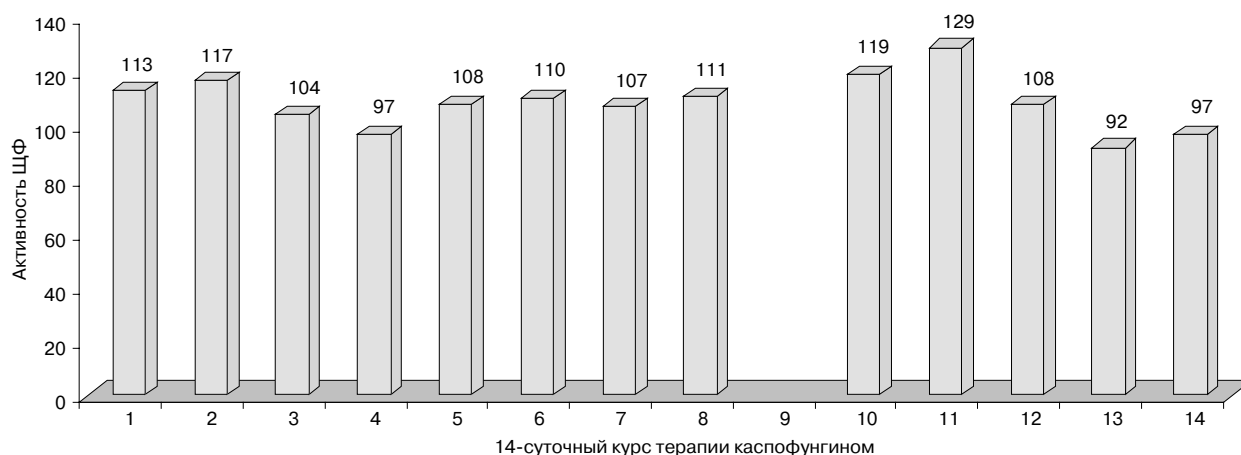


Рис. 5. Динамика активности ЩФ ($N=30-120$ МЕ/л) на фоне терапии каспофунгином.

Динамика основных лабораторных показателей функции печени, гепатоцеллюлярного повреждения и внутрипеченочного холестаза на фоне 14-суточного курса терапии каспофунгином

Лабораторные показатели	Длительность терапии каспофунгином, сутки													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Общий билирубин, мкмоль/л	132	162	137	110	64	95	79	61	79	84	89	114	132	137
Альбумин сыворотки, г/л	28	27	27	28	36	28	28	29	30	32	32	–	29	32
Общий белок сыворотки, г/л	63	61	62	63	64	60	59	66	65	–	64	64	62	65
Протромбиновый индекс, %	38	67	74	74	–	49	55	38	32	33	35	41	42	42
АЛТ, МЕ	47	52	59	–	48	41	39	35	42	43	53	43	62	57
АСТ, МЕ	59	59	–	64	60	51	45	36	50	47	41	47	62	60
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	113	117	104	97	108	110	107	111	–	119	129	108	92	97

многокомпонентную патогенетическую терапию, у больного отмечалось медленное прогрессирование полиорганной недостаточности. В значительной мере это было обусловлено тяжелой эндогенной интоксикацией на фоне присоединившихся нозокомиальных бактериальных инфекций органов дыхания (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) и мочевыводящих путей (*Enterococcus faecalis*). При этом признаков рецидива инвазивного кандидоза выявлено не было, многократные посеы крови, мочи, мокроты, асцитической жидкости и материала из ротоглотки дали отрицательные результаты.

На 17-е сутки ИВЛ (62-е сутки лечения в ОРИТ, 71-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности) у пациента развился четвертый эпизод массивного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, осложнившегося дисфункцией синусного узла и пароксизмом гемодинамически нестабильной брадиаритмии, что потребовало проведения временной электрокардиостимуляции.

На 31-е и 34-е сутки ИВЛ (соответственно 76-е и 79-е сутки лечения в ОРИТ, 85-е и 88-е сутки

декомпенсации хронической печеночной недостаточности) у пациента диагностированы пятый и шестой эпизоды кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода с кровопотерями тяжелой степени. Шестое портальное кровотечение осложнилось развитием «шоковой» почки вследствие циркуляторно-гипоксического повреждения почечной мембраны на фоне тяжелого геморрагического (гиповолемического) шока.

В течение последних 6 суток лечения до наступления летального исхода в клинической картине заболевания пациента преобладали явления острой почечной недостаточности с олигоанурией, тяжелым метаболическим ацидозом и прогрессирующей гиперкалиемией, что потребовало проведения повторных операций заместительной почечной терапии.

Смерть больного наступила на 95-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности (86-е сутки лечения в ОРИТ, 41-е сутки ИВЛ) при явлениях прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне циркуляторно-гемической гипоксии.

Заключение

В настоящем сообщении представлено описание случая эффективного применения каспофунгина при инвазивном кандидозе, обусловленном резистентным к флуконазолу и вориконазолу штаммом *Candida glabrata*, у больного с декомпенсированным HBV-циррозом печени и тяжелой печеночной недостаточностью (12 баллов по *Child-Pugh*). Длительность курса терапии каспофунгином составила 14 суток. Применение каспофунгина сопровождалось купированием признаков синдрома системной воспалительной реакции и эрадикацией *Candida glabrata* из крови и другого клинического материала.

На фоне введения препарата у пациента не отмечали ухудшения лабораторных показателей фун-

кции печени, гепатоцеллюлярного повреждения и внутрипеченочного холестаза. Не было зарегистрировано развития каких-либо связанных с введением препарата нежелательных явлений. В течение дальнейшего пребывания больного в стационаре рецидива инвазивного кандидоза не было.

Основной причиной летального исхода, наступившего через 47 суток после окончания курса терапии каспофунгином (на 95-е сутки декомпенсации хронической печеночной недостаточности), явилась необратимая полиорганный недостаточность, которая развилась у пациента с HBV-циррозом печени функционального класса Child-C вследствие рецидивирующих массивных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка на фоне присоединившихся внутригоспитальных бактериальных инфекций.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук.: Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1999. 864 с.
2. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: практ. рук.: Пер с нем. Под ред. А.А. Шептулина. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1999. 432 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес; 2002. 381 с.
4. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. Пер. с англ. М., СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект»; 1998. 1023 с.
5. Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L., Schiff E.R. (eds). Diseases of the Liver, 7th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993; 707-83.
6. Интенсивная терапия: пер. с англ. доп. гл. ред. А.И. Мартынов М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1998. 639 с.
7. Hampton A.A., Sheretz R.J. Vascular-access infections in hospitalized patients. Surg Clin North Amer 1988; 68:57-71.
8. Verghese A., Widrich W.C., Arbeit R.D. Central venous septic thrombophlebitis – the role of medical therapy. Medicine 1985; 64:394-400.
9. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347:2020-9.
10. Villanueva A., Gotuzzo E., Arathoon E.G., et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Amer J Med 2002; 113:294-9.