

Тяжелые внебольничные инфекции в условиях ОРИТ

Б.З. Белоцерковский

Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО

Больница Святителя Алексия, г. Москва



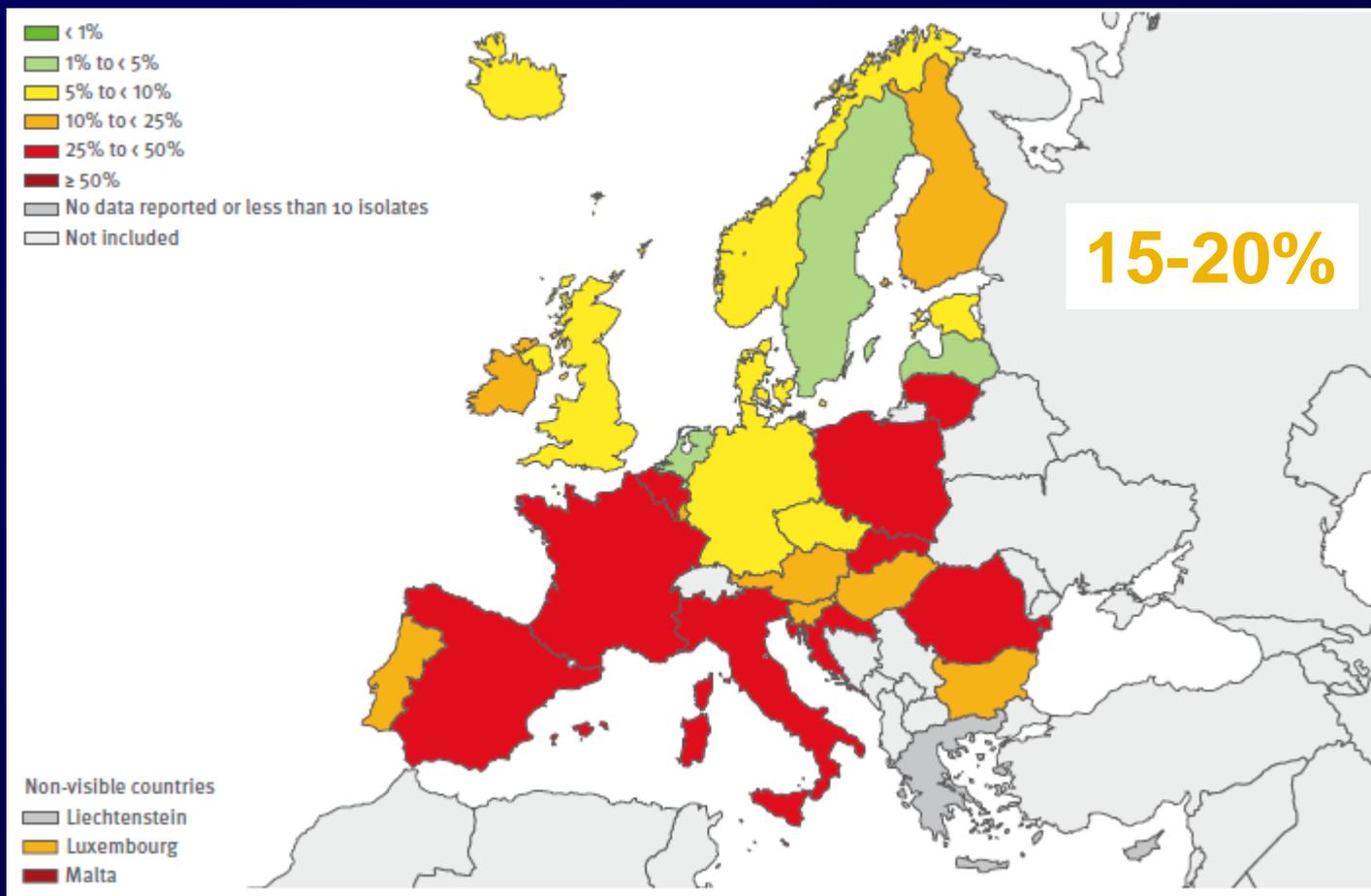
Гельфанд
Борис Романович

Конфликт интересов

Б.З. Белоцерковского

- Участвовал в совещаниях экспертов, организованных Байер, Пфайзер, Такеда, MSD и Астра Зенека
- Выступал с сообщениями на мероприятиях, организованных Пфайзер, Астра Зенека, Такеда, Р-фарм, MSD, Астеллас
- Настоящий доклад поддерживает Пфайзер

Распространенность макролиднечувствительных пневмококков в Европе



Географические вариации фенотипов резистентности *E. coli* и *K. pneumoniae*

Вид	Регион	Число штаммов, n	Доля штаммов с фенотипом резистентности, %		
			БЛРС	MDR	КПР
<i>E. coli</i>	Западная Европа	3463	15,4	8,7	0
	Вост Евр (3 центра РФ, 1 центр Укр)	1266	31,5	19,0	0,2
	Австралия + Новая Зеландия	215	8,4	4,2	0
	Китай	266	66,9	36,8	1,1
	Азия (без Китая, Индии, Пакистана)	446	39,2	21,7	0
<i>K. pneumoniae</i>	Западная Европа	1182	33,3	27,6	10,0
	Вост Евр (3 центра РФ, 1 центр Укр)	880	65,7	58,6	17,6
	Австралия + Новая Зеландия	82	8,5	2,4	0
	Китай	171	45,6	26,3	12,9
	Азия (без Китая, Индии, Пакистана)	382	41,9	29,1	4,2

M.A. Pfaller et al. Antimicrobial activity of tigecycline and cefoperasone/sulbactam tested against 18 386 Gram-negative organisms from Europe and Asia-Pacific region (2013-2014). Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 2017; 88: 177-183

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клиницистов химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

СЕПСИС

классификация
клинико-диагностическая
концепция
лечение

Под редакцией

В.С. САВЕЛЬЕВА, Б.Р. ГЕЛЬФАНДА



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ

2017



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

Факторы, влияющие на выбор режима эмпирической АМТ

- спектр предполагаемых возбудителей в зависимости от локализации первичного очага;
- условия возникновения инфекции – внебольничная или нозокомиальная;
- основные тенденции антибиотикорезистентности вероятных возбудителей в стране/регионе;
- уровень резистентности нозокомиальных возбудителей по данным локального микробиологического мониторинга;
- наличие факторов риска инфицирования возбудителями с повышенной резистентностью (MRSA, НФГОб, продуцентами бета-лактамаз различных классов, включая карбапенемазы);
- тяжесть инфекции, оцененную по наличию полиорганной недостаточности или APACHE II;
- наличие и выраженность сопутствующей патологии;
- лекарственный анамнез;
- способность препарата проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях;
- фармакокинетика АМП в условиях сепсиса у конкретного пациента.

Факторы риска инфицирования возбудителями с повышенной резистентностью

- Продуцентами БЛРС:
 - АБТ ЦСIII и ФХ в предшествующие 90 суток; предшествующий контакт с медицинской помощью (обращение, госпитализация, поступление из учреждений длительного ухода); продолжительная настоящая госпитализация (но не более 7 суток); тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз, СД, алкогольная висцеропатия, в/в наркомания, ВИЧ)
- MRSA:
 - высокая распространенность MRSA в отделении, назальное носительство, лечение ФХ и ЦС, предшествующая госпитализация, в/в наркомания, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние сосудистого катетера

Стратификация пациентов в зависимости от наличия факторов риска АБР

- I тип – внебольничные инфекции у пациентов без факторов риска
- II тип – внебольничные инфекции у пациентов с факторами риска: БЛРС
- IIIа тип – «ранняя» нозокомиальная инфекция вне ОРИТ: БЛРС; ±MRSA
- IIIб тип – «поздняя» нозокомиальная инфекция (>7 дней в стационаре или >3 дней в ОРИТ): БЛРС; НФГОб; КП-Р; MRSA
- IV тип – факторы риска инвазивного кандидоза

Рекомендуемые режимы АМТ при внебольничных инфекциях

При отсутствии факторов риска:

- Цефалоспорины без антисинегнойной активности \pm метронидазол или клиндамицин
- Ингибиторзащищенные аминопенициллины
- Антипневмококковые фторхинолоны

При наличии факторов риска БЛРС:

- Карбапенем I группы (эртапенем)
- Тигециклин

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Внебольничная

**Связанная с оказанием
медицинской помощи**

**У лиц с
иммунодефицитом**

Аспирационная

Эпидемиология ВП

- В 2012 г. в РФ зарегистрировано 657 643 случая ВП
- Заболеваемость взрослых – 3,74‰
 - По оценочным данным число случаев ВП около 1,5 млн, заболеваемость – 14-15‰
- Около 20% больных с ВП нуждается в стационарном лечении, из них 10-36% - в ОРИТ
- Летальность больных с тяжелой ВП – 21-58%

Этиопатогенез ВП

Пути инфицирования легких

- Микроаспирация содержимого ротоглотки
- Ингаляция микробного аэрозоля
- Гематогенное распространение из внелегочных очагов
- Прямое распространение из очага инфекции

Возбудители

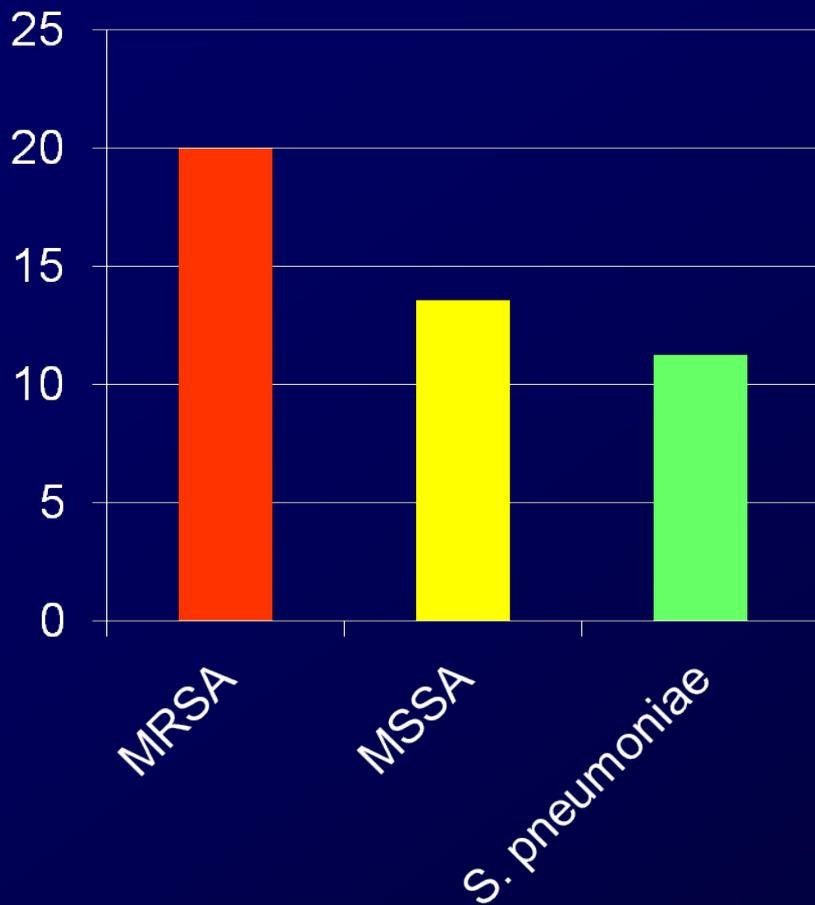
- *Streptococcus pneumoniae* – 30-50%
 - *Chlamydophila pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Legionella pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Pseudomonas aeruginosa* – очень редко
 - Часто: пневмококк + хламидии/микоплазмы
- 8-30%

Возбудители ВП тяжелого течения (ОРИТ): *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, Гр (-) энтеробактерии

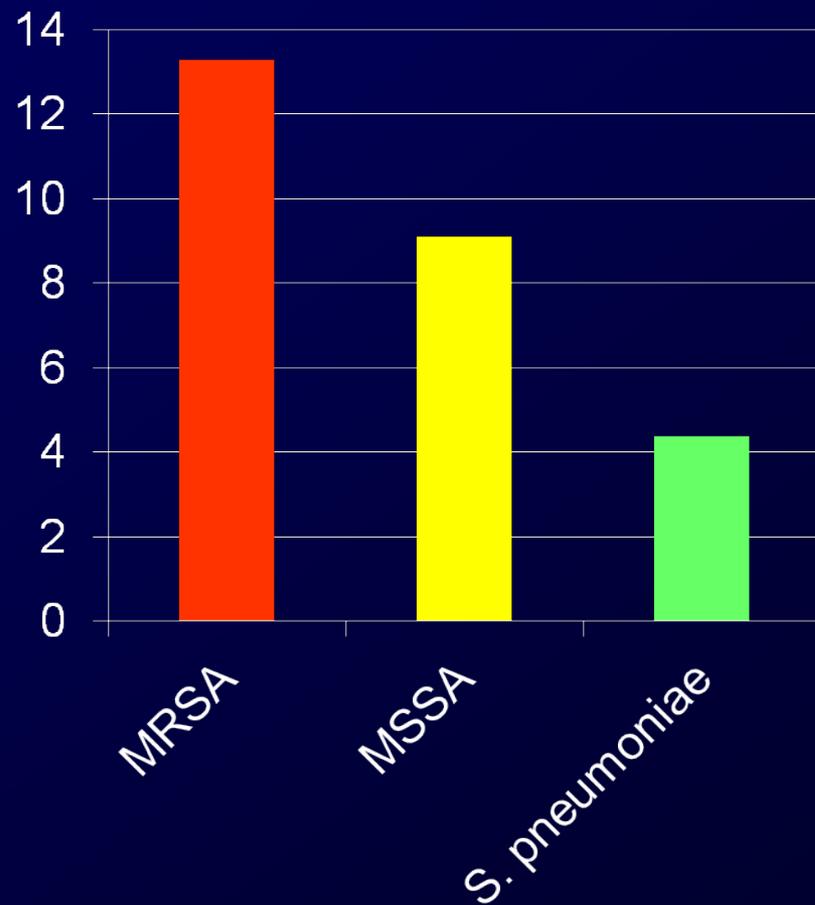
Проблемы ВП, требующие решения

- Пенициллин(макролид)резистентность пневмококков
- MRSA-ВП
- Атипичная пневмония

Тяжесть течения и прогноз ВП в зависимости от этиологии



Септический шок



Госпитальная летальность

S. aureus в этиологии внебольничной ПНЕВМОНИИ

n=528, этиология установлена у 38%

≥ 65 лет

- 16%
- 12% - MRSA
- 4% - MSSA

< 65 лет

- 20%
- 15% - MRSA
- 5% - MSSA

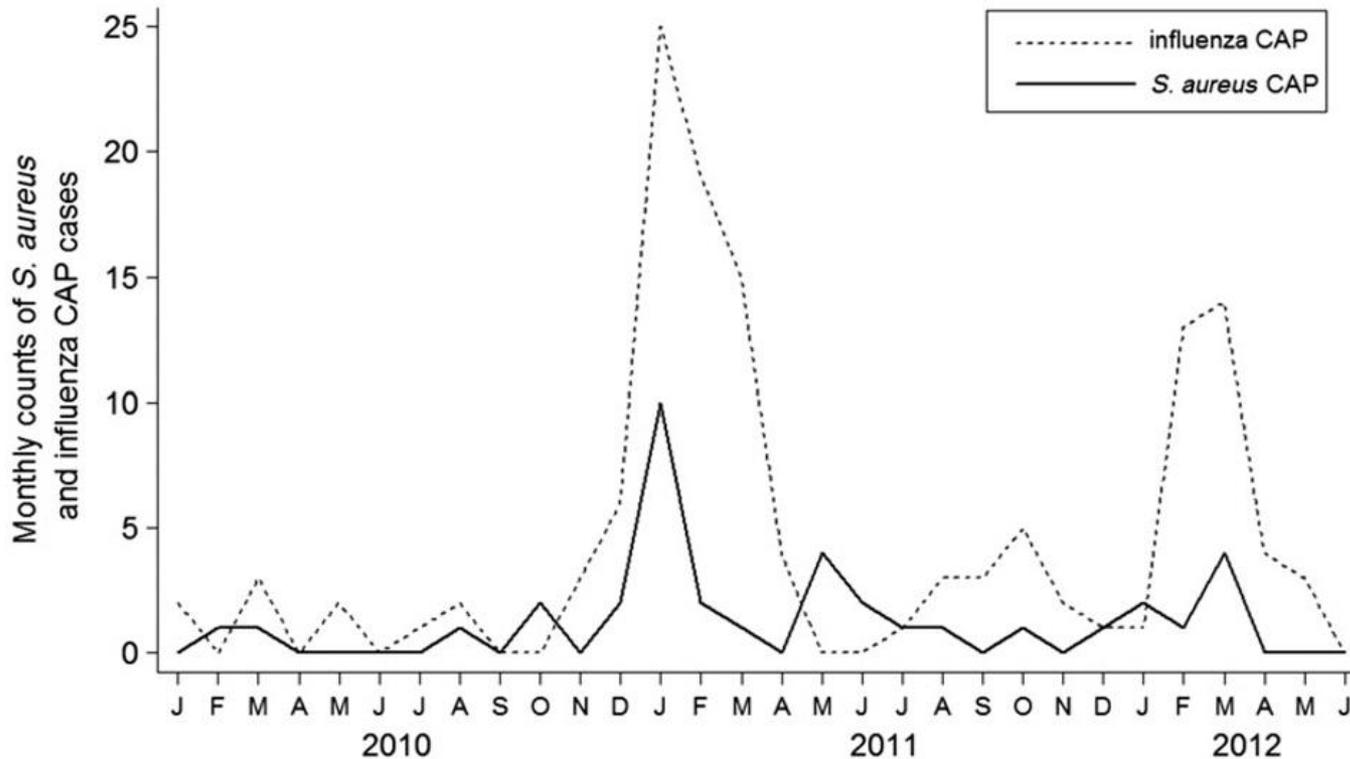
G. Udeani et al. Hosp Prac. 2014; 42: 109-115

Стафилококковая пневмония

- Факторы риска:
 - сахарный диабет
 - прием H2-блокаторов
 - хронический гемодиализ
 - ИКМТ
 - фонový грипп
 - АМТ в амбулаторных условиях

В литературе последних лет отмечено, что клинические и рентгенологические признаки пневмонии стафилококковой и другой этиологии мало различаются

Динамика числа случаев вирусной и стафилококковой ВП



Диагностика внебольничной пневмонии

2 признака из:

- Лихорадка в начале заболевания $> 38^{\circ}\text{C}$
- Кашель с мокротой
- Физикальные признаки (крепитация и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука)
- Лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ или п/я сдвиг $> 10\%$

+ рентгенологическое подтверждение

- Синдром уплотнения легочной ткани
- Рё-графия в двух проекциях показана в начале заболевания и через 14 дней после начала АБТ
- Раньше – при возникновении осложнений или существенном изменении клинической картины

Методы этиологической диагностики у больных с тяжелой ВП

- микроскопия респираторного образца (мокроты или трахеального аспирата), окрашенного по Граму
- бактериологическое исследование респираторного образца
- исследование материала из нижних дыхательных путей для обнаружения атипичных возбудителей методом ПЦР
- исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа
- бактериологическое исследование крови
- серология в динамике для обнаружения атипичных возбудителей
- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии

Рентгенологическая диагностика пневмонии

Рентгенограмма в передне-задней и боковой проекциях

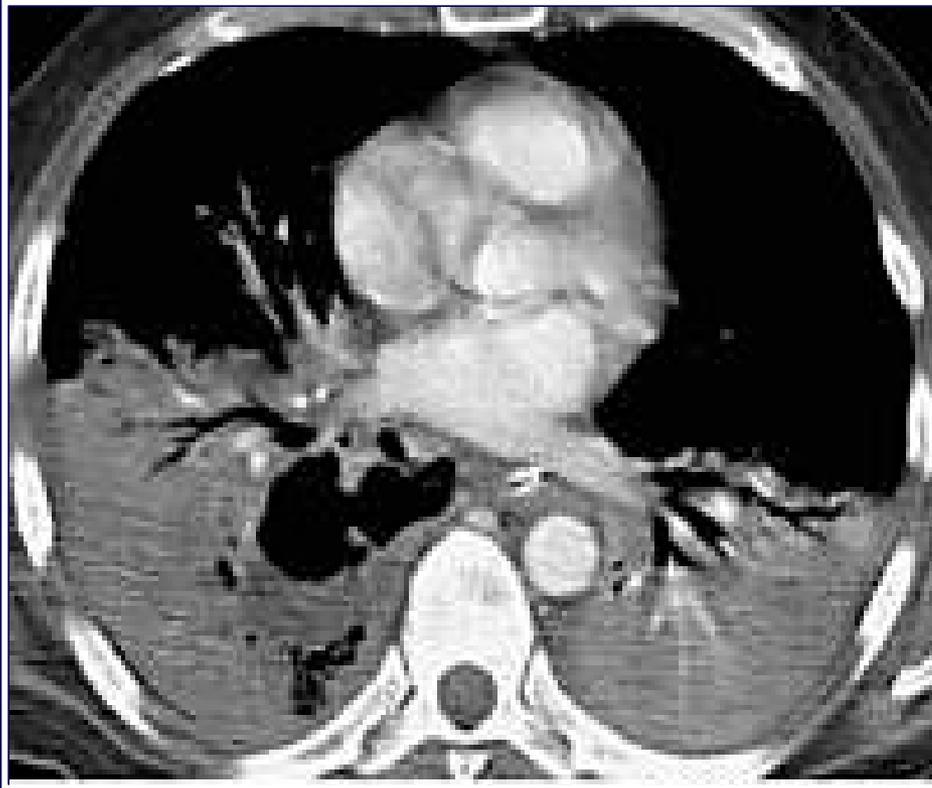
- Синдром долевого уплотнения легких
- Осложнения пневмонии (распад, абсцессы, выпот)
- Чувствительность – 78%
- Специфичность – 80%
- Причины ложноотрицательных результатов:
 - обезвоживание
 - нейтропения
 - пневмоцистная пневмония
 - ранние стадии заболевания

**Один снимок
без инфильтрации
не исключает пневмонию!**



Время “запаздывания” 32-48 часов

Компьютерная томография



Показания к КТ:

1. Отсутствие или косвенный характер изменений на Rö-грамме
2. Нетипичные изменения на Rö-грамме
3. Рецидив пневмонии в той же доле/ сегменте, затяжная пневмония (>1 мес)

- наиболее чувствительный метод оценки состояния легочной паренхимы
- дает возможность количественно оценить объем плеврального выпота
- позволяет дифференцировать восстановление воздушности легочной ткани и появление полостей распада

Выбор места лечения больного с ВП (Шкала CURB-65)

Симптомы и признаки:
С Нарушение сознания
U Азот мочевины > 7
R ЧД ≥ 30 в мин
В Адс < 90 или Адд ≤ 60
65 Возраст ≥ 65 лет

0-1 балл

2 балла

≥ 3 баллов

I группа – 80%
Летальность 1,5%

II группа – 18%
Летальность 9,2%

III группа – 2%
Летальность 22%

**Амбулаторное
лечение**

**Кратковременная
госпитализация
или амбулаторное лечение
под наблюдением**

**Неотложная
госпитализация**

Показания для госпитализации в ОРИТ

1 «большой» критерий:

- Выраженная дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ
- Септический шок

либо

3 «малых» критерия:

- ЧД ≥ 30
- F/O ≤ 250
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушения сознания
- Уремия (азот мочевины ≥ 20 мг/дл)
- Лейкопения
- Тромбоцитопения
- Гипотермия
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Показания для перевода в ОРИТ

- Тахипноэ > 30 в мин
- Систолическое АД < 90 мм рт. ст.
- Двусторонняя или многодолевая инфильтрация
- Быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких
- Септический шок
- Острая почечная недостаточность

Антимикробная терапия тяжелой внебольничной пневмонии (I)

- Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в
 - Цефотаксим в/в + макролид в/в
 - Цефтриаксон в/в + макролид в/в
 - Эртапенем в/в + макролид в/в
 - Цефтаролин в/в + макролид в/в
- или*
- Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Возможна ступенчатая терапия

Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ (2008-2012 гг., 36 городов)

Возбудитель	Число штаммов, n	Доля чувствительных штаммов, %
<i>S. aureus</i>	1000	89,7
MRSA	612	83,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	954	99,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	338	100,0
<i>H. Influenzae</i>	85	98,8
<i>Enterobacteriaceae</i>	401	75,8

Р.С. Козлов и соавт. Клин микробиол и антимикроб химиотер.

2015; 17(3): 217-226²⁷

Микробиологические характеристики цефтаролина

- Бактерицидная активность против распространенных возбудителей внебольничной пневмонии:^{1,2}
 - MDR *S. pneumoniae*, MRSA, VRSA
 - Продуцирующих β -лактамазы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*
 - **Энтеробактерий** (не продуцирующих БЛРС)
- **Высокое сродство к целевым ПСБ у грамположительных бактерий**^{1,2}
 - ПСБ2а у *S. aureus*; ПСБ2х/2а/2b у *S. pneumoniae*
- Низкий потенциал развития резистентности среди распространенных возбудителей *in vitro*^{1,2}

1. Zhanel G et al. Drugs 2009;69:809–831

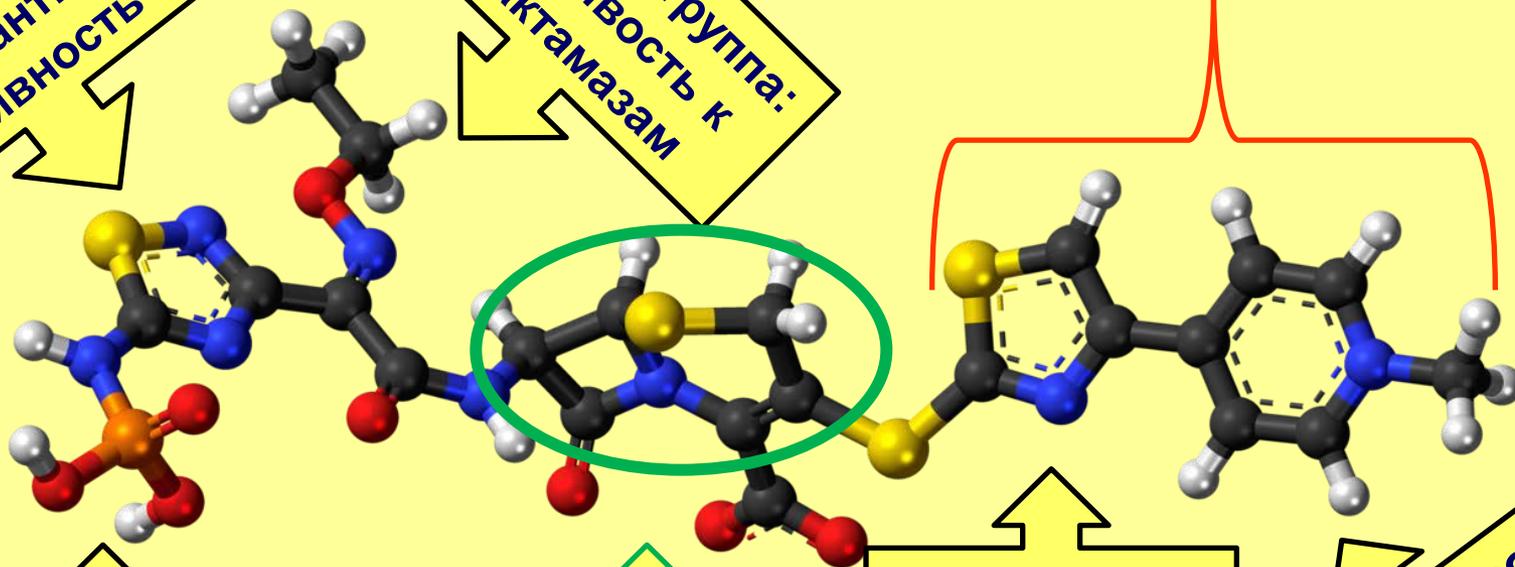
2. Kanafi ZA. Future Microbiol 2011;6:9–18

Цефтаролина фосамил

Анти-MRSA активность

Тиадиазоловое
кольцо: анти-Гр(-)
активность

Оксимная группа:
устойчивость к
 β -лактамазам



Фосфоновая
группа:
повышенная
растворимость

β -лактаманная
основа

Тиазольное
кольцо

Пиридиновое
кольцо

Режим введения цефтаролина

- Рекомендуемая доза для лечения внебольничной пневмонии для пациентов в возрасте ≥ 18 лет составляет 600 мг каждые 12 часов (в/в инфузия в течение 60 минут)
 - при почечной недостаточности в некоторых случаях рекомендуется снижение дозы до 400 мг
 - при печеночной недостаточности дозу не изменяют
- Рекомендуемая длительность лечения при внебольничной пневмонии – 5-7 дней

Устойчивость пневмококков к АМП в РФ в 2008-2012 гг. по данным исследования ЦЕРБЕРУС, %

	ВСЕГО	2008 г.	2012 г.
Пенициллин	3,8	0,6	8,8
Амоксициллин	2,3		
Цефтриаксон	2,8	1,2	8,3
Цефтаролин	0,1/1,8 (коррекция по EUCAST 2016)		
Эритромицин	15,4		
Левифлоксацин	0		

Международные многоцентровые двойные слепые РКИ FOCUS 1 и 2

- Больные ≥ 18 л, с ВП III-IV (PORT), требующие госпитализации
- Цефтаролин 600 мг каждые 12 час (n=614)

vs

- Цефтриаксон 1 г каждые 24 час (n=614)
 - Продолжительность лечения 5-7 дней
 - Дизайн non-inferiority

Клиническая эффективность цефтаролина и цефтриаксона

	Цефтаролин	Цефтриаксон
Все больные	479/580 82,6%	439/579 76,6%
Больные с пневмококковой пневмонией	59/69 85,5%	48/70 68,6% p=0,009
Все больные на 4-й день	107/154 69,5%	92/155 59,4%
Все больные с пневмококковой пневмонией на 4-й день	54/74 73%	42/75 56% p=0,03

File TM Jr, Low DE, Eckburg PB et al. J Antimicrob Chemother 2011;
66 Suppl 3: iii 19-32

Low DE, File TM Jr, Eckburg PB et al. J Antimicrob Chemother 2011;
66 Suppl 3: iii 33-44

Цефтаролин в лечении госпитализированных пациентов с ВП (CAPTURE)

- Клиническая эффективность:
 - в отделении общего профиля – 87%
 - в ОРИТ – 72%
- При назначении цефтаролина в качестве препарата второй линии:
 - в отделении общего профиля – 86%
 - в ОРИТ – 84%

Мета-анализ 3 РКИ «цефтаролин vs цефтриаксон» при ВП

	Цефтаролин	Цефтриаксон
Все больные	184/211 87,2%	166/2099 79,4%
Больные со стафилококковой пневмонией	22/29 75,9%	17/31 54,8%
Больные с пневмококковой пневмонией	73/85 85,9%	54/74 73,0%

J Antimicrob Chemother. 2016; 71: 862-870

Ю.А. Белькова, С.А. Рачина, Р.С. Козлов Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества. Клини Микробиол Антимикроб Химиотер. 2015; 17(1): 33-51

- Вывод. В лечении взрослых госпитализированных пациентов с пневмококковой внебольничной пневмонией использование в качестве стартовой терапии цефтаролина фосамила в дозе 600 мг каждые 24 ч является более целесообразным с позиции общества в сравнении с цефтриаксоном в дозе 1 г / 2 г каждые 24 ч в связи с меньшими суммарными затратами при превосходящей клинической эффективности.

Антимикробная терапия тяжелой внебольничной пневмонии (II)

- При наличии факторов риска *P. aeruginosa* (бронхоэктазы, ГКС, АБТ более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) – цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), ципрофлоксацин ± АГ
- При подозрении на аспирацию – амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем).

Продолжительность антимикробной терапии тяжелой ВП

- При неуточненной этиологии – 10 дней
- При наличии эмпиемы, абсцессов, внелегочных очагов инфекции, инфицировании *S. aureus*, *Legionella* spp., НФГОб – 14-21 день

Наиболее распространенные ошибки АМТ тяжелой ВП

- Бета-лактамы в качестве монотерапии
- Имипенем и меропенем на старте
- Цефтазидим и цефоперазон на старте
- Терапия ампициллином, ампиоксом, цефазолином, гентамицином
- Отказ от ступенчатой терапии
- Внутримышечное введение АМП
- Позднее (> чем через 4 часа от момента поступления) начало АМТ



ГБУЗ "ГКБ №31 ДЗМ"

г. Москва, ул. Лобачевского, дом 42 тел.: 8(499)432-99-00

Медицинская карта
стационарного больного
№ 16531

ВЫПИСНОЙ ЭПИКРИЗ

при любом обращении за медицинской помощью иметь при себе

Приложение № 2 к приказу
Департамента здравоохранения
г. Москвы от 28.06.1996 г. № 405

– Больная **Кр [REDACTED] вна, 86 лет** находилась на стационарном лечении в ГКБ №31 с 23.05.17 г. по 2.06.17 г.
Отделение: Терапевтическое отделение

Диагноз при поступлении: Пневмония

Диагноз клинический: ХОБЛ: Хронический обструктивный бронхит, обострение, средне-тяжелое течение

осложнения: ДН II. Интоксикационный синдром.

сопутствующий Хроническая ишемия головного мозга на фоне церебрального атеросклероза. Состояние после ОНМК от 2014г Умеренные когнитивные нарушения. Астено - депрессивный синдром. Дорсопатия. Распространённый остеохондроз позвоночника. Хроническая нейросенсорная тугоухость. ИБС: Стенокардия напряжения 3 ФК. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты и сосудов сердца. Гипертоническая болезнь 3 степени 3 стадии высокого риска. НК 2А 2 ФК по НУНА.ТЭЛА мелких ветвей от марта 2017г. МКБ. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Киста правой почки.

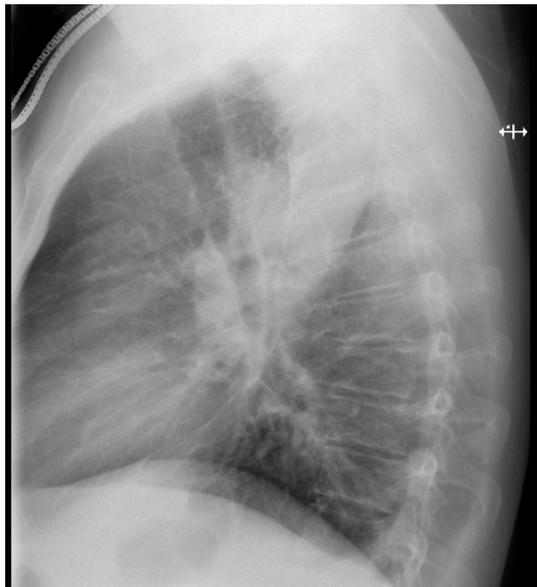
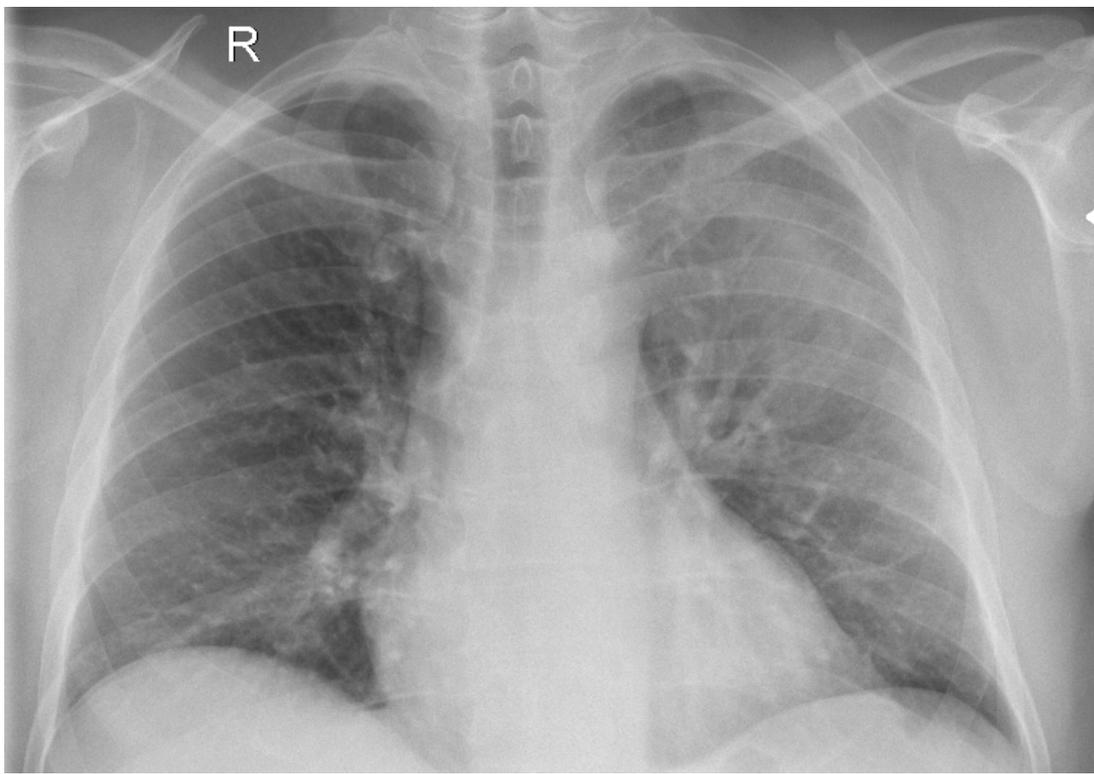
Лечение: цефазолин в/в струйно, метрогил в/в капельно, бромгексин, бронходилатационная терапия в/в капельно, бисопролол, эналаприл, аспирин, верошпирон, оmez, лазикс в/в, прадакса, кальций глюконат в/в

Больной Ф.А.В., 58 лет

- Поступил 13.11.10 с жалобами на слабость, повышение t до 40°C , ознобы, боли во всем теле, гиперемию кожи вокруг операционной раны в правой подвздошной области, жидкий стул (кал зеленоватый)
- Сопутствующая патология: ИБС, ГБ, хронический бронхит
- Anamnesis morbi: в июне посещал Болгарию, где имели место эпизоды переохлаждения. Тогда же появилась слабость, головная боль, боли во всем теле, гипертермия, сухой кашель. В ближайшем окружении были случаи подобного заболевания. Лечение: цефазолин, реопирин, кеторол, баралгин с умеренным эффектом.
- 08.11.10 перенес аппендэктомию по поводу флегмонозного аппендицита
- Отмечена аллергическая реакция в виде уртикарной сыпи, по поводу чего получал гемодез, супрастин, дексаметазон, АКК, CaCl_2 , тиосульфат, активированный уголь

Status praesens

- Т 39,5° С
- Кожа сухая, горячая
- ЧД 28-30 в мин
- Sat 91% (FiO₂ 0,21)
- Кашель со скудной желтоватой мокротой
- Дыхание жесткое, влажные хрипы над левым легким, шум трения плевры
- АД 140/80, ЧСС 110
- Кишечные шумы бурные. Печень +4 см
- Нв 131, Лейк 0,7, белок 52, б-н 64/34, ЛДГ 575, ГГТ 78
- Токсин А *Cl. difficile* в кале
- Из ТБА выделен *A. baumannii* в высоком титре (пан-S)

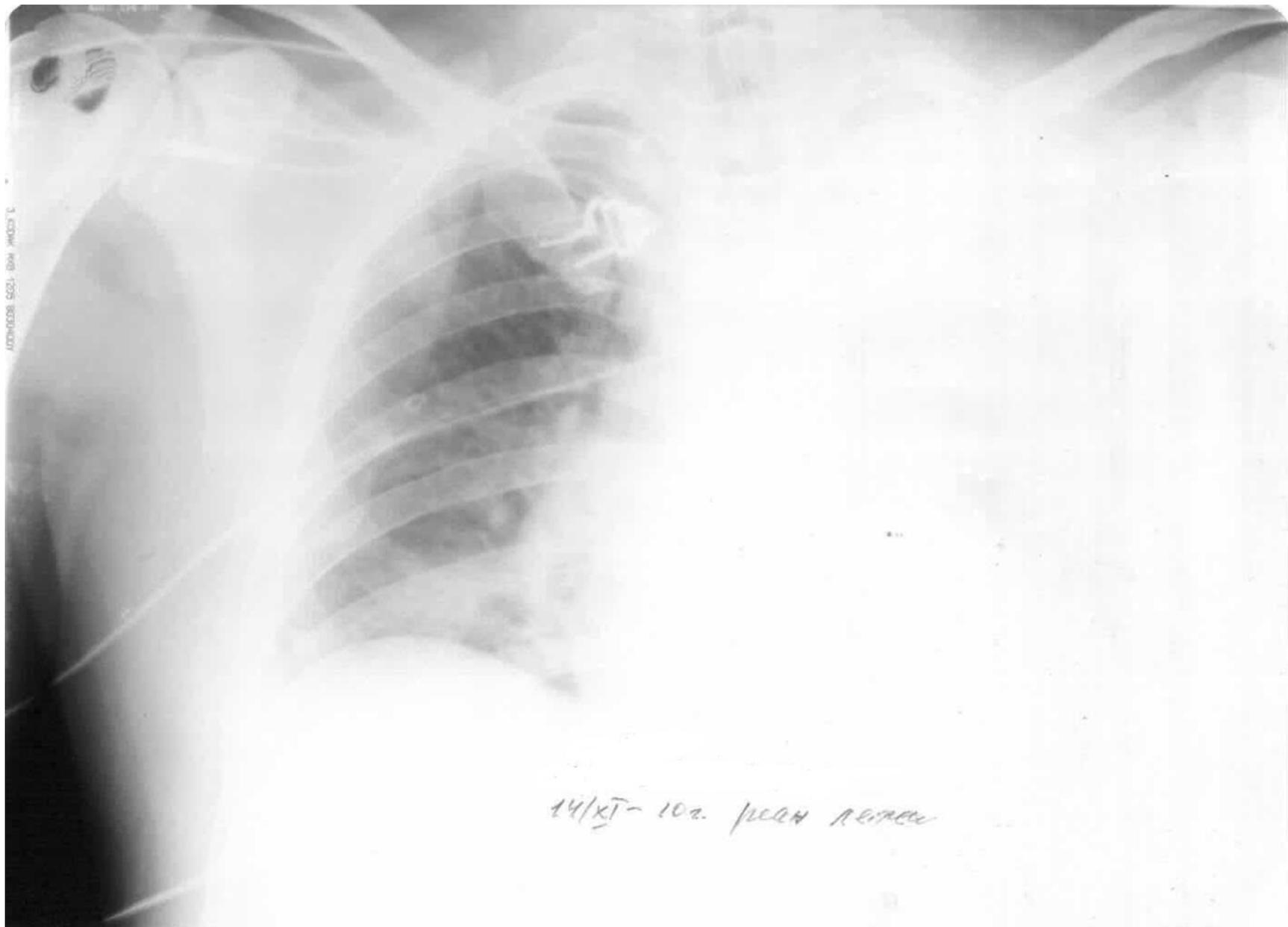


«Рабочие» диагнозы:

- Внебольничная (?) вирусно-бактериальная или легионеллезная пневмония
- Лекарственный агранулоцитоз
- Клостридиальная диарея
- АМТ:
 - Дорипенем + линезолид + левофлоксацин в/в
 - Метронидазол per os
- НИВЛ, затем интубация
- 14.11.10 переведен в ГНЦ МЗ РФ

При поступлении в ГНЦ МЗ РФ

- Прокальцитонин >10 нг/мл
- ИВЛ с фракцией кислорода до 85%
- PaO_2/FiO_2 139
- Легочный комплайнс - 49 мл/см водн. ст.
- Внесосудистая вода легких - 14 мл/кг (норма – 7 мл/кг)
- Альвеолоартериальная разница по кислороду - 519 мм рт.ст. (норма до 15 мм рт. ст.)
- ЛДГ 2006 ед/л,
- Сывороточная концентрация С-реактивного белка 374 мг/л (норма < 6 мг/л)
- Гипербилирубинемия 72 мкмоль/л
- Скорость клубочковой фильтрации 50 мл/мин



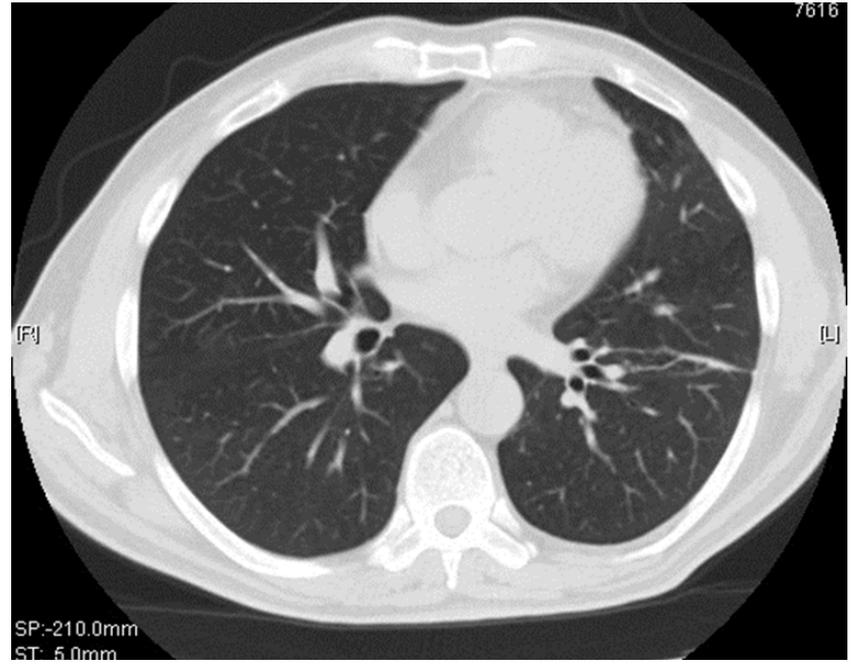
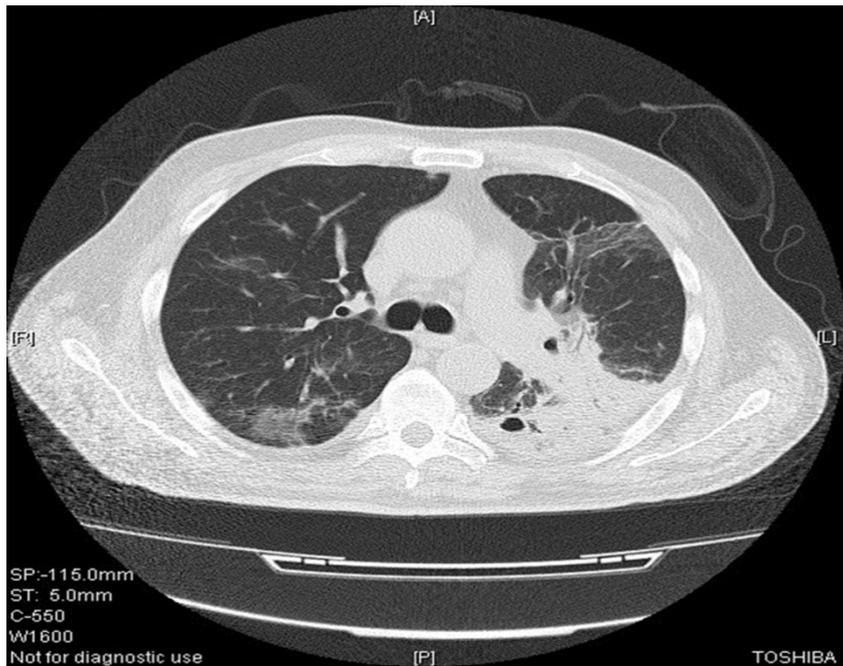
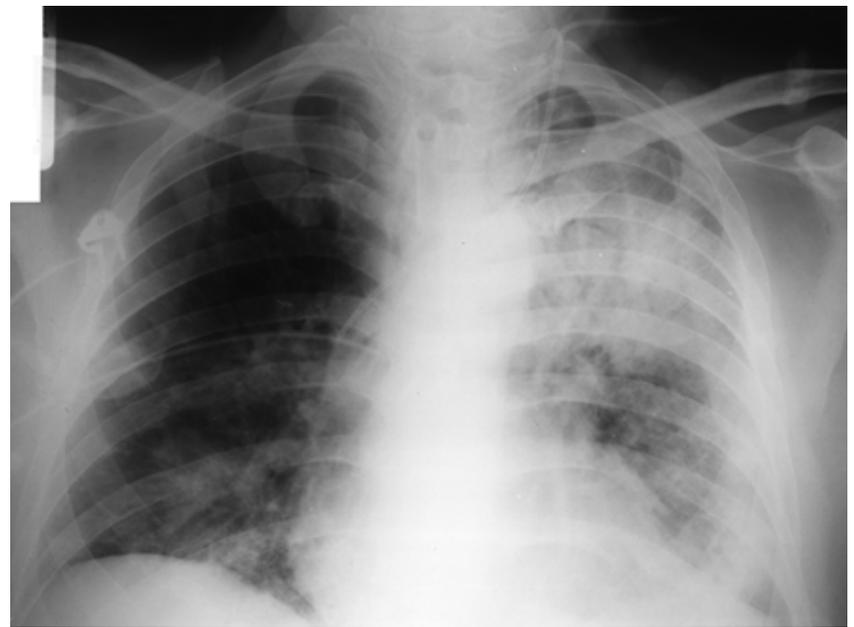
Информация любезно предоставлена проф. Г.М. Галстяном

Больной Ф.А.В., 58 л.

Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков, С.А. Катрыш и соавт. Случай легионеллезной пневмонии, подтвержденной выделением культуры *Legionella pneumophila* серогруппы 1 из бронхоальвеолярного лаважа, леченной левофлоксацином и тигециклином.

- Первый в России случай выделения культуры *L. pneumophila* из БАЛЖ
- Через неделю наряду с *L. pneumophila* из БАЛЖ выделен *A. baumannii* КП-Р
- Курс обогащенного иммуноглобулина, 1000 мл.
- В легком обнаружены две воздушные полости.
- На фоне лечения размеры полостей уменьшились, инфильтрация и ДН регрессировали

Терапевтический архив 2011; 7: 61-65



7616

Информация любезно предоставлена проф. Г.М. Галстяном



16 апреля 2017 г.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Guideline

JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy – The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG



Keiichi Mikasa ^{a,*}, Nobuki Aoki ^b, Yosuke Aoki ^c, Shuichi Abe ^d, Satoshi Iwata ^e, Kazunobu Ouchi ^f, Kei Kasahara ^a, Junichi Kadota ^g, Naoki Kishida ^h, Osamu Kobayashi ⁱ, Hiroshi Sakata ^j, Masahumi Seki ^k, Hiroki Tsukada ^l, Yutaka Tokue ^m, Fukumi Nakamura-Uchiyama ⁿ, Futoshi Higa ^o, Koichi Maeda ^a, Katsunori Yanagihara ^p, Koichiro Yoshida ^q

У тяжелых больных, требующих лечения в ОРИТ, в первую очередь следует иметь в виду *S. pneumoniae* и с самого начала лечения применять макролиды или новые фторхинолоны в комбинации с бета-лактамами широкого спектра в основном для «перекрытия» атипичных бактерий (в особенности, если *L. pneumophila* не «перекрыта», ситуация может стать фатальной).

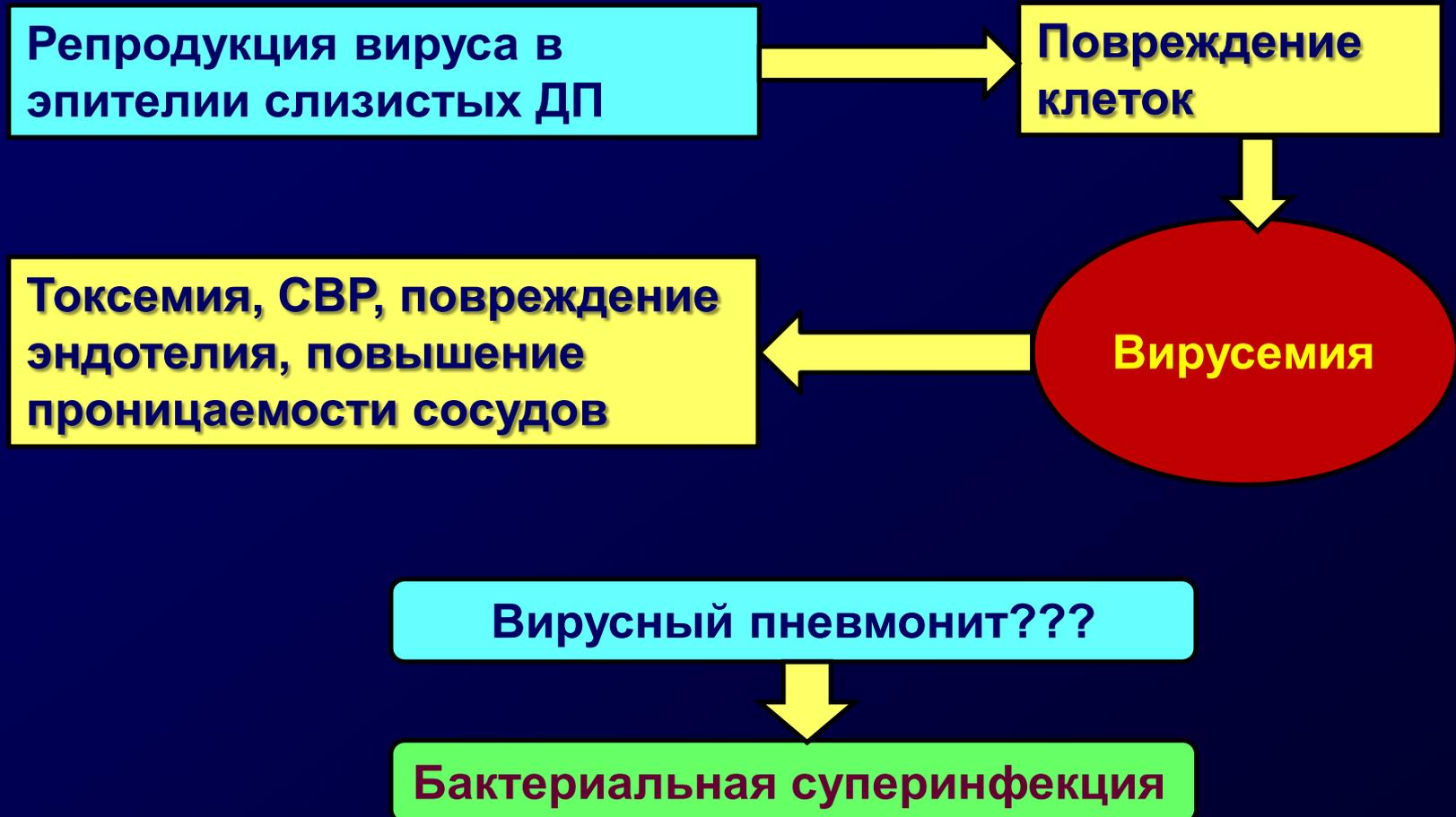
Вирусные пневмонии (J12)

- **Этиология:**
 - Вирус гриппа А и В. А/Н1N1
 - Вирус парагриппа 1,2,3 и 4 серотипов
 - Аденовирусы
 - Респираторно-синцитиальный вирус
 - ЦМВ
- **Сезонность:** преимущественно в осенне-зимний период

Факторы риска тяжелого течения гриппа А

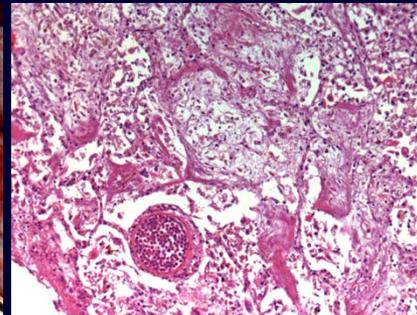
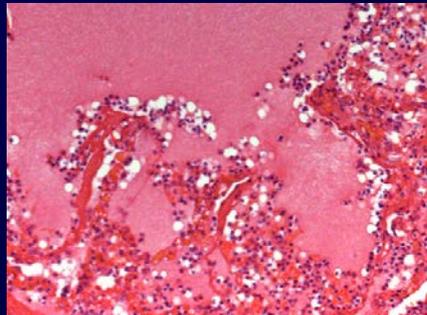
Фактор	OR	95%CI	p
ХОБЛ	4,275	2,537-7,989	0,001
Алкоголизм	3,256	0,984-11,466	0,041
Беременность	6,3	2,4-17,4	0,0001

Патогенез поражения легких при гриппе



Динамика поражения легких при гриппе

Стадия	I Первичная вирусная пневмония	II Вирусно- бактериальная пневмония	III Нозокомиальная пневмония
Срок	С 1-х дней заболевания	Конец 1-й – начало 2-й недели	Чаще к концу 2-й недели
Возбудители	Только H1N1 Нет признаков бактериальной инфекции	H1N1 + внебольничные и внутрибольничные возбудители	«Проблемные» возбудители MRSA!
ПЦР	+	+	+/-
ОдН	+	+	+

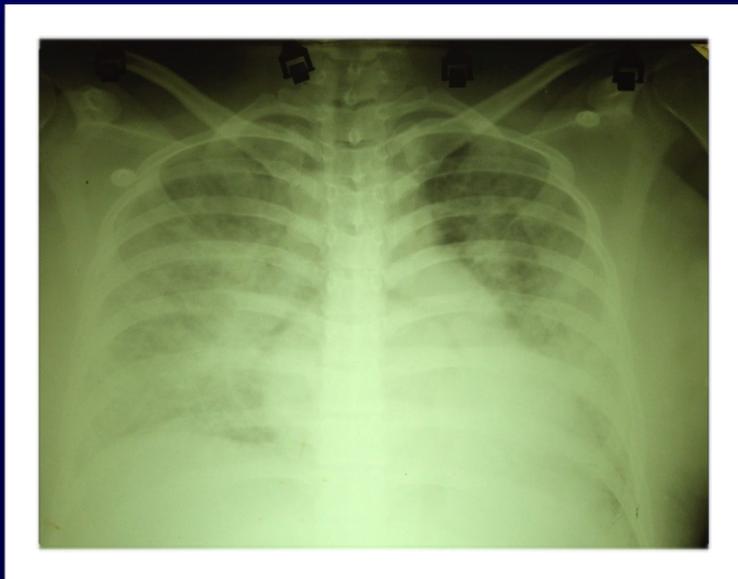


Особенности клинического течения гриппа А/Н1/Н1

- Высокий риск формирования ОРДС с дыхательной недостаточностью, рефрактерной к традиционным методам респираторной терапии
- Сочетание ОПЛ с шоком, ОПН и тромбоцитопенией
- Лейкопения с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево

Рентгенологические признаки пневмонии при гриппе

Распространенная
билатеральная
инфильтрация



Усиление легочного
рисунка с сохраненной
визуализацией сосудов
и бронхов



Противовирусная терапия при тяжелом гриппе

- Осельтамивир 300 мг
сут
- Занамивир ингаляционно 20 мг/сут

Антимикробная терапия при гриппе

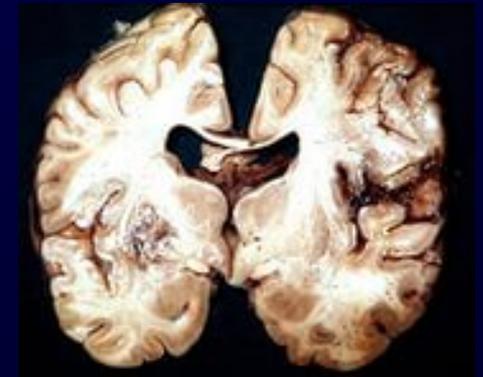
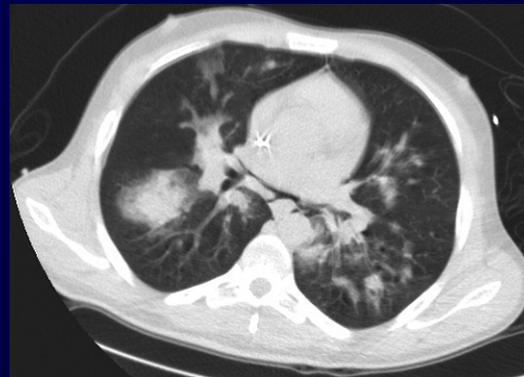
Неосложненный грипп у исходно здоровых лиц	АМТ не показана
Грипп у пациентов с заболеваниями легких, беременных	Амокси/клав Макролиды
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в т.о. < 5 дней	Амокс/клав или Цефалоспорин + макролид
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в т.о. ≥ 5 дней	Респираторный ФХ При резистентности к терапии, деструкции – линезолид или ванкомицин
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в ОРИТ < 5 дней	Респираторный ФХ При резистентности к терапии, деструкции – линезолид или ванкомицин
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в ОРИТ ≥ 5 дней	КП с антисинегнойной активностью + линезолид или ванкомицин



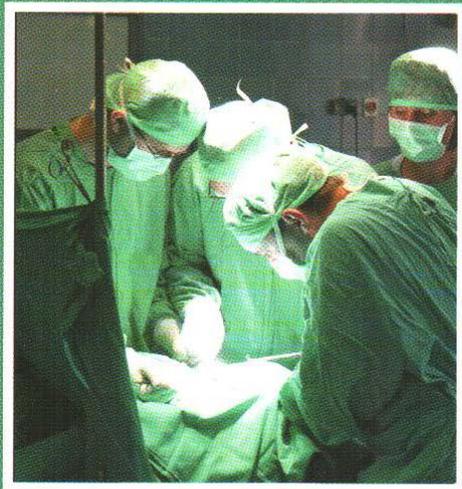
Пневмония при аспергиллезе

летальность > 80%

- Путь инфицирования – ингаляционный
- Очаги: легкие (80-98%), ППН (2-10%)
- Гематогенная диссеминация (головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, щитовидная железа, печень, почки)
- Лечение: **вориконазол**, эхинокандины, ЛипАмфВ
- В ряде случаев показана лобэктомия или резекция легкого



Российское общество хирургов
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
Федерация анестезиологов-реаниматологов
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии



АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва • 2011

- Ответственные редакторы
В.С. Савельев,
Б.Р. Гельфанд
- Ответственные секретари
П.В. Подачин,
Д.Н. Проценко

Российское общество хирургов

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ



НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



20 лет
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

*Светлой памяти нашего Учителя,
академика Виктора Сергеевича Савельева,
посвящают авторы этот труд*



24 февраля 1928 года,
село Пахотный Угол Тамбовской губернии

25 декабря 2013 года,
Москва

Москва, 2016 г.

Под редакцией
акад. РАН
И.И.
Затевахина,
акад. РАН
А.И. Кириенко,
акад. РАН
В.А.
Кубышкина.

Подготовлено под
эгидой
Российского
общества
хирургов и
Ассоциации
медицинских
обществ по
качеству

Интраабдоминальные инфекции

Неосложненные

- Нет распространенного перитонита и выраженной СВР
- Показана антибиотикопрофилактика:
 - начало – за 30 мин до разреза
 - Ц I-II+метр, защищенные аминопенициллины (толстая кишка: Ц III или ФХ + метр)
 - продолжительность – max 24 часа

Осложненные

- С распространением инфекции за пределы зоны возникновения (неотграниченный перитонит, абсцессы)
- Выражена СВР, возможна ПОН
- Показана антимикробная терапия

Задачи АБТ в абдоминальной хирургии

- Обеспечение “дожития” больного до момента, когда хирургическая санация очага окажет переломное действие в динамике интраабдоминальной инфекции
- Предотвращение генерализации инфекции, развития различных послеоперационных осложнений и фатальной полиорганной недостаточности

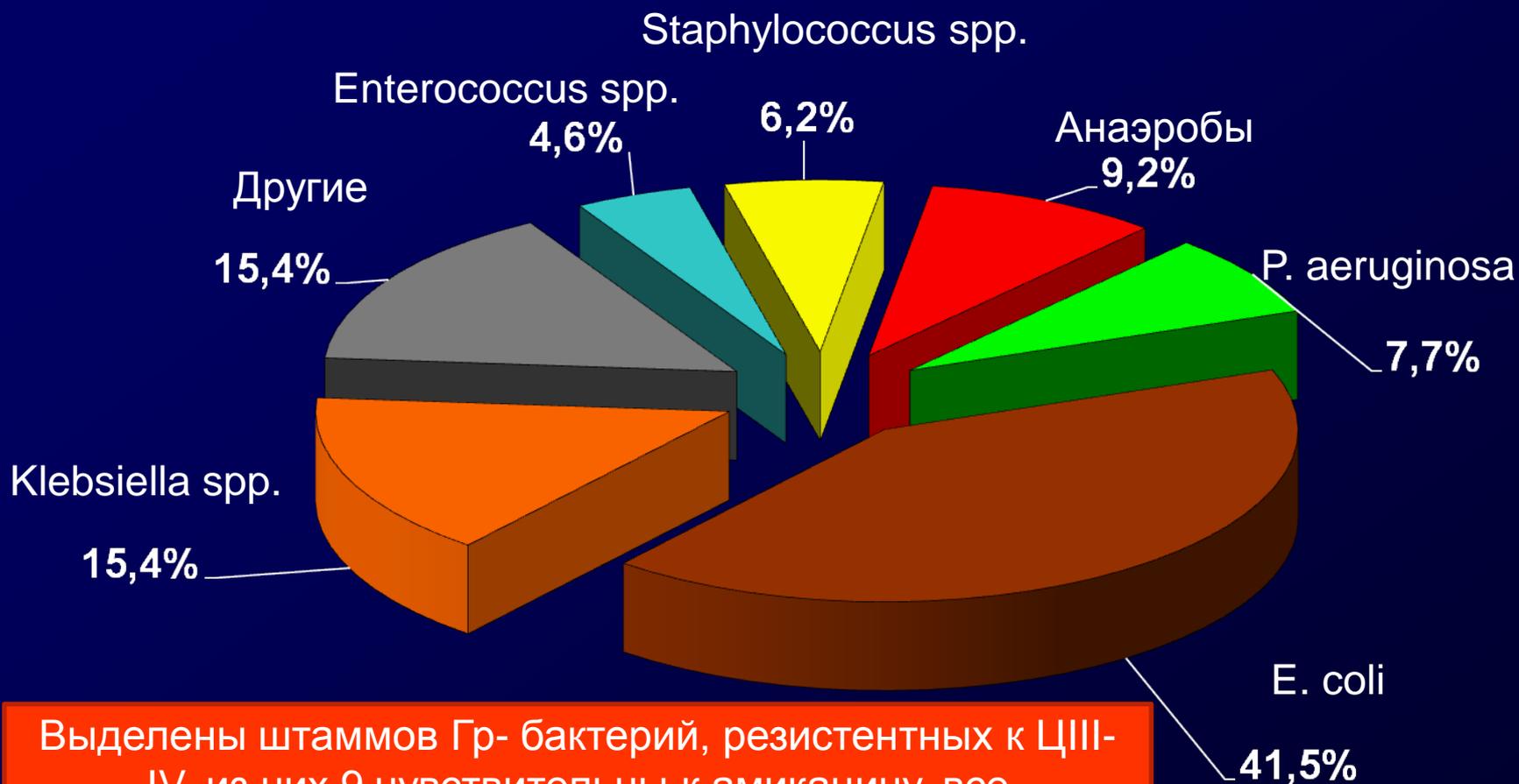
Задачи АБТ в абдоминальной хирургии

- Предотвращение реинфицирования, т.е. профилактика рекуррентной внутрибрюшной инфекции
- Лечение экстраабдоминальных госпитальных инфекций

Влияние адекватности АМТ на результаты лечения больных с перитонитом (n=480)

Показатель	Адекватный режим эмпирической терапии n=372	Адекватная смена режима n=41	Неадекватная смена режима n=67
Продолжительность лечения, сутки	10,9	14,8	19,0
Раневая инфекция, %	13,2	14,6	16,4
Формирование абдоминальных абсцессов, %	7,5	19,5	23,9
Повторные операции, %	12,1	22,0	31,1
Летальность, %	5,4	7,3	13,5

Микробиологическая структура внебольничных интраабдоминальных инфекций (n=65), 2014 г.



Выделены штаммы Гр- бактерий, резистентных к ЦIII-IV, из них 9 чувствительны к амикацину, все чувствительны к карбапенемам.

Проблема – энтеробактерии, продуцирующие БЛРС

Оптимальные схемы АМТ внебольничных абдоминальных инфекций

Ведущие возбудители: *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, анаэробы

- Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности (цефотаксим, цефтриаксон) + метронидазол
- Фторхинолоны + метронидазол
- Ингибиторзащищенные пенициллины



Больной Т. М. Х., 16 лет
Диагноз: Гангренозный аппендицит,
местный перитонит

Результат микробиологического
исследования
перитонеального выпота

Escherichia coli

Ampicillin	R
Amikacin	S
Amox/CA	R
Cefepime	S
Cefotaxime	R
Cefoxitin	S
Ceftazidime	S
Cefuroxime	R
Ciprofloxacin	R
Gentamicin	S
Meropenem	S
Piperacillin/tazobac	S

Больница Свт. Алексия, 2068

Режимы АМТ внебольничных абдоминальных инфекций при наличии факторов риска БЛРС

- Карбапенемы, включая эртапенем
- Тигециклин
- Пиперациллин/тазобактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Цефтриаксон/сульбактам



W J G

World Journal of
Gastroenterology

Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD. Antimicrobial management of intra-abdominal infections: literatures guidelines. WJG 2012; 18(9): 865-871

Sartelli *et al.* *World Journal of Emergency Surgery* 2013, 8:3
<http://www.wjes.org/content/8/1/3>



WORLD JOURNAL OF
EMERGENCY SURGERY

REVIEW

Open Access

2013 WSES guidelines for management of
intra-abdominal infections

Выбор режима АМТ при внебольничных ИАИ

Факторы риска БЛРС Пациент	Нет	Есть
Стабилен	Защищенные аминопептидазы или...	...нем или Тигециклин
Нестабилен	...рациллин/ ...азобактам	«Большие» карбапенемы +/- Флуконазол

В чем главное отличие от российских рекомендаций и практики?

Тигециклин (глицилциклин)

- Связывается с 30S-субъединицей рибосом и нарушает синтез белка. Преодолевает активный эффлюкс и устойчивость рибосомальных белков, которые инактивируют старые тетрациклины
- Активен в отношении Гр+, включая MRSA и VRE. Действует на *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter freundii*, включая штаммы-продуценты БЛРС и КП-резистентные, *Acinetobacter* spp., *Legionella pneumophila*

Hoban DJ et al. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004-2013 *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2015; 14: 27

- Показания: осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, внебольничная пневмония (у взрослых). 70

Чувствительность Гр(-) микроорганизмов к тигециклину и другим АМП (%)

АМП \ М/о	Энтеробактерии n=13 224	<i>P. aeruginosa</i> n=3537	<i>Acinetobacter</i> spp. n=1254
Тигециклин	95,3	-----	МПК50 1, МПК90 2
Цефоперазон/сульб	91,4*	74,5*	40,1*
Пиперациллин/тазо	81,5	71,4	18,1*
Цефтазидм	75,4	74,8	19,2*
Цефтриаксон	73,2	-----	-----
Меропенем	97,3	73,4	26,3
Левифлоксацин	75,1	62,5	20,0
Амикацин	95,7	86,7	29,0
Колистин	80,3	99,1	94,0

Критерии интерпретации EUCAST 2016; *CLSI 2016

Тигециклин/*S. maltophilia* МПК50 0,5; МПК90 2

M.A. Pfaller et al. Antimicrobial activity of tigecycline and cefoperasone/sulbactam tested against 18 386 Gram-negative organisms from Europe and Asia-Pacific region (2013-2014). Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 2017; 88: 177-183

Результаты лечения больных с оИАИ

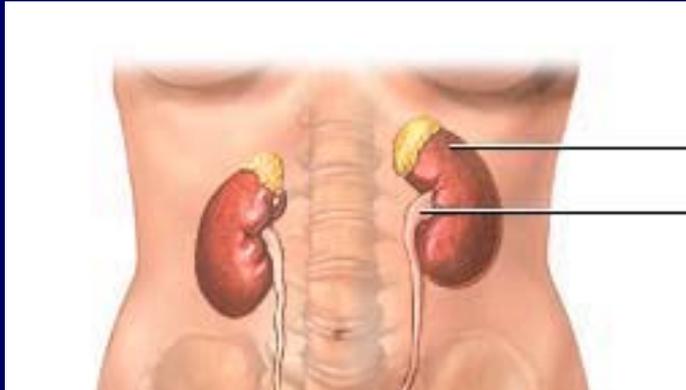
- Частота достижения успеха терапии:
 - у получавших тигециклин – 70,3%
 - у получавших препараты сравнения – 71,2%
- Вывод: ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с оИАИ, получавших тигециклин и препараты сравнения, включая карбапенемы, существенно не различались.

J. Solomkin et al. Evaluation of Tigecycline Efficacy and Post-Discharge Outcomes in a Clinical Practice Population with Complicated Intra-Abdominal Infection: A Propensity Score-Matched Analysis. Surgical Infections 2016; 17(4): 402-411

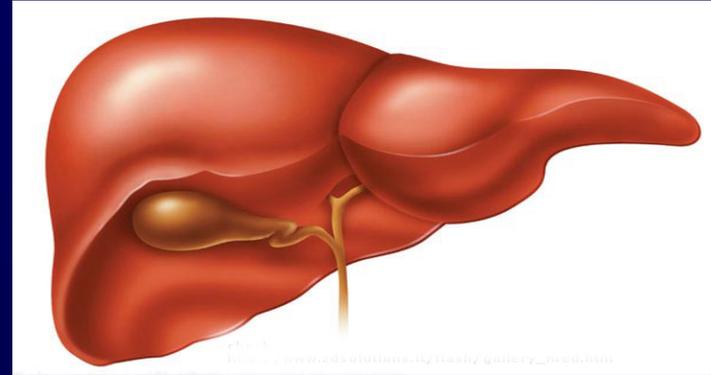
Схема введения тигециклина

- Препарат вводят внутривенно капельно
- 1-я доза – 100 мг
- Последующие дозы – по 50 мг через 12 часов
- Продолжительность инфузии каждой дозы – 30-60 мин
- У детей в возрасте 8-11 лет: 1,2 мг/кг каждые 12 часов
- В возрасте 12-17 лет: 50 мг каждые 12 часов

Дозирование тигециклина у больных с патологией эфферентных органов



- При почечной недостаточности, в т.ч. у больных на гемодиализе, коррекция дозы не требуется



- При печеночной недостаточности классов А и В по Чайлд-Пью коррекция дозы не требуется
- При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) дозу снижают на 50%: начальная доза 100 мг, затем по 25 мг каждые 12 час

Возможные ограничения ТИГЕЦИКЛИНА

- Бактериостатическое действие
- Низкая концентрация в плазме – применение при bacteriemia?
- Природно устойчивы: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia*, *M. morganii*
- Меньшая эффективность эмпирической монотерапии по сравнению с имипенемом/циластатином у больных с НП по данным РКИ: 31% vs 82%

Freire A.T., Melnyk V., Kim M.J. et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140-51

- Релевантные клинические исследования «тигециклин против *A. baumannii*» отсутствуют, поэтому нет критериев EUCAST
- Инструкция: «Не применяется при СДС, госпитальной пневмонии или пневмонии, связанной с ИВЛ. Тигацил® должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии»



*«Демократия –
плохая форма
правления, однако
ничего лучшего
человечество не
придумало»*

У. Черчилль

Условия эффективного лечения интраабдоминальных инфекций

- Ранняя санация первичного очага (когда показано)
- Раннее начало антимикробной терапии (оптимально - в течение первого часа)
- Адекватная дозировка антимикробных препаратов
- Учет факторов риска инфицирования ПРВ
- Отказ от АМП, которые применяли в течение последних 3-х месяцев
- Учет данных локального микробиологического мониторинга

Sartelli M. et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World Journal of Emergency Surgery 2016; 11: 33

Инфекции кожи и мягких тканей

Классификация

- Первичные неосложненные (фурункул, карбункул, гнойный гидраденит, абсцесс, рожа, целлюлит, флегмона)
- Первичные осложненные (некротический целлюлит, некротический фасциит, пиомиозит, мионекроз)
- Вторичные (укусы, ИОХВ, гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы, пролежни, трофические язвы венозной этиологии, инфекции ожоговых ран)

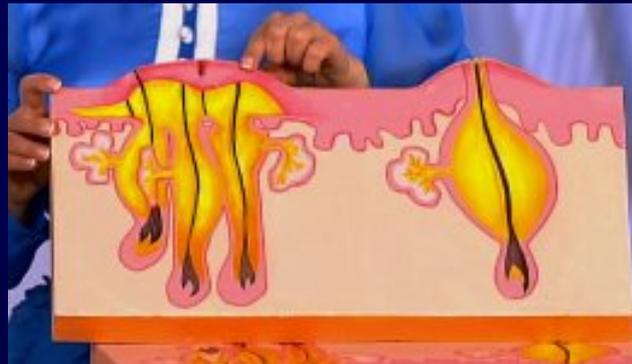
Первичные неосложненные ИКМТ

S. aureus

Пероральные препараты	Парентеральные препараты
ЦІ-II: цефалексин, цефуроксим аксетил Амокс/клав Клиндамицин Левифлоксацин Моксифлоксацин Линезолид	Оксациллин Цефазолин Амокс/клав Клиндамицин Левифлоксацин Моксифлоксацин Факторы риска MRSA – цефтаролин

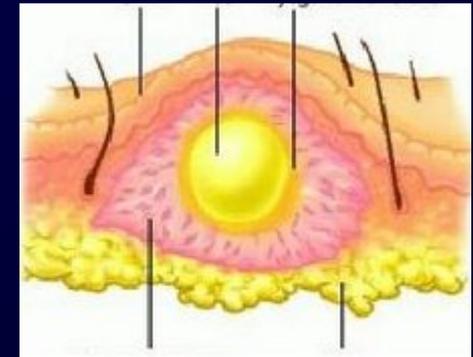


Гнойный гидраденит



Карбункул

Фурункул



Абсцесс

Первичные неосложненные ИКМТ

S. aureus, *Streptococcus* spp, анаэробы, реже –
энтеробактерии, *P. aeruginosa*

Средства 1-го ряда	Альтернатива
Защищенные аминопенициллины Цефалексин Цефуроксим	Клиндамицин, «Новые» ФХ Пиперациллин/тазобактам Цефдиторен, Цефтаролин Эртапенем



Флегмона

При выделении MRSA

Линезолид
Даптомицин
Цефтаролин
Ванкомицин
Тигециклин
Тедизолид



Целлюлит

Первичные осложненные ИКМТ

некротический фасциит, некротический целлюлит, пиомиозит
S. pyogenes, включая гр. А, *S. aureus*, энтеробактерии,
Clostridium, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* spp.

Средства 1-го ряда	Альтернатива
Защищенные амино- или уреидопенициллины + клиндамицин	Имипенем Меропенем Эртапенем Цефтаролин
	+ Клиндамицин



Риск или выделение MRSA

Линезолид
Даптомицин
Цефтаролин
Ванкомицин
Тигециклин
Тедизолид



Мионекроз (газовая гангрена)

Clostridium spp., *B. fragilis*, *S. pyogenes*

Клостридиальная гангрена

Средства 1-го ряда	Альтернатива
Защищенные амино- или уреидопенициллины + Линкомицин или клиндамицин	Имипенем Меропенем + Линкомицин или клиндамицин



Неклостридиальная гангрена

Средства 1-го ряда	Альтернатива	Риск или выделение MRSA
Имипенем Меропенем Эртапенем Левифлоксацин + Клиндамицин	Линезолид + пип/тазо или ципро Тигециклин Клиндамицин + цефепим или цефтриаксон	Линезолид Цефтаролин Даптомицин Ванкомицин Тедизолид

Вторичные инфекции кожи и мягких тканей



Укусы



ИОХВ



Гнойно-некротические
формы СДС



Инфицированные
пролежни



Инфекции ожоговых ран



Трофические язвы
венозной этиологии

Инфекции после укуса человека, собаки, кошки, свиньи



- Защищенные аминопенициллины
- Фторхинолоны + метронидазол
- Линкосамиды



Соединим наши усилия!

