

*Н.Н.Климко*

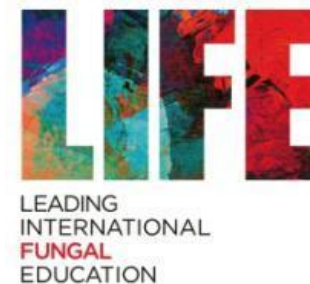
Кафедра клинической микологии,  
аллергологии и иммунологии  
Северо-западный государственный  
медицинский университет  
им.И.И.Мечникова

**Инвазивные микозы в  
ОРИТ: алгоритмы  
диагностики и  
лечения, современные  
клинические  
рекомендации**



*Н.Н.Климко*

Кафедра клинической микологии,  
аллергологии и иммунологии  
Северо-западный государственный  
медицинский университет  
им.И.И.Мечникова



**Инвазивные микозы в  
ОРИТ: алгоритмы  
диагностики и  
лечения, современные  
клинические  
рекомендации**



# Инвазивные микозы / распространенность

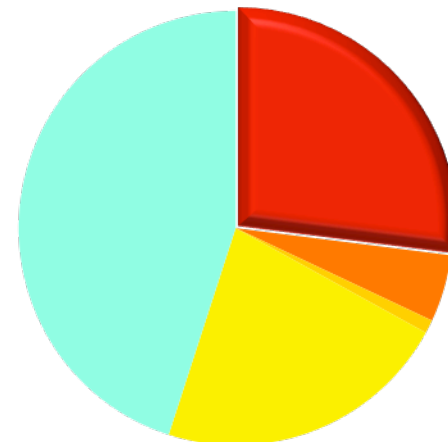
8 стран, 2008-13 гг., 193 095 аутопсий / 9 187 микозов

---

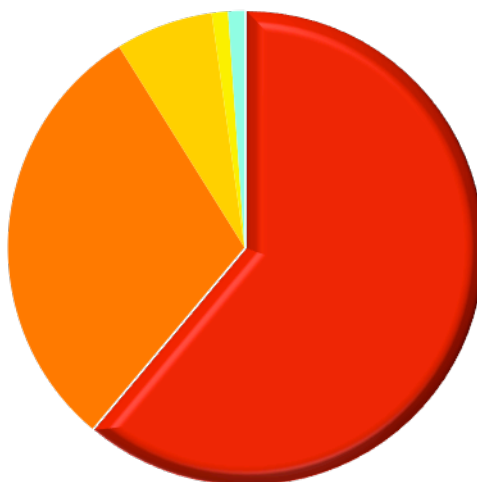
■ «обычные»  
больные  
• 5%



■ СПИД  
• 18%



■ гематология  
• 25%



■ ТГСК  
• 24%

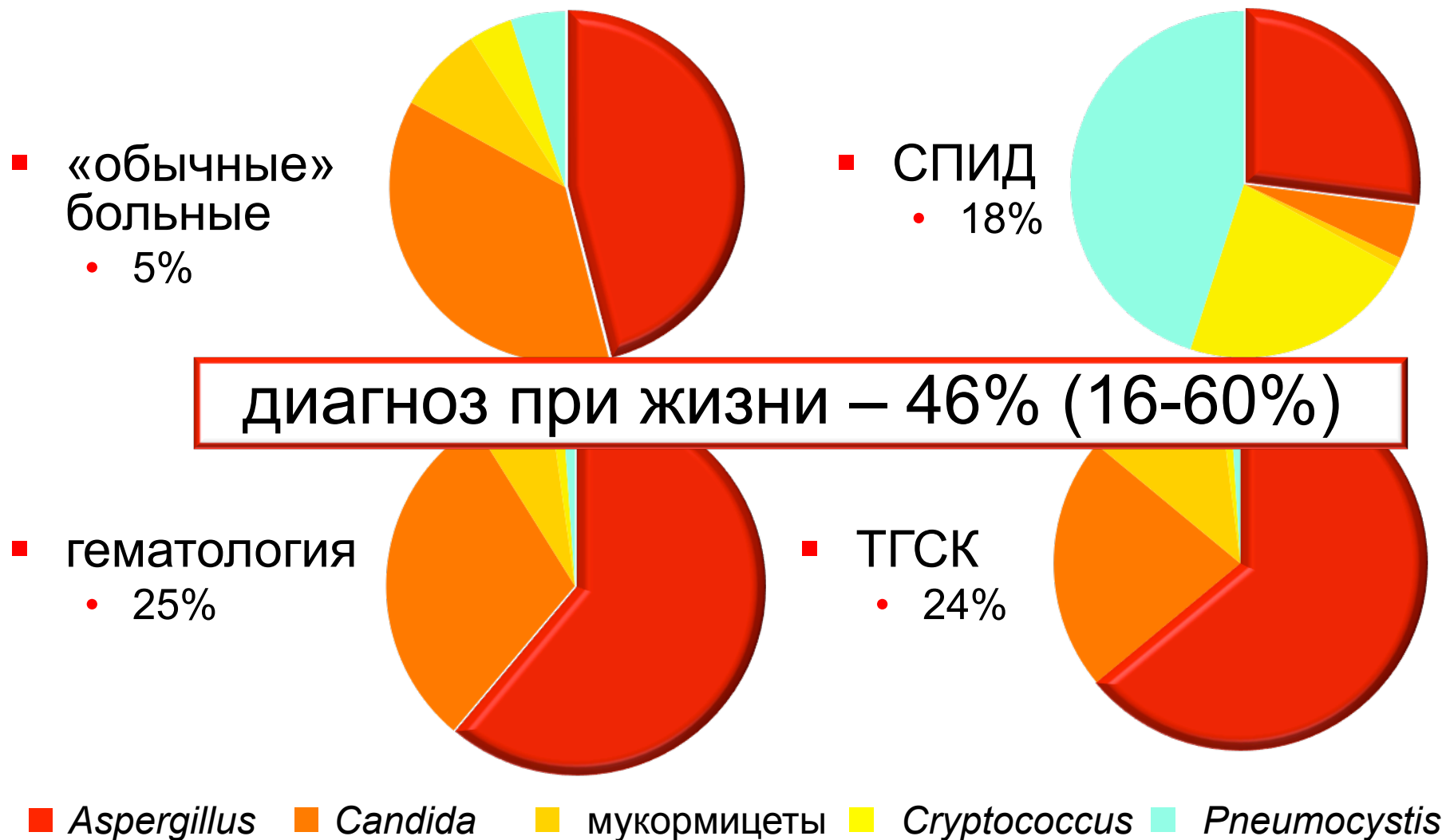


■ *Aspergillus* ■ *Candida* ■ мукормицеты ■ *Cryptococcus* ■ *Pneumocystis*



# Инвазивные микозы / распространенность

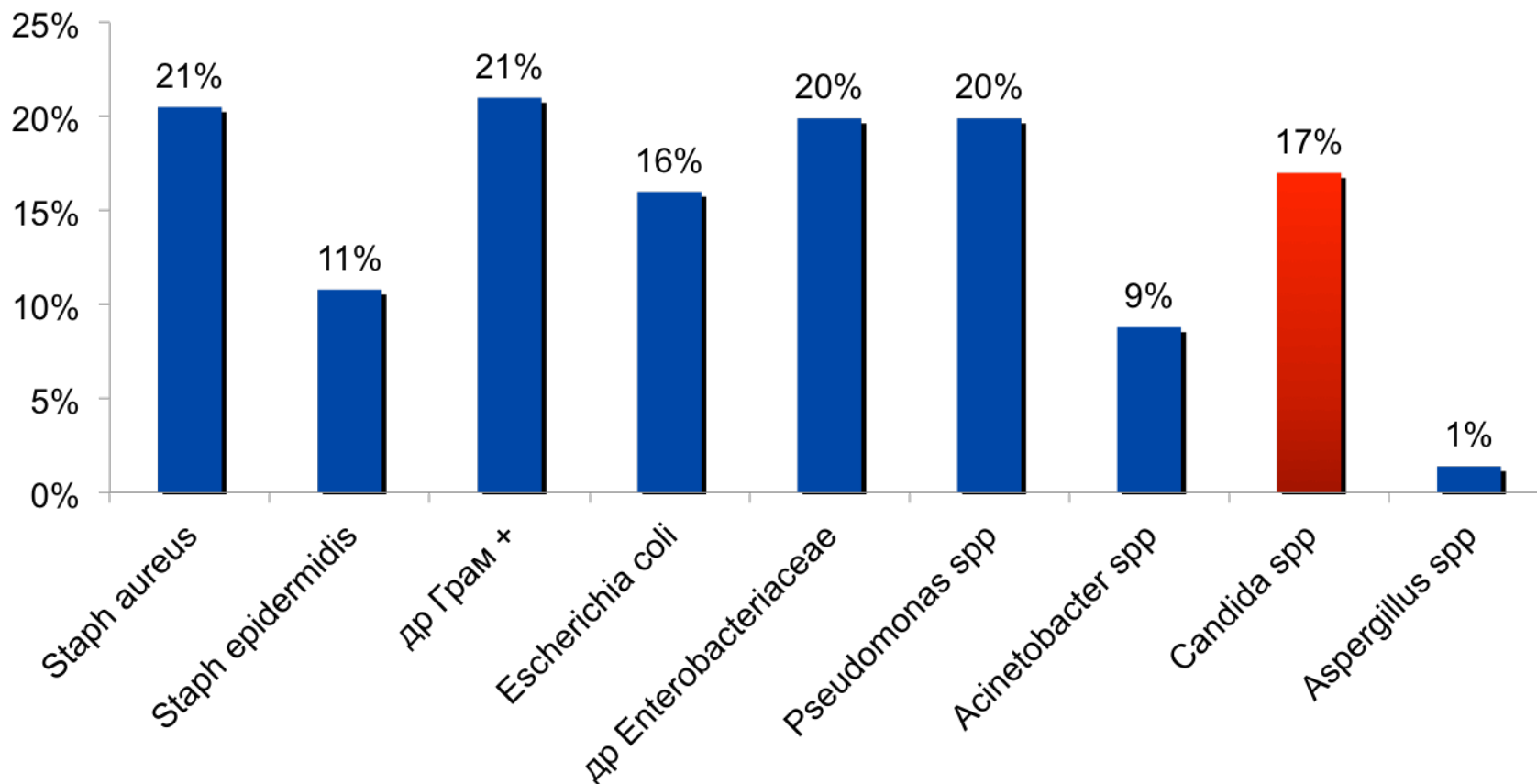
8 стран, 2008-13 гг., 193 095 аутопсий / 9 187 микозов



# Распространенность инфекции в ОРИТ

## EPIC II

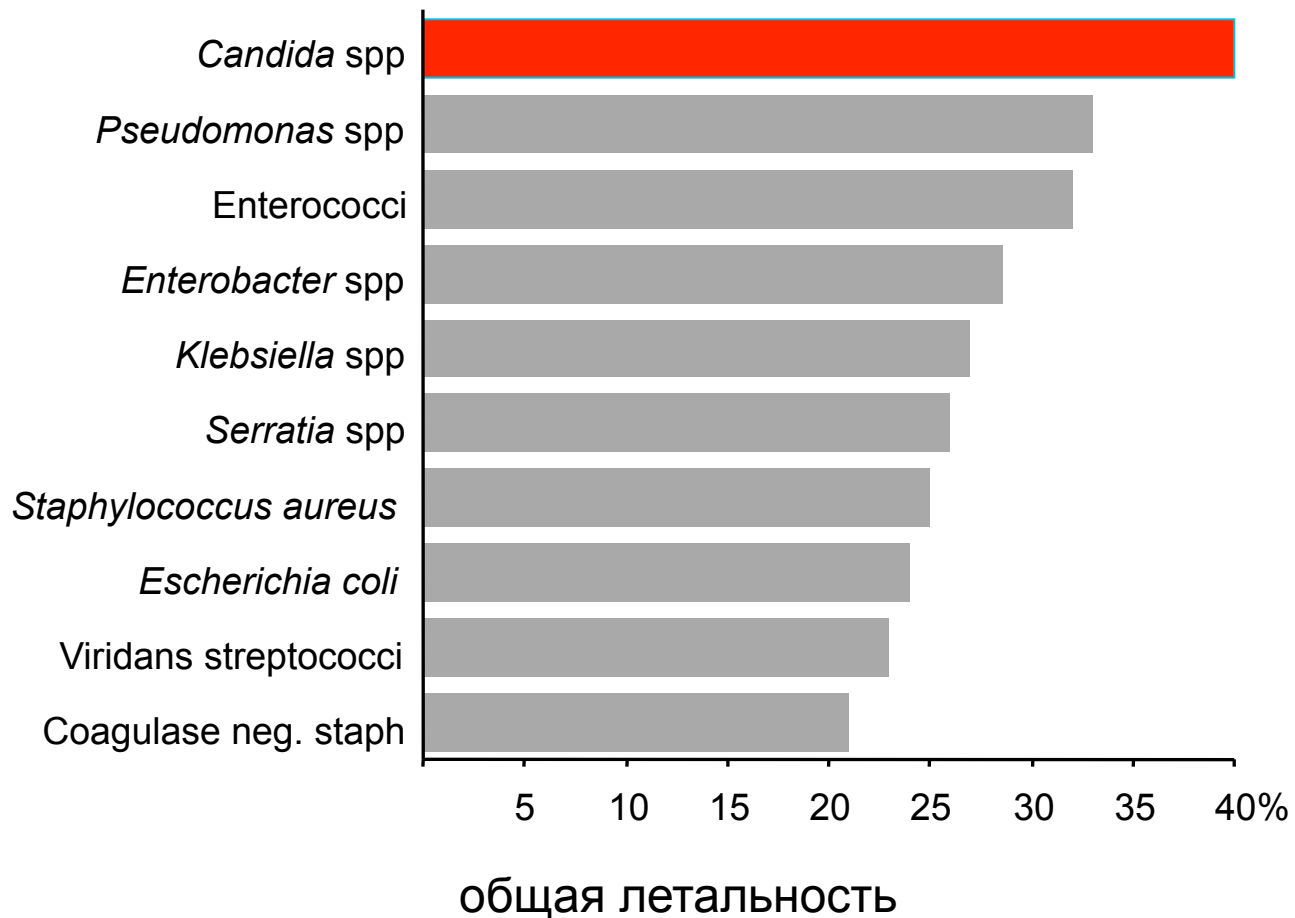
инфицированы 7 087 из 13 796 пациентов в ОРИТ (51%)



# Инфекции кровотока

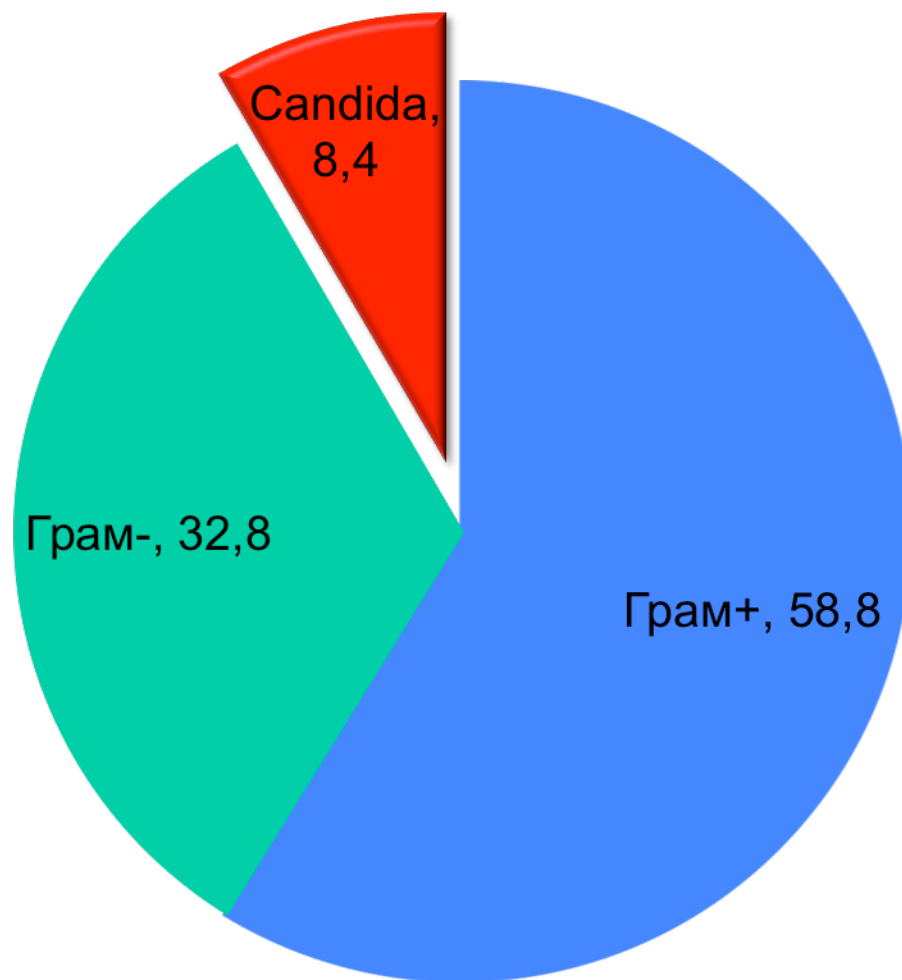
## *Candida* – самый опасный патоген

---



# Этиология нозокомиальных инфекций в РФ 18 городов, 32 стационара (> 500 коек), 2013 г.

---





# *Candida auris*

## глобальный полирезистентный патоген

---

[CDC](#) > [Fungal Diseases](#) > [Types of Fungal Diseases](#) > [Candidiasis](#)

### Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - June 2016



## Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*

**Summary:** The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has received reports from international healthcare facilities that *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant (MDR) yeast, is causing invasive healthcare-associated infections with high mortality. Some strains of *C. auris* have elevated minimum inhibitory concentrations (MICs) to the three major classes of antifungals, severely limiting treatment options. *C. auris* requires specialized methods for identification and could be misidentified as another yeast when relying on traditional biochemical methods. CDC is aware of one isolate of *C. auris* that was detected in the United States in 2013 as part of ongoing surveillance. Experience outside the United States suggests that *C. auris* has high potential to cause outbreaks in healthcare facilities. Given the occurrence of *C. auris* in nine countries on four continents since 2009, CDC is alerting U.S. healthcare facilities to be on the lookout for *C. auris* in patients.

### Background

*Candida auris* is an emerging multidrug-resistant (MDR) yeast that can cause invasive infections and is associated with high mortality. It was first described in 2009 after being isolated from external ear discharge of a patient in Japan<sup>1</sup>. Since the 2009 report, *C. auris* infections, specifically fungemia, have been reported from South Korea<sup>2</sup>, India<sup>3</sup>, South Africa<sup>4</sup>, and Kuwait<sup>5</sup>. Although published reports are not available, *C. auris* has also been identified in Colombia, Venezuela, Pakistan, and the United Kingdom.

<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.htm>

# *Candida auris*

## глобальный полирезистентный патоген



*Clinical Infectious Diseases*

IDSA GUIDELINE



# Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David R. Andes,<sup>3</sup> Cornelius J. Clancy,<sup>4</sup> Kieren A. Marr,<sup>5</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>6</sup> Annette C. Reboli,<sup>7</sup> Mindy G. Schuster,<sup>8</sup> Jose A. Vazquez,<sup>9</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> Theoklis E. Zaoutis,<sup>11</sup> and Jack D. Sobel<sup>12</sup>

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ» (ФАР)

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ  
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«РОССИЙСКИЙ СЕПСИС ФОРУМ» (РСФ)

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

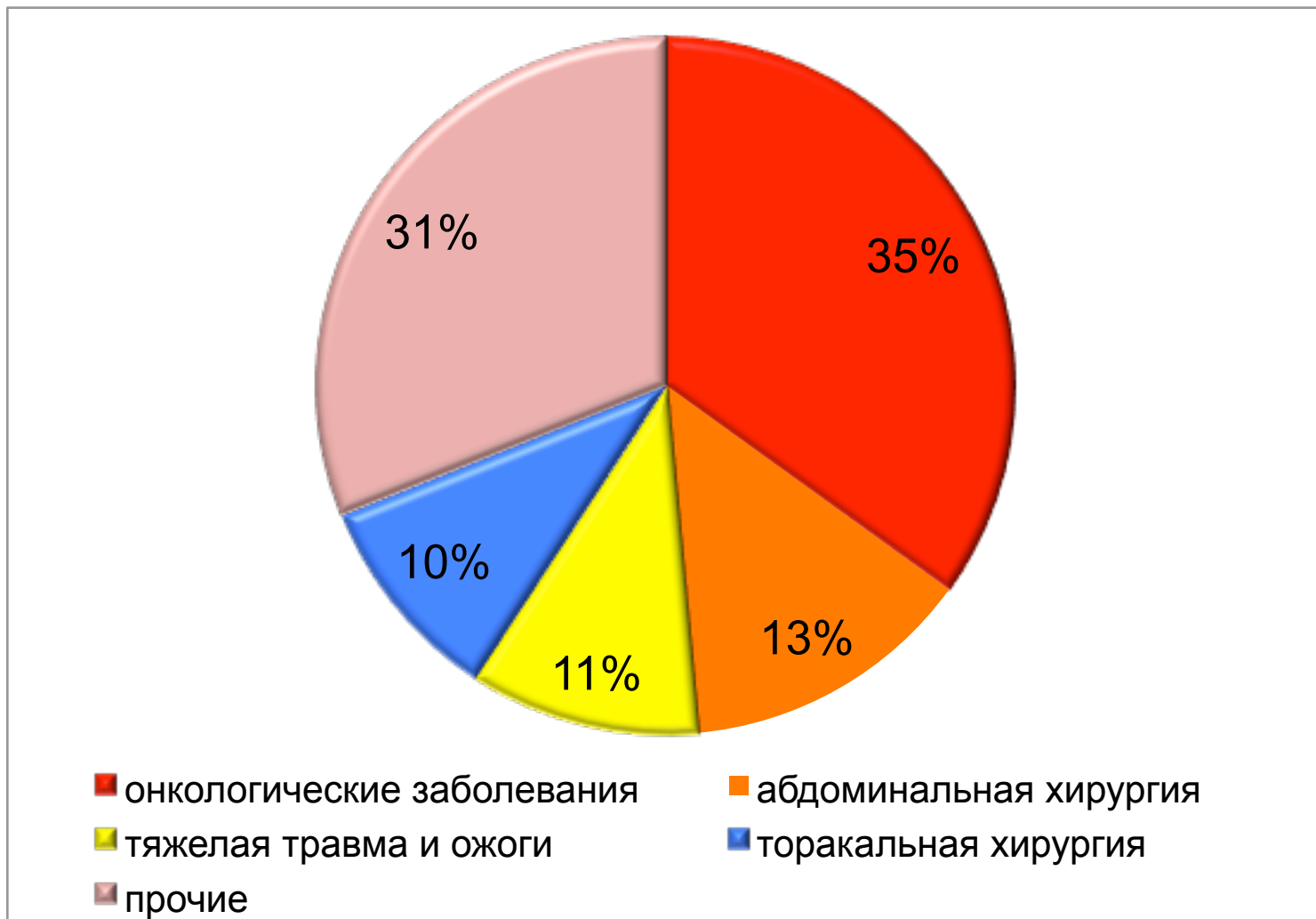
**РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Издание второе, дополненное и переработанное

**Москва  
2015**



# Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге пациенты (2012 – 2015)



# Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге пациенты (2012 – 2015)

---



# Кандидоз в Реанимации и Интенсивной Терапии КРИТ

---

- 2012-2014 гг.
- 26 центров в 15 городах России



# КРИТерии

## ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

---

- взрослые пациенты (> 18 лет)
- > 48 часов в ОРИТ
- клинические проявления инфекции
  
- подтвержденный инвазивный кандидоз:
  - положительный результат по крайней мере одного посева периферической крови на *Candida*
  - положительный результат посева образцов (биосубстратов), полученных из стерильной в норме области (например, СМЖ и пр.)
  - выявление клеток *Candida* при гистологическом, цитологическом исследовании или прямой микроскопии образца, полученного при помощи диагностической пункции или биопсии из стерильной в норме области

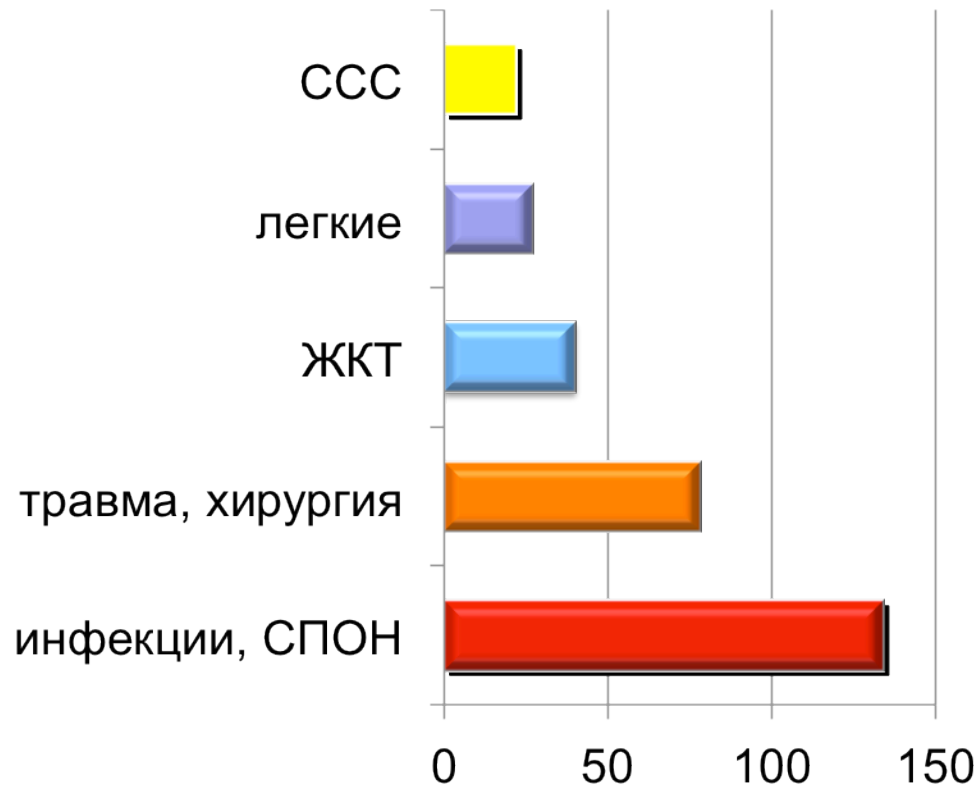


# КРИТ

## характеристика пациентов

---

- n=211
- возраст: 18-85 л, медиана – 58
- м – 60%, ж – 40%



# Инвазивный кандидоз в ОРИТ факторы риска

---

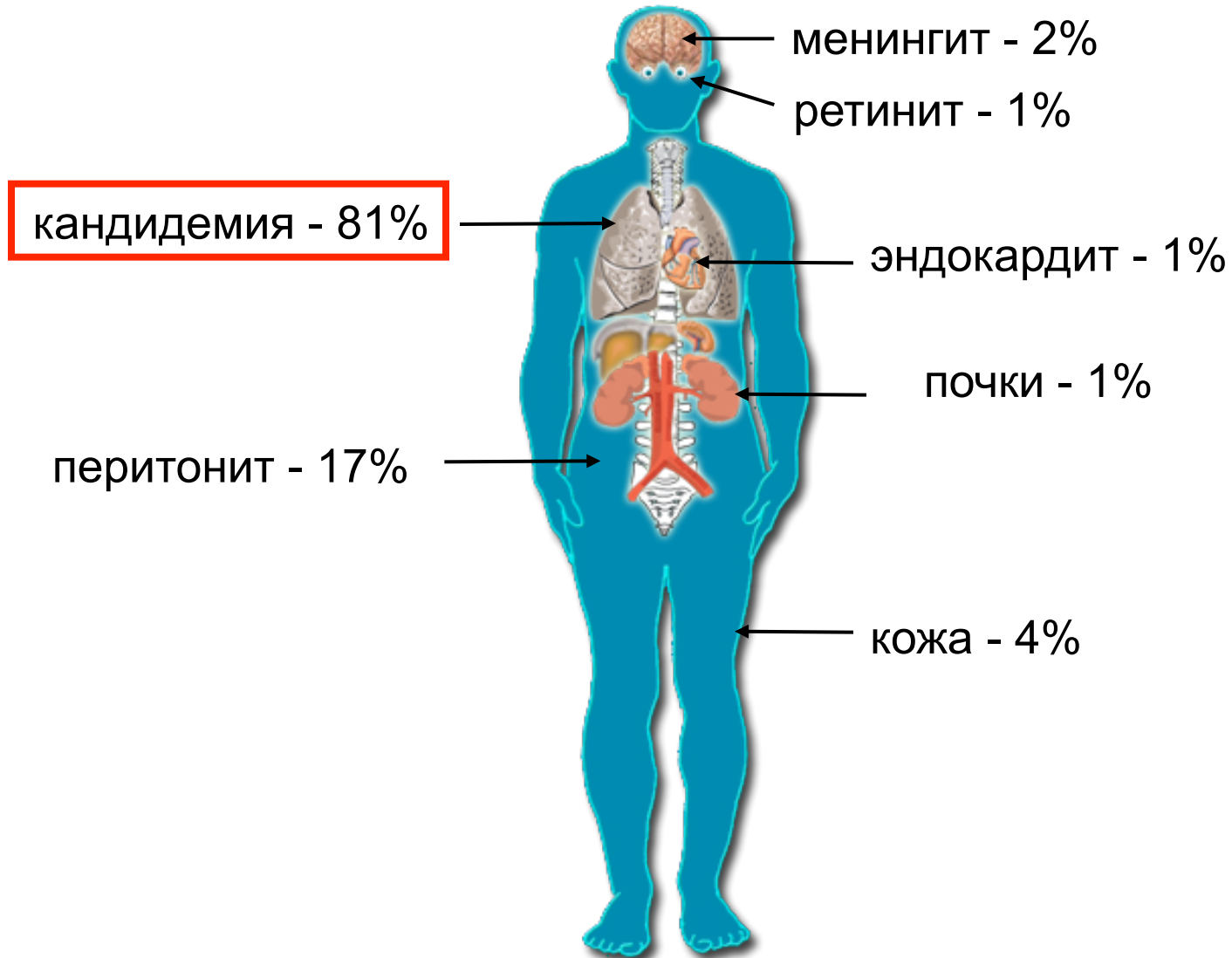


- использование ЦВК
- применение антибиотиков
- ИВЛ
- тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6)
- хирургическое лечение или перфорация ЖКТ
- панкреатит
- полное парентеральное питание
- сахарный диабет
- новообразования
- хроническая почечная недостаточность

# КРИТ

## инвазивный кандидоз / поражение органов

---



# Диагностика инвазивного кандидоза рекомендации



- Диагностические мероприятия у больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками следует проводить незамедлительно.
- Основной метод диагностики инвазивного кандидоза – посев крови и других стерильных в норме субстратов. Поскольку диагностическая чувствительность посевов крови – 20-75%, ежедневно следует проводить от 2 до 4 посевов крови. При этом у взрослых объем исследуемой крови должен быть 40-60 мл/сут, у детей <2 кг: 2-4 мл/сут; от 2 до 12 кг: 6 мл/сут; от 12 до 36 кг: 20 мл/сут. При высоком риске инвазивного кандидоза такие посева следует проводить ежедневно.
- Продолжительность инкубации должна быть не менее 5 сут.



# Диагностика инвазивного кандидоза рекомендации



- Определить род и вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата
- Определить чувствительность возбудителей в антимикотикам *in vitro* с помощью теста с доказанной эффективностью
- Микроскопия материала – окраска калькофлюором белым, гистологическое исследование – по Гомори-Грокотту
- Вспомогательный метод – повторное определение маннана и антиманнанных антител в сыворотке крови
- Эффективные методы ПЦР диагностики инвазивного кандидоза не разработаны
- Диагностическое значение уровня фибриногена и прокальцитонина в сыворотке крови не определено, повышение уровня С-реактивного белка неспецифично

# КРИТ

## диагностика

---

- посев крови – 88%
- посев других «стерильных» субстратов – 27%
- микроскопия «стерильных» субстратов – 9%
- гистология – 6%

# КРИТ

## диагностика

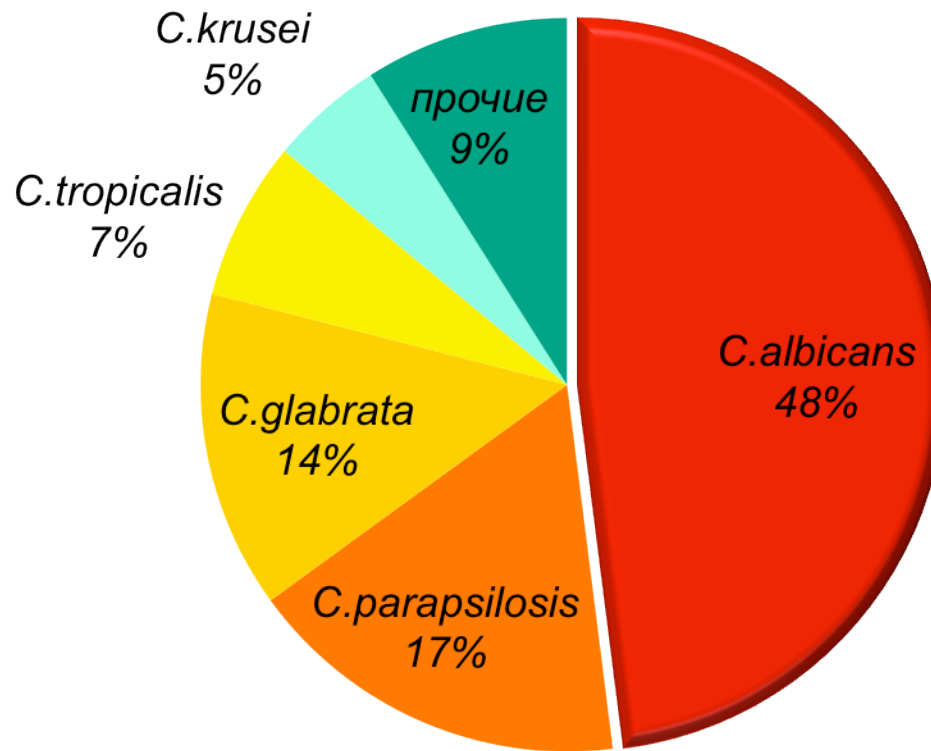
---

- определение вида *Candida* (хромоагар - 46%, AUXACOLOR - 23%, Vitek 2 - 18%) – 92%
- 67% - определение чувствительности *Candida* к антимикотикам *in vitro* (Fungitest - 37%, ДДМ – 30%, Vitek 2 - 24%)

# КРИТ

этиология (n=240, кровь – 81%, бр. полость – 8%)

---



# Возбудители кандидоза

## чувствительность к антимикотикам

Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

# КРИТ

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ *in vitro*

---

	Ч	Ч-ДЗ	Р
каспофунгин	100%		
позаконазол	100%		
вориконазол	99,5%	0,5%	
флуконазол	79%	16%	5%

каспофунгин, вориконазол и флуконазол – CLSI 27A3,  
позаконазол – МПК < 1 мкг/мл

Ч– чувствительность, Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность,

Р – резистентность

# КРИТ

## лечение

---

- удаление/замена ЦВК – 41%
- антимикотики – 81%

# КРИТ

## АНТИМИКОТИКИ

---

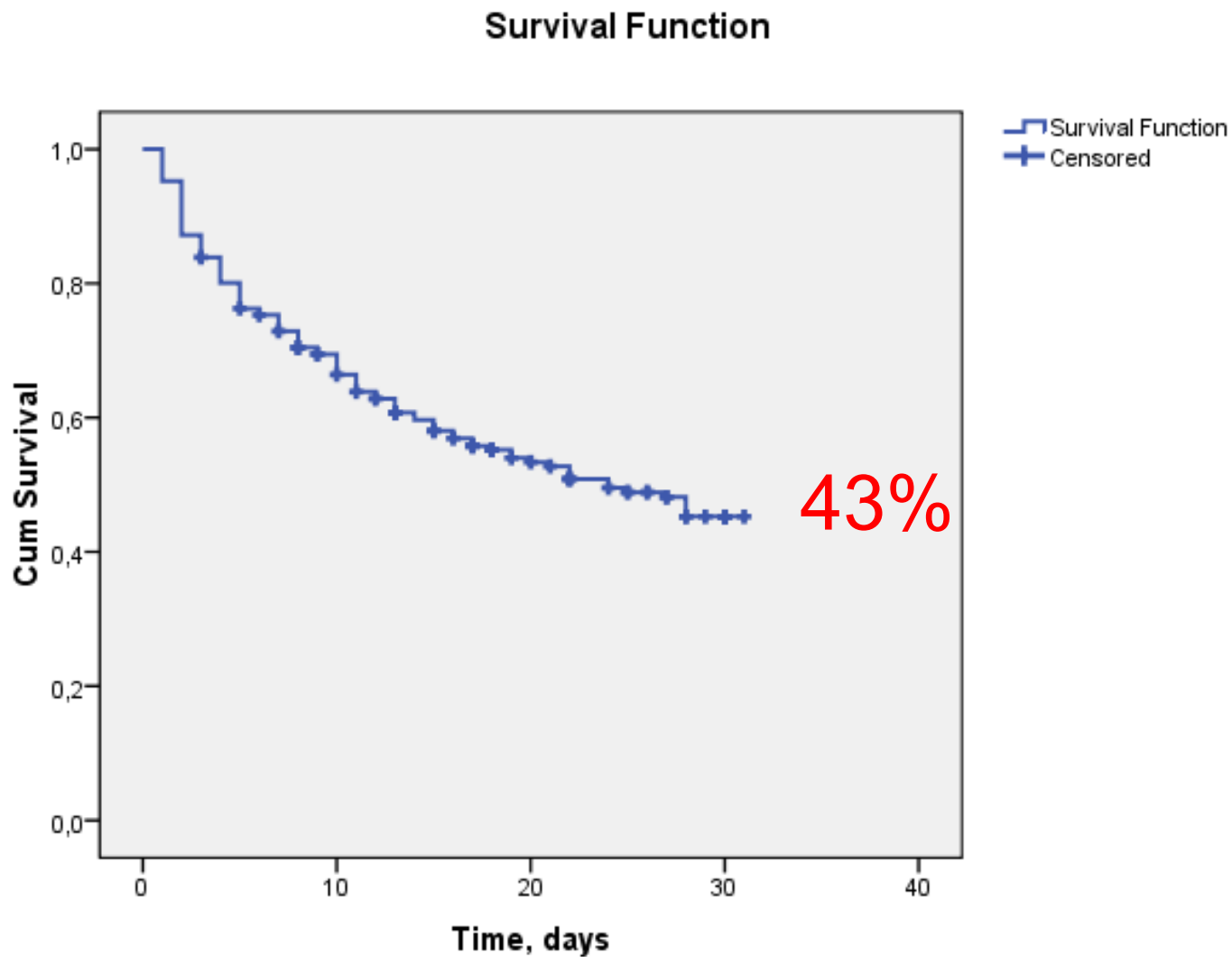
- флуконазол – 67%
- амфотерицин В – 11%
- ЛК амфотерицина В – 4%
- каспофунгин – 13%
- микафунгин – 1%
- вориконазол – 4%



# КРИТ

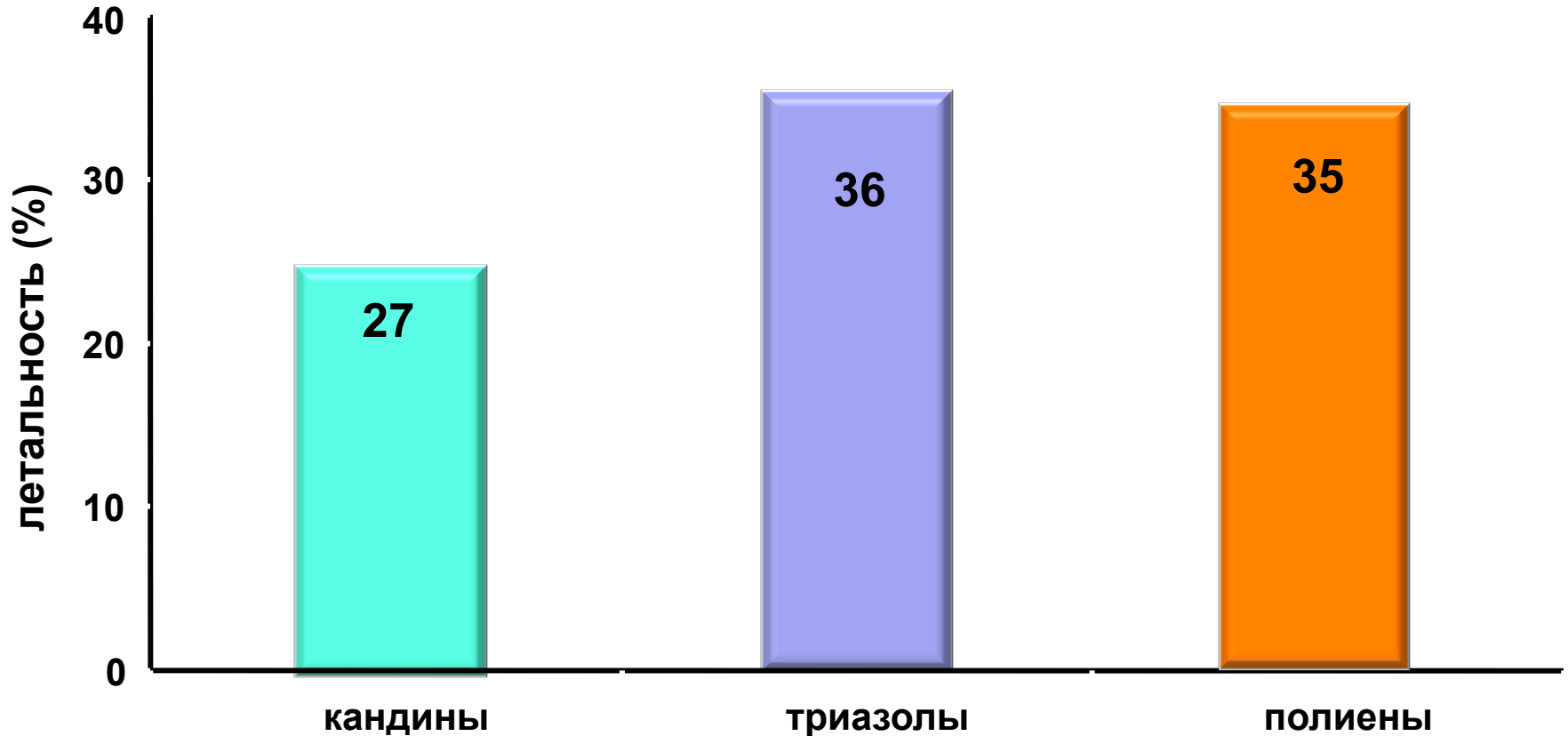
## ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)

---

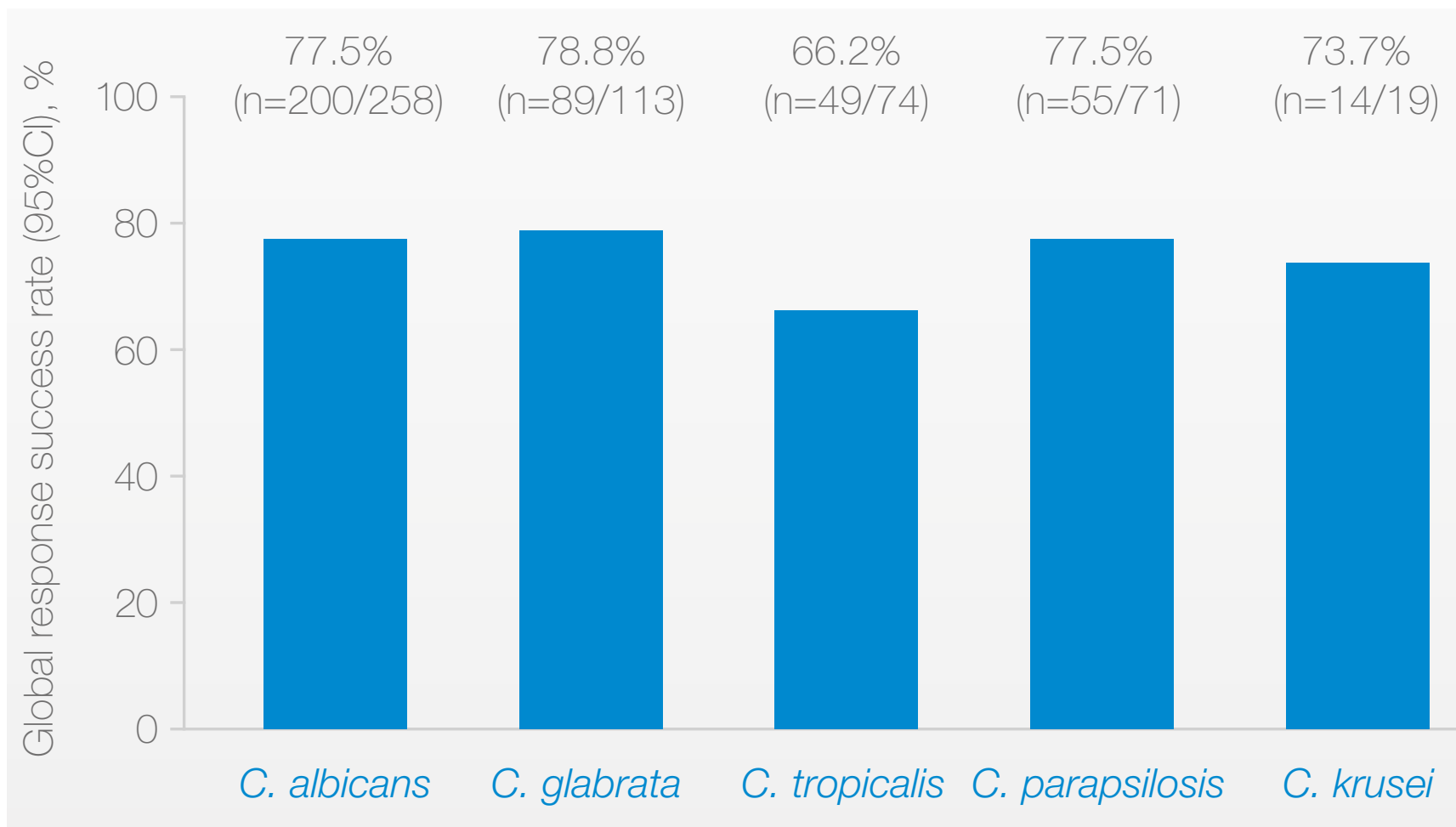


# Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

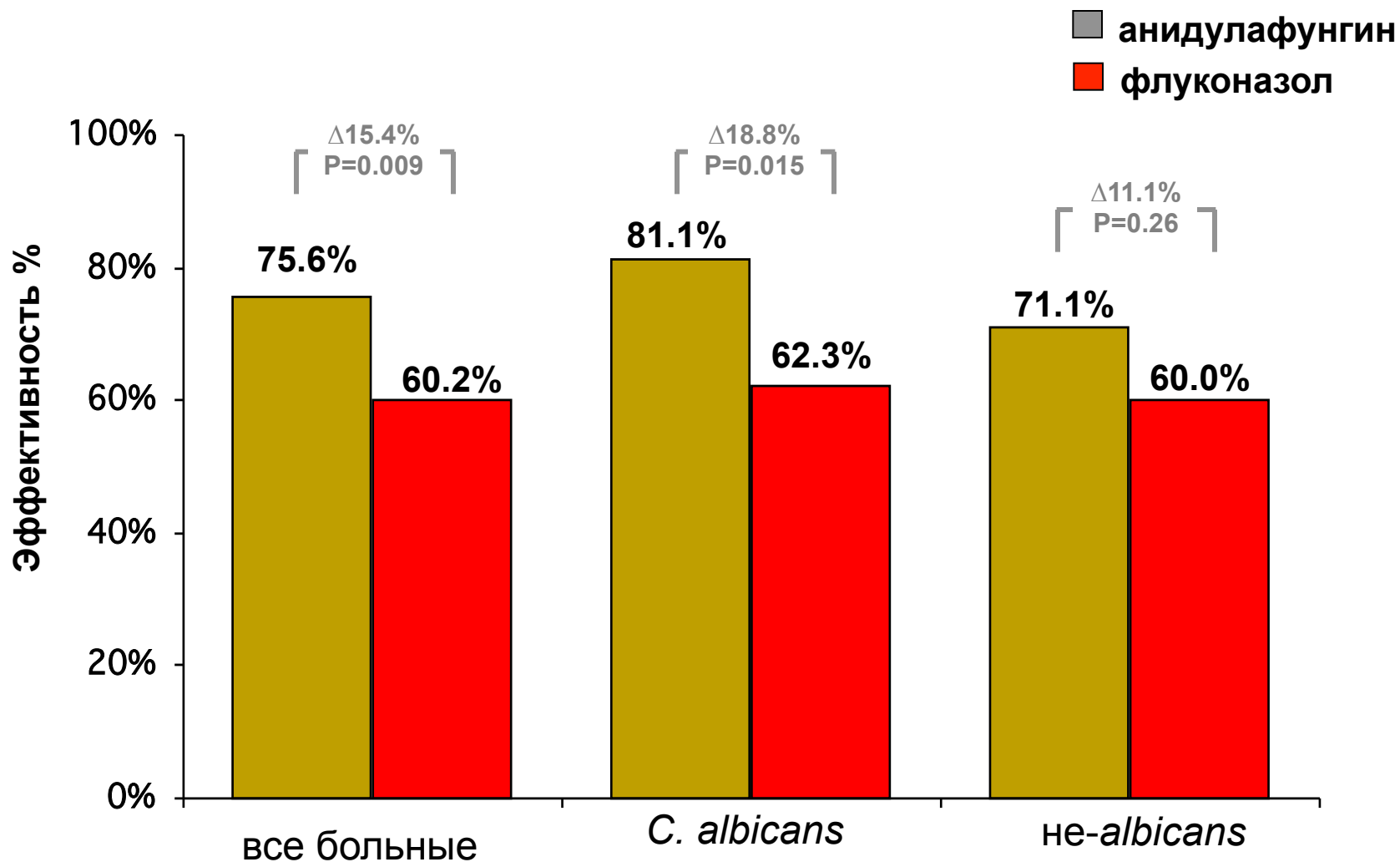
- мета-анализ 7 клинических исследований, 1915 больных



# Лечение инвазивного кандидоза анидулафунгин (n=539)



# Инвазивный кандидоз анидулафунгин vs флуконазол



# Инвазивный кандидоз в ОРИТ

исследования, больные в ОРИТ	эффективность, n / %	литература
флуконазол	13/28 46%	Kett J, Cubillos GF. <i>Antimicrob Agents</i> 2008; 32(Suppl 2):S99–S102.
амфотерицин В	32/57 56%	DiNubile MJ, et al. <i>J Crit Care</i> 2007;22(3):237–44.
микафунгин	75/120 63%	Dupont BF, et al. <i>Crit Care</i> 2009;13(5):R159.
липосомальный АмВ	73/110 66%	Dupont BF, et al. <i>Crit Care</i> 2009;13(5):R159;
каспофунгин	27/40 68%	DiNubile MJ, et al. <i>J Crit Care</i> 2007;22(3):237–44.
анидулафунгин	24/35 69%	Kett J, Cubillos GF. <i>Antimicrob Agents</i> 2008; 32(Suppl 2):S99–S102.

## Инвазивный кандидоз в ОРИТ в Европе (ICE)<sup>1</sup>

- IIIb фаза, проспективное многоцентровое исследование
- анидулафунгин у больных в ОРИТ:
  - абдоминальная хирургия
  - новообразования
  - почечная недостаточность
  - печеночная недостаточность
  - пересадка органа
  - нейтропения
  - возраст  $\geq 65$  л

# Инвазивный кандидоз в ОРИТ

исследования, больные в ОРИТ	эффективность, n / %	литература
флуконазол	13/28 <b>46%</b>	<i>Kett J, Cubillos GF. Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 2):S99–S102.</i>
амфотерицин В	32/57 <b>56%</b>	<i>DiNubile MJ, et al. J Crit Care 2007;22(3):237–44.</i>
микафунгин	75/120 <b>63%</b>	<i>Dupont BF, et al. Crit Care 2009;13(5):R159.</i>
липосомальный АмВ	73/110 <b>66%</b>	<i>Dupont BF, et al. Crit Care 2009;13(5):R159;</i>
каспофунгин	27/40 <b>68%</b>	<i>DiNubile MJ, et al. J Crit Care 2007;22(3):237–44.</i>
анидулафунгин	24/35 <b>69%</b>	<i>Kett J, Cubillos GF. Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 2):S99–S102.</i>

ICE: подгруппы, анидулафунгин	эффект, n / % (EOT)
абдоминальная хирургия	<b>54/79 68%</b>
пожилые (≥65 лет)	<b>49/72 68%</b>
почечная недостаточность	<b>44/58 76%</b>
новообразование	<b>31/41 76%</b>
печеночная недостаточность	<b>18/25 72%</b>
нейтропения	6/12 50%
трансплантация органов	3/8 38%

# ЭРА

## Эраксис в Российской Федерации

---

### Цель исследования

- Собрать и описать демографические, диагностические и терапевтические данные у больных, получавших анидулафунгин (эраксис) в Российской Федерации, для анализа диагностических и лечебных подходов, а также опыта применения анидулафунгина при инвазивном кандидозе в рутинной клинической практике с целью получения ориентиров для совершенствования тактики лечения этой категории больных

# ЭРА

## критерии включения в исследование

---

- наличие показаний для эмпирической противогрибковой терапии: *Российские рекомендации «Диагностика и лечение микозов в ОРИТ»*
- или выделение *Candida spp.* из стерильных в норме биосубстратов (кровь, СМЖ, перитонеальная жидкость и пр.)
- возраст старше 18 лет
- получение пациентов не менее одной суточной дозы анидулафунгина



# ЭРА

## пациенты

---

- 2015-2017 гг.
- в исследование включили 300 больных
- мужчин – 57%, женщин – 43%
- возраст – 18-98 лет (медиана 49÷17)
- медиана продолжительности пребывания в стационаре: 18 дней (1-144)

# ЭРА

## факторы риска развития инвазивного кандидоза

---

антибиотики широкого спектра действия	96%
ЦВК	85%
парентеральное питание	49%
применение системных ГКС	48%
оперативное вмешательство $\leq 2$ недель	24%
гемодиализ	17%
печеночная недостаточность	21%
почечная недостаточность	15%
ИВЛ	16%
трансплантация органов или тканей	14%
перфорация ЖКТ	11%
инфицированный панкреонекроз	4%
ВИЧ+	6%

# ЭРА

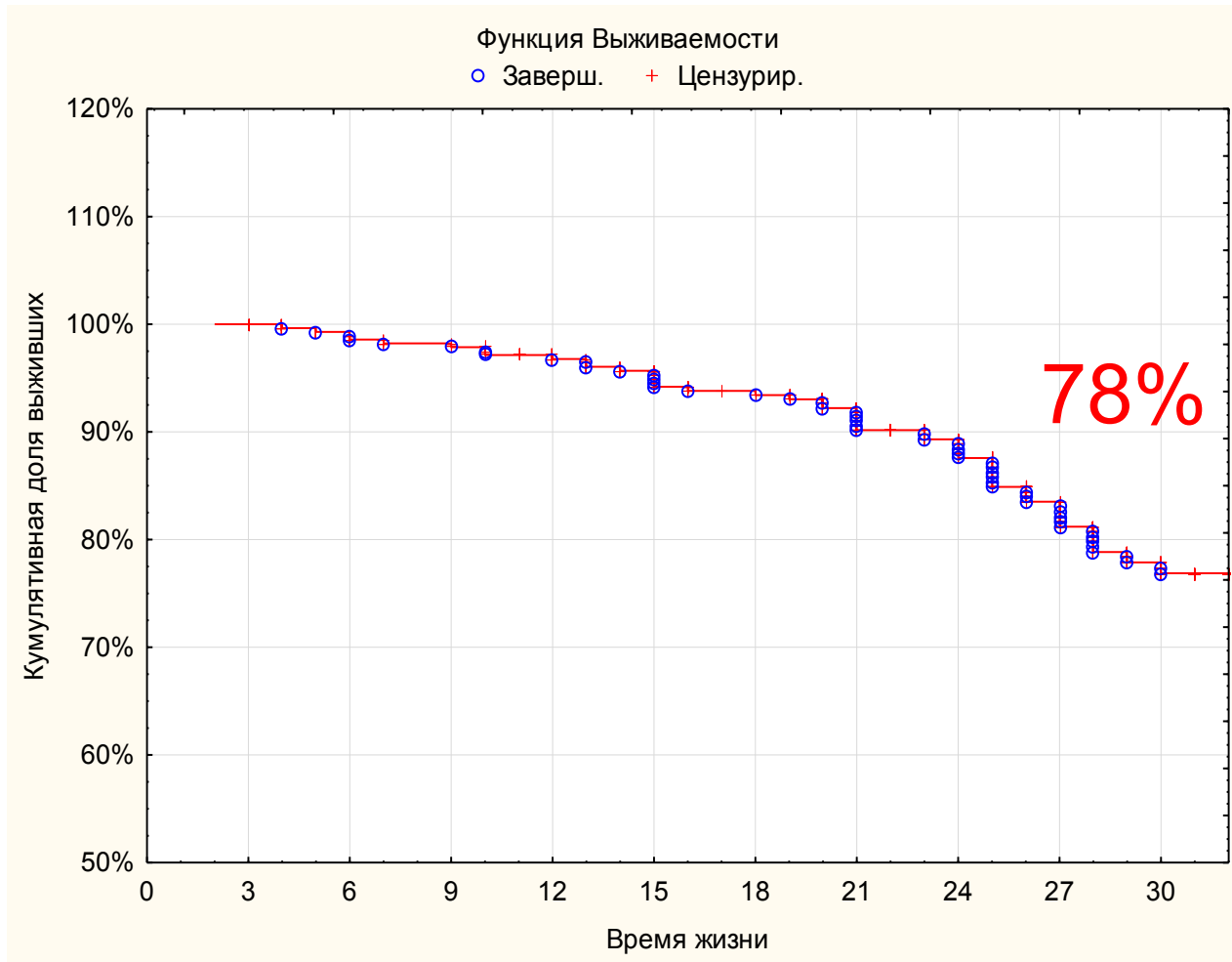
## медианы показателей APACHE II и SOFA

---

APACHE II при поступлении в ОРИТ	20
APACHE II при назначении анидулафунгина	20
SOFA при поступлении в ОРИТ	6
SOFA при назначении анидулафунгина	6

# ЭРА

## общая выживаемость (30 дней)



# ЭРА

## ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

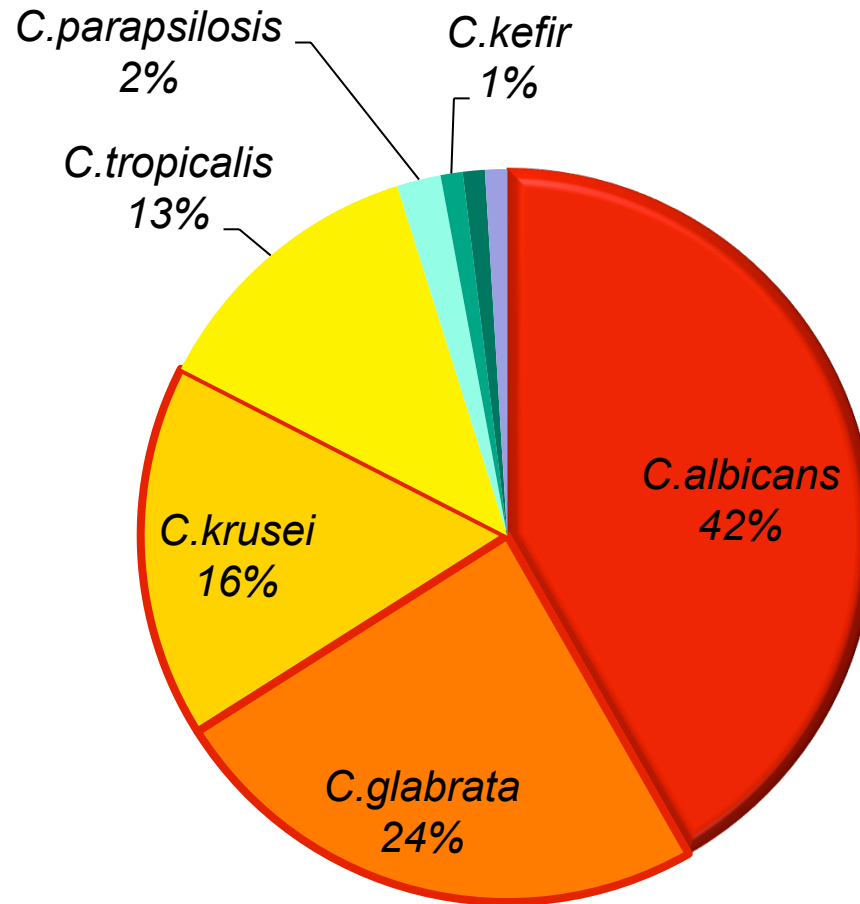
---

- инвазивный кандидоз был подтвержден – 25% пациентов

# ЭРА

## ЭТИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА

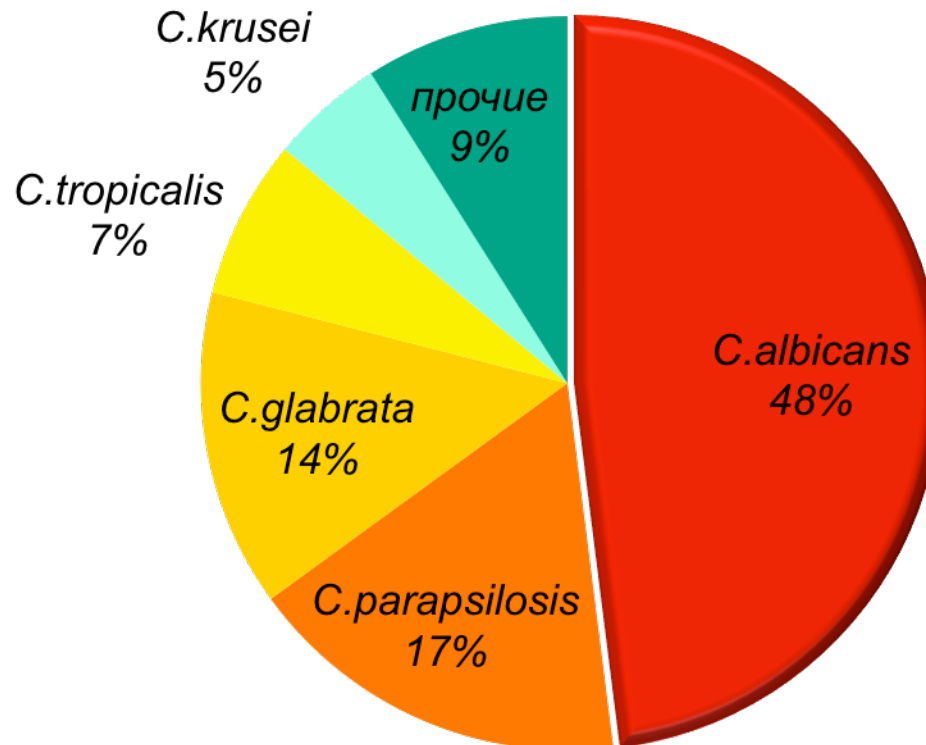
---



# КРИТ

этиология (n=240, кровь – 81%, бр. полость – 8%)

---



# ЭРА

## инвазивный кандидоз / клинические проявления

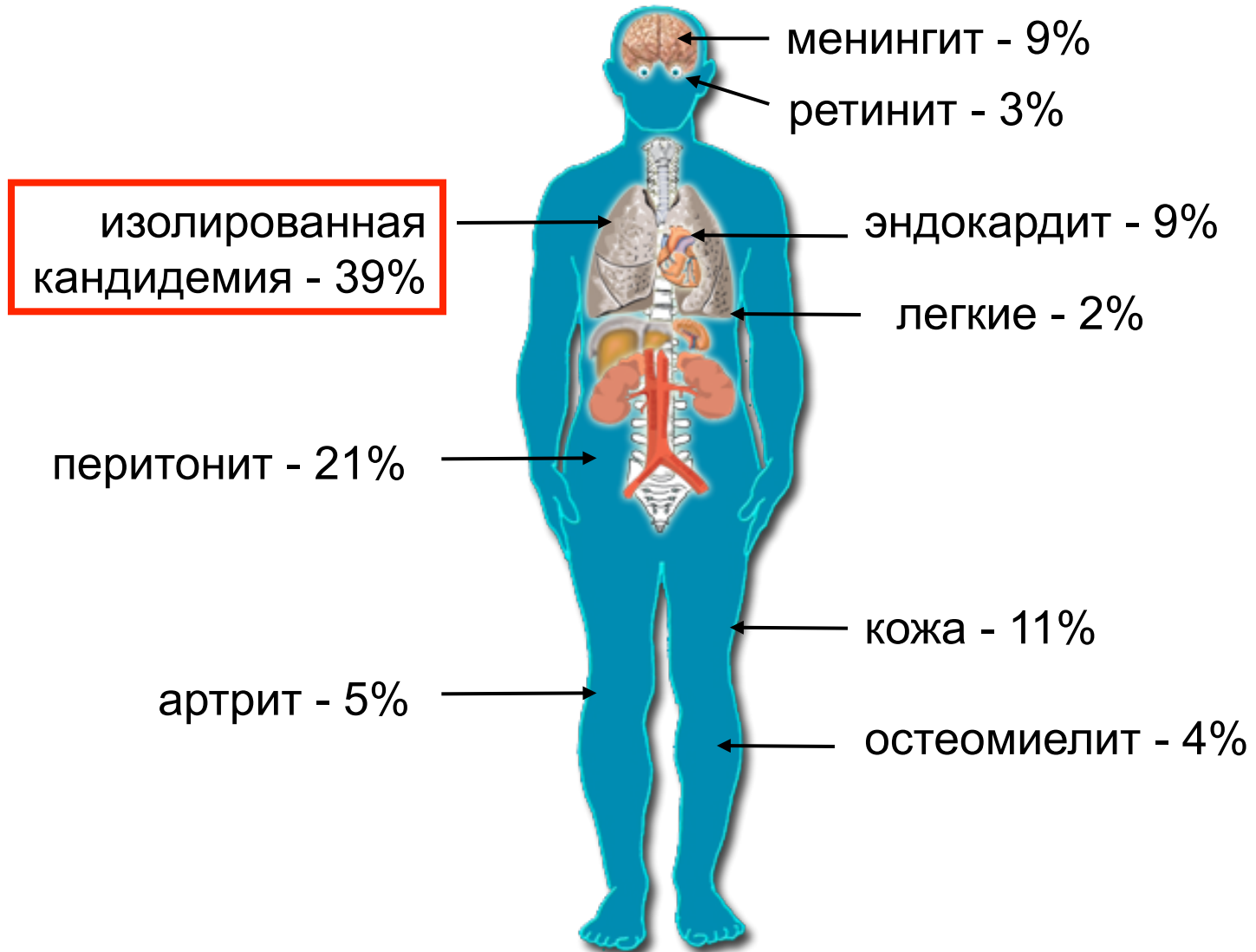
---

- изолированная кандидемия – 39%
- сочетание кандидемии с поражением  $\geq 1$  органов (острый диссеминированный кандидоз) – 61%
- полиорганная недостаточность – 41%



# ЭРА

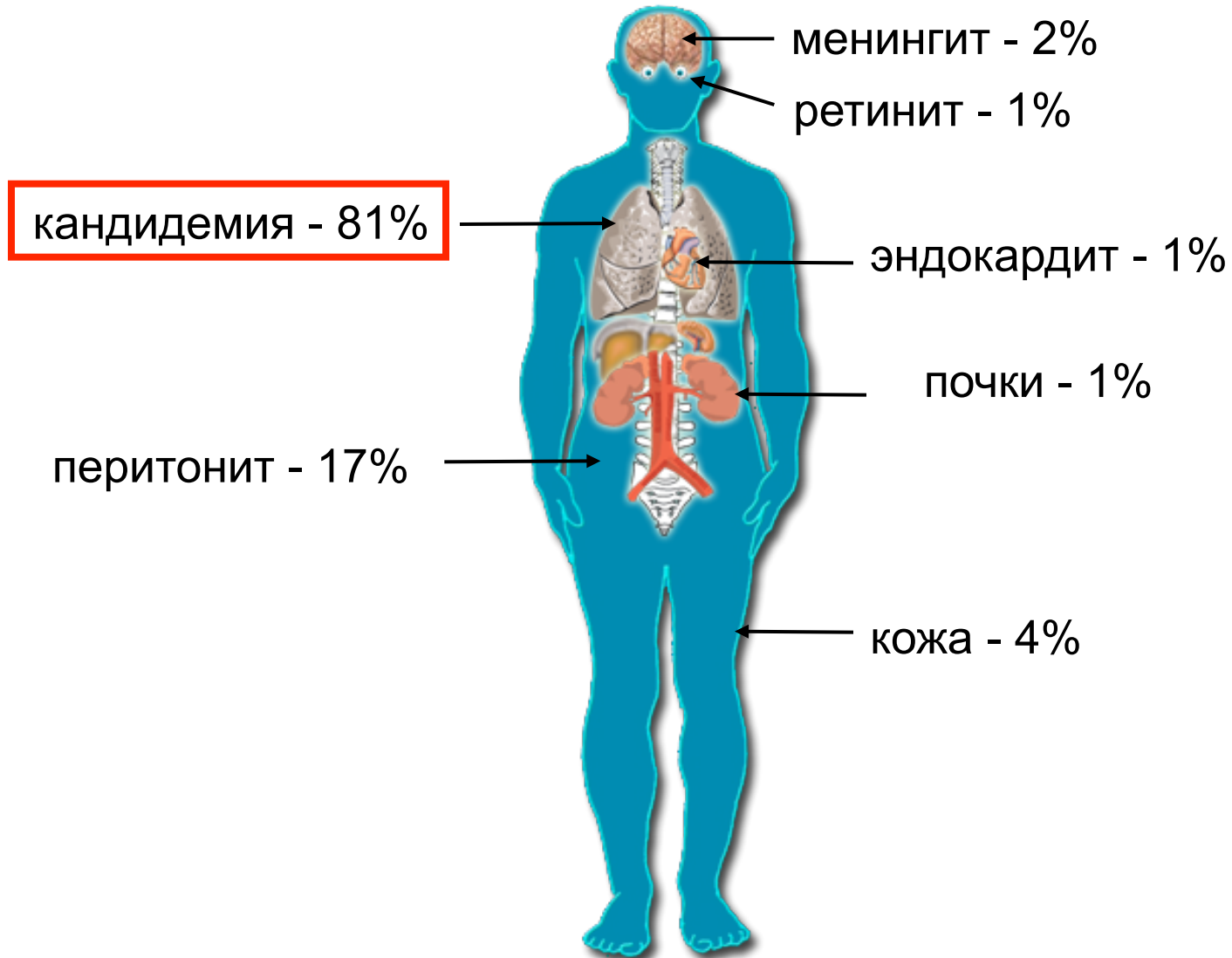
## инвазивный кандидоз / поражение органов



# КРИТ

## инвазивный кандидоз / поражение органов

---



# КРИТ

## АНТИМИКОТИКИ

---

- флуконазол – 67%
- амфотерицин В – 11%
- ЛК амфотерицина В – 4%
- каспофунгин – 13%
- микафунгин – 1%
- вориконазол – 4%

# ЭРА

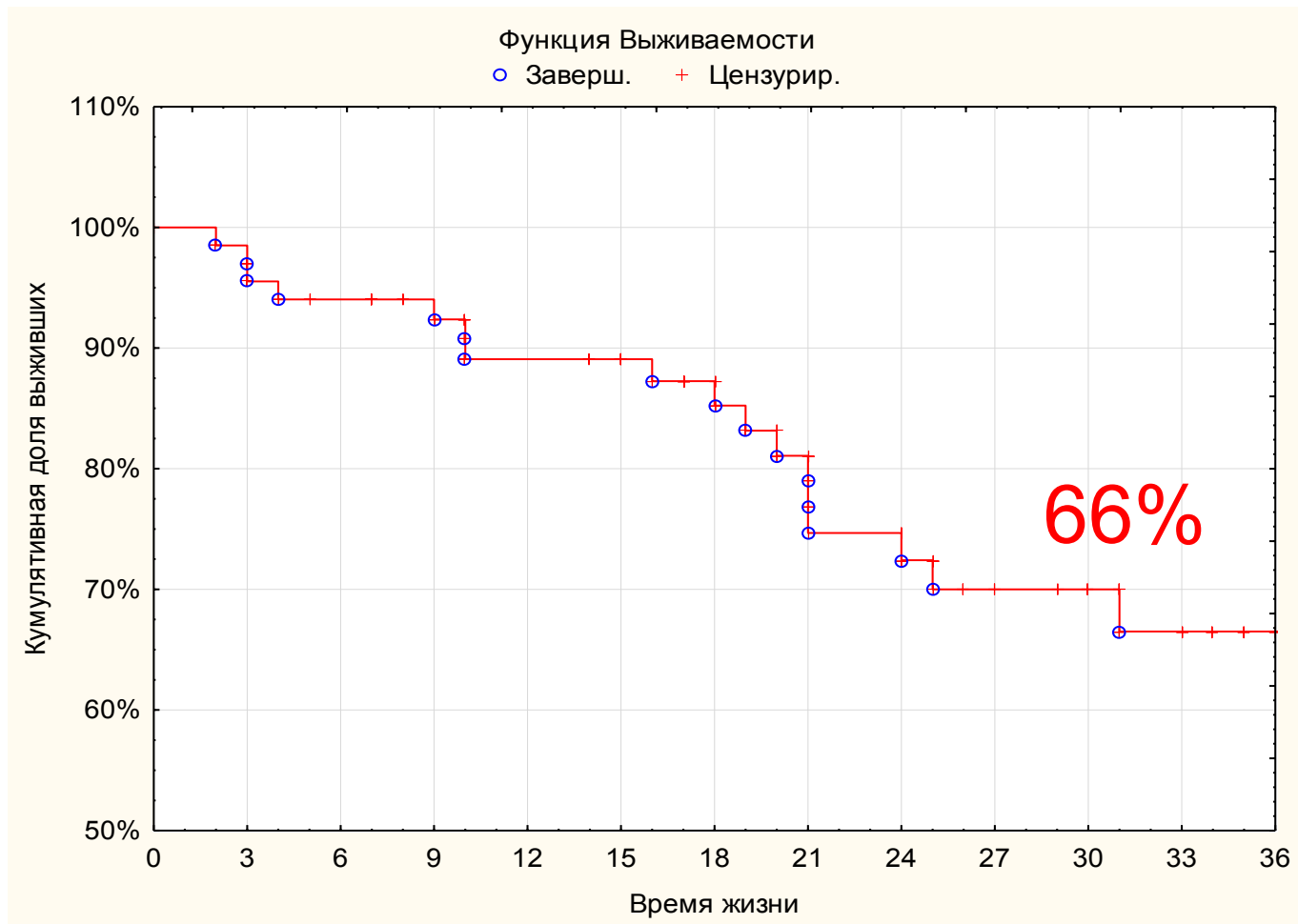
## инвазивный кандидоз/назначение анидулафунгина

---

эмпирическая стартовая	30%
эмпирическая корректирующая	27%
согласно данным м/б исследования	43%

# ЭРА

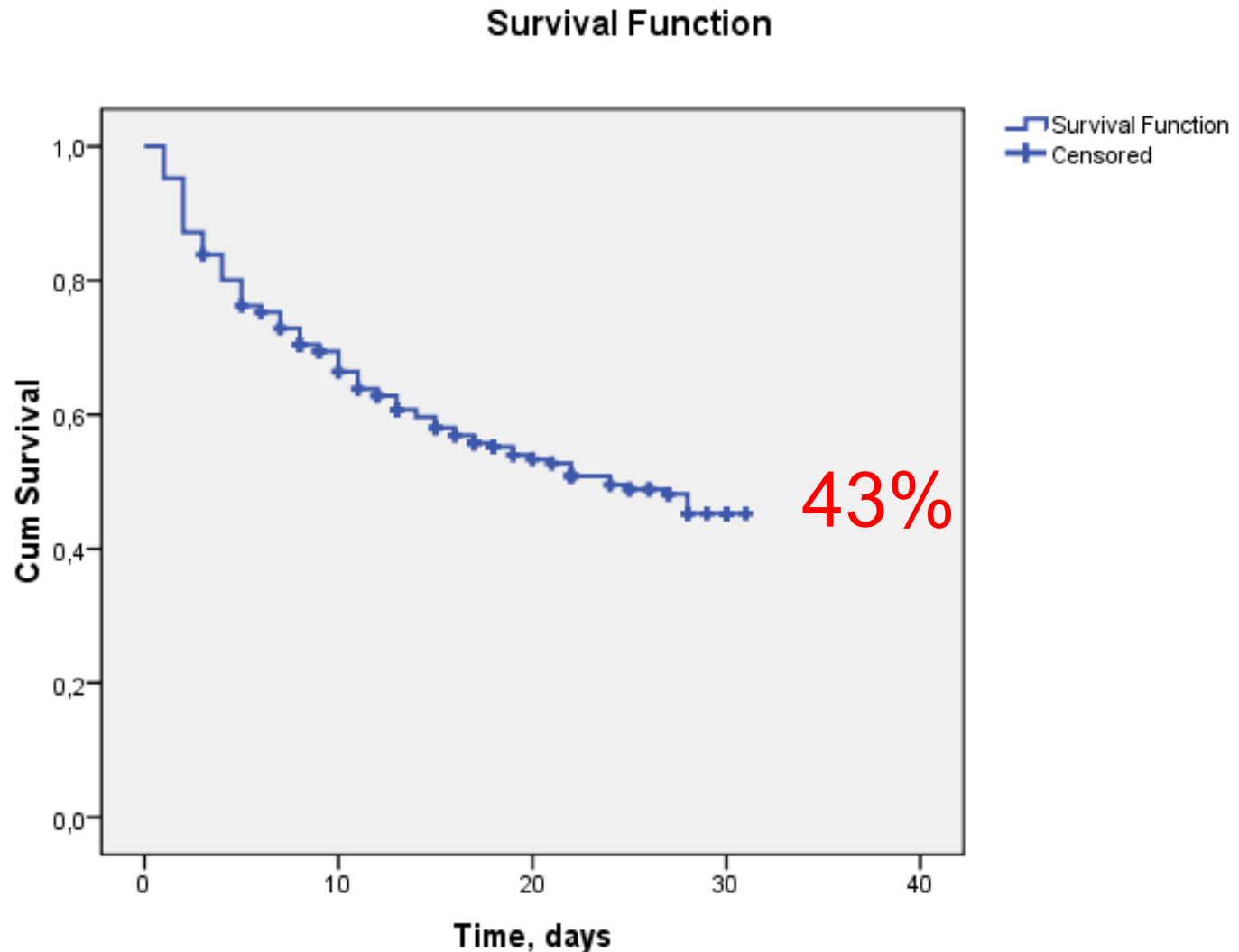
## общая выживаемость (30 дней)



# КРИТ

## общая выживаемость (30 дней)

---



# ЭРА

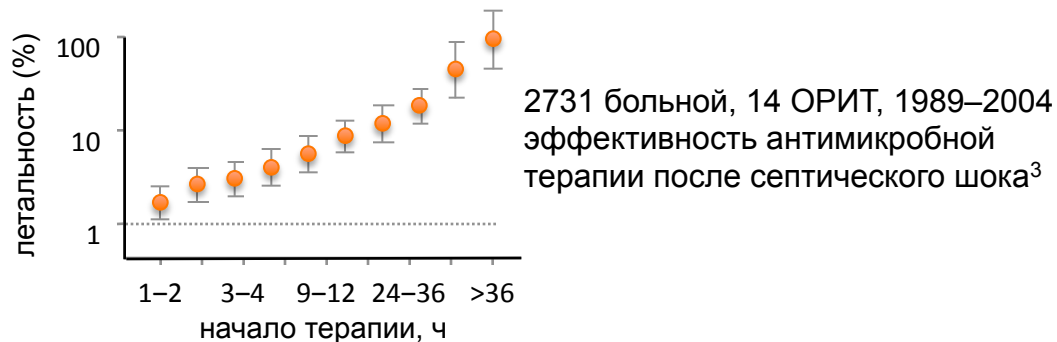
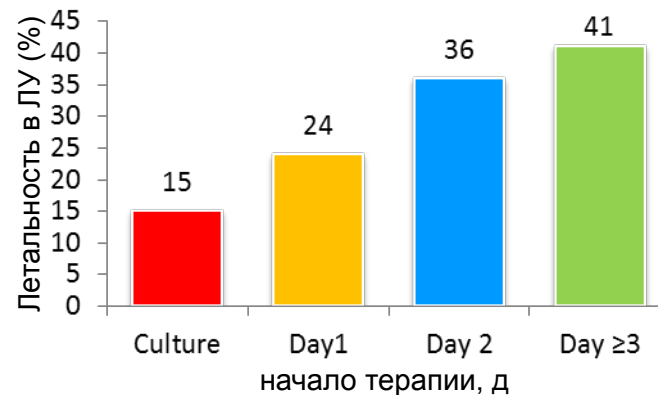
## кандидоз / эффективность анидулафунгина

---

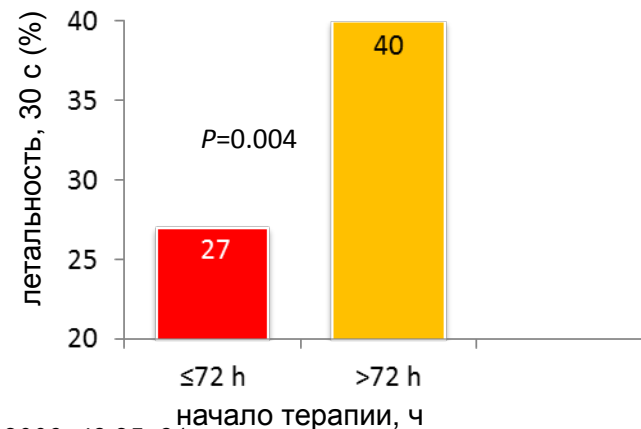
- общая выживаемость пациентов с инвазивным кандидозом в течение 30 суток от начала применения анидулафунгина – 66%
- это существенно выше общей выживаемости больных инвазивным кандидозом (43%) в исследовании КРИТ, в котором не применяли анидулафунгин и эмпирическую терапию

# Кандидемия

## эффективна ранняя терапия



446 больных, 2001–2009



1. Morrell M, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–5; 2. Garey KW, et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31;  
3. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–96. 4. Grim SA, et al. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:707–14.



# Эмпирическая антифунгальная терапия

## ОРИТ / IDSA 2016

---

Эмпирическую антифунгальную терапию назначают больным с факторами риска ИК и  $t > 38^{\circ}\text{C}$ , рефрактерной к антибактериальным ЛС. Следует учитывать результаты серологических исследований и посева нестерильного материала **A II**

При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию начинают немедленно **A II**

Препараты выбора: анидулафунгин 200 → 100 мг/сут, каспофунгин 70 → 50 мг/сут, микафунгин 100 мг/сут) **A II**

Альтернативный препарат - флуконазол 800 → 400 мг/сут (12 → 6 мг/кг/сут), если не применяли ранее и нет колонизации устойчивыми к азолам *Candida* spp. **A II**

Липидный АмВ 3–5 мг/кг/сут назначают при непереносимости остальных противогрибковых ЛС **A III**

Продолжительность эффективной эмпирической терапии – 14 сут **B III**

При отсутствии эффекта в течение 4-5 сут, а также отрицательных результатах посевов крови и серологических исследований, эмпирическую терапию прекращают **A III**

# Эмпирическая антифунгальная терапия рекомендации

---



## Показания

### ***Сочетание следующих признаков:***

- $t > 38^{\circ}\text{C}$  неясной этиологии продолжительностью  $> 4$  суток, резистентная к адекватной антибактериальной терапии
- наличие  $\geq 2$  факторов риска развития инвазивного кандидоза

### ***Препараты выбора***

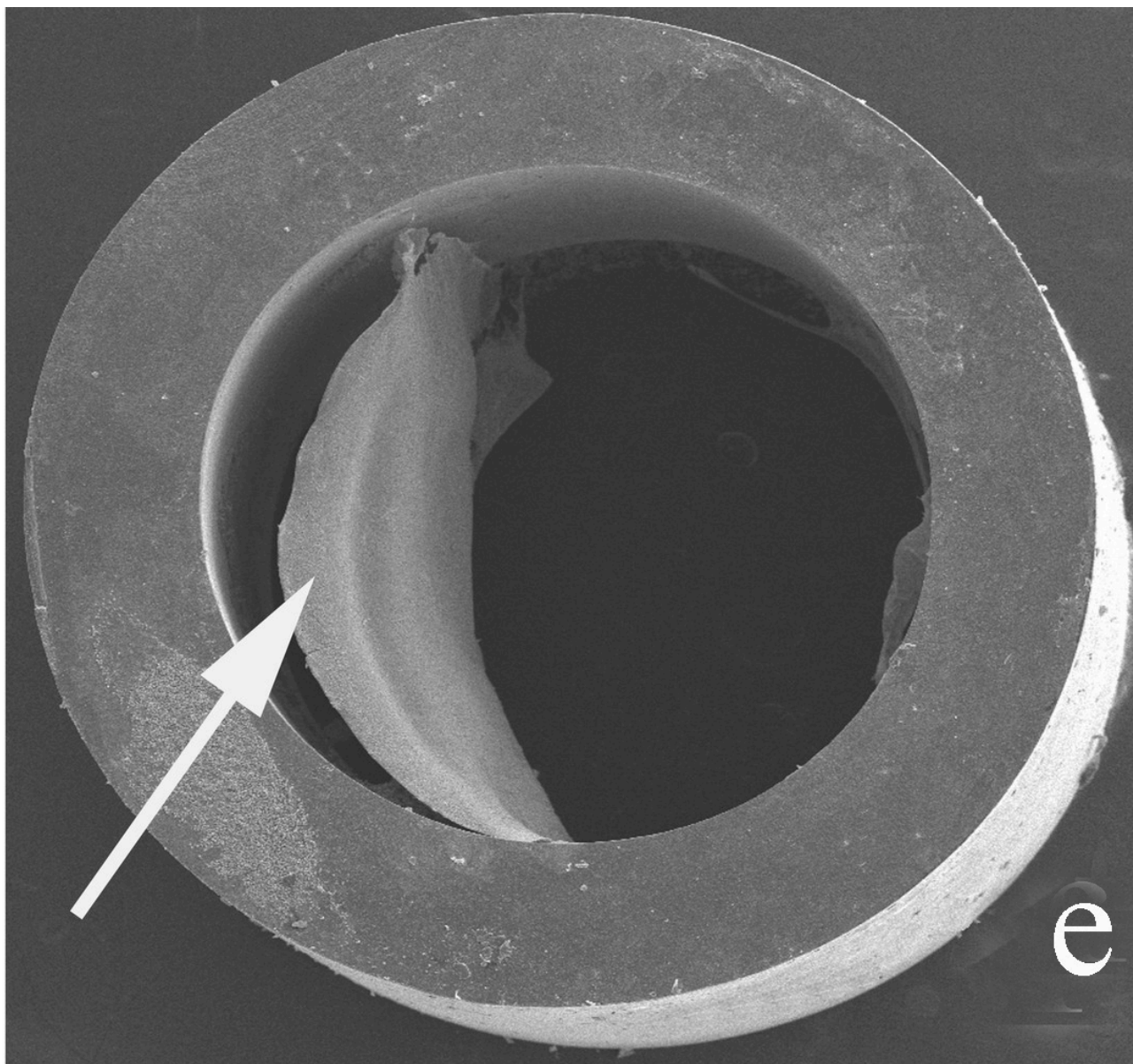
- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**A II**)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**A II**)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (**A II**)

### ***Альтернативный препарат:***

- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**B II**)

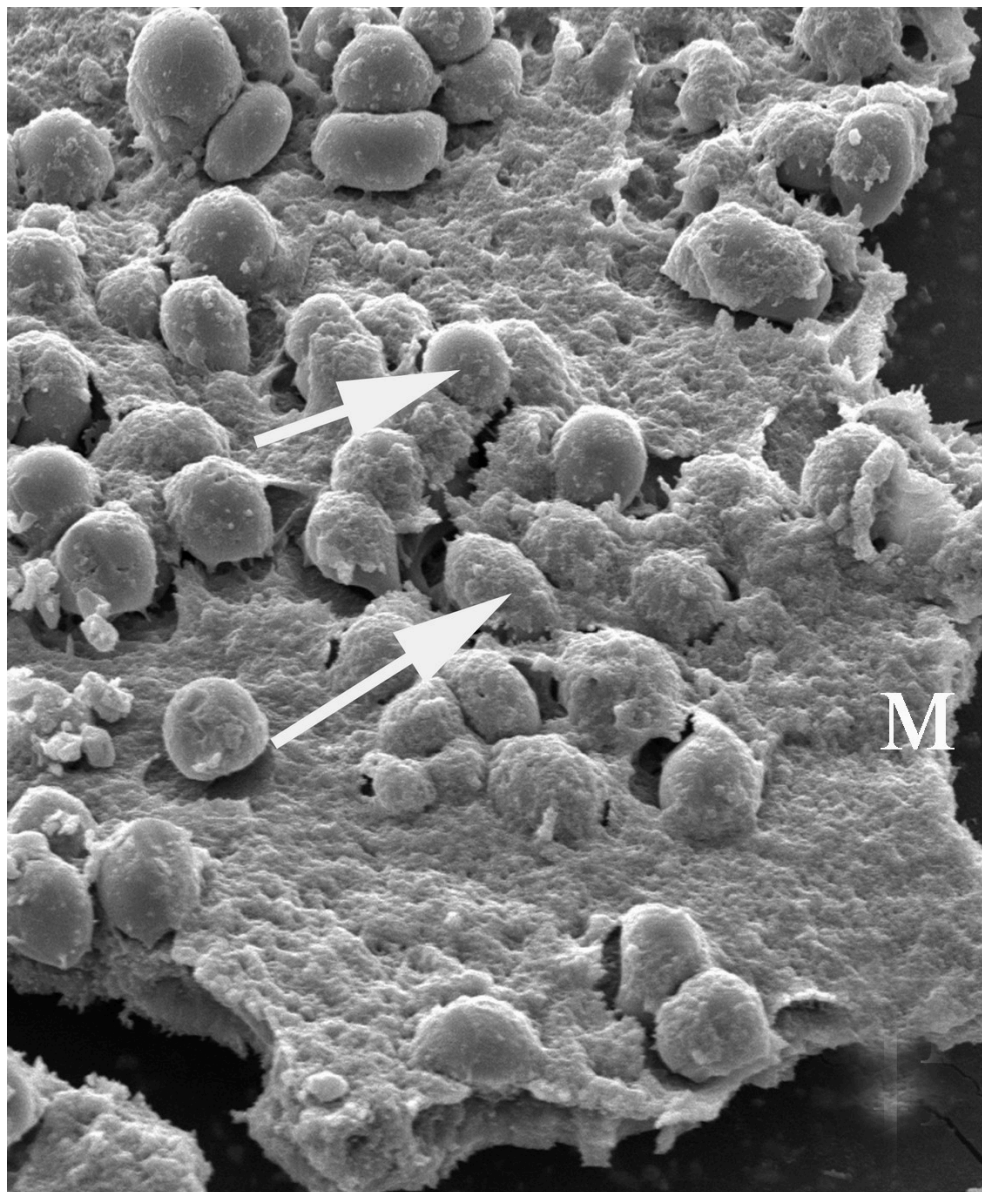
# *Candida* биопленка

---



# *Candida* биопленка

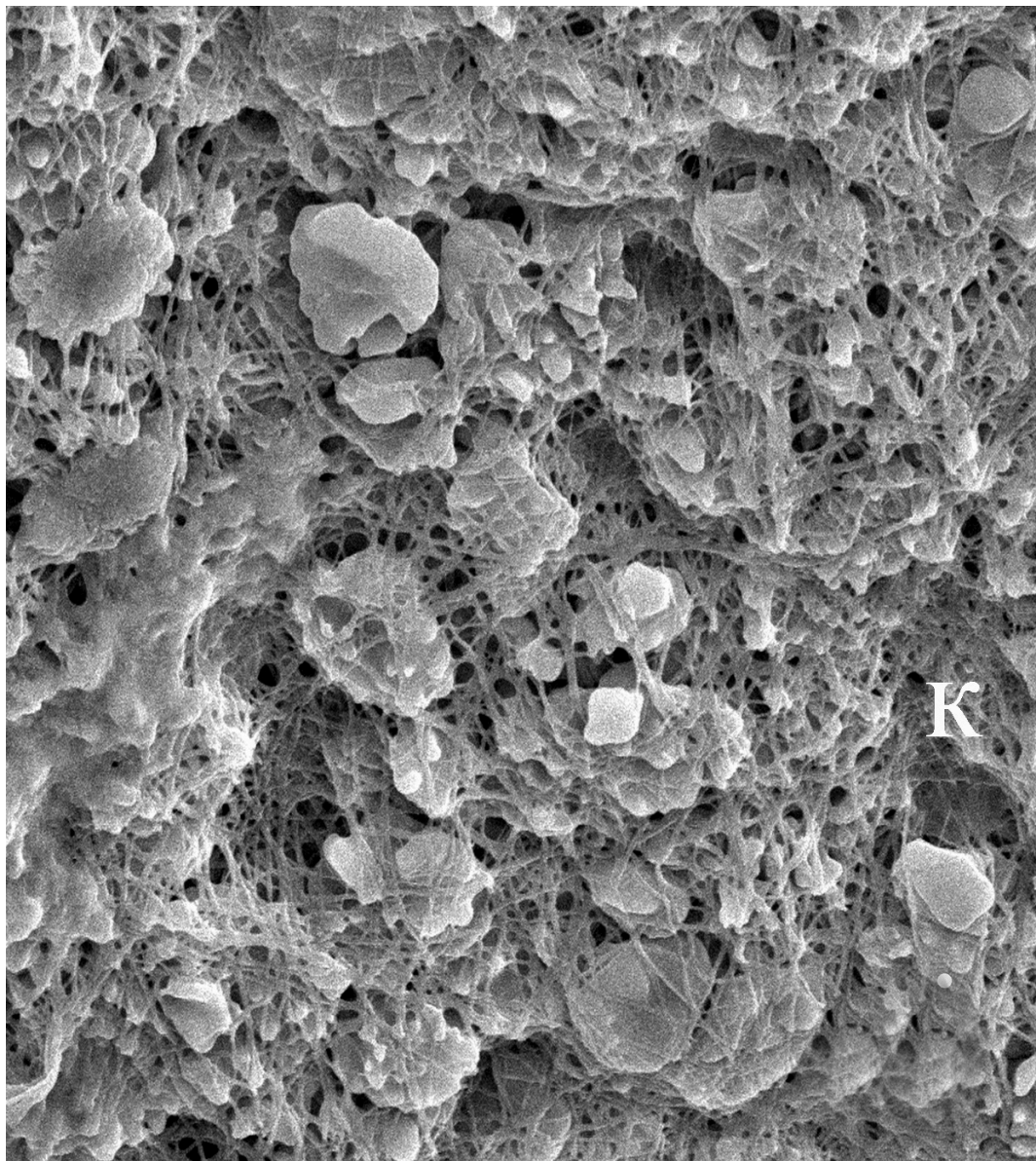
---





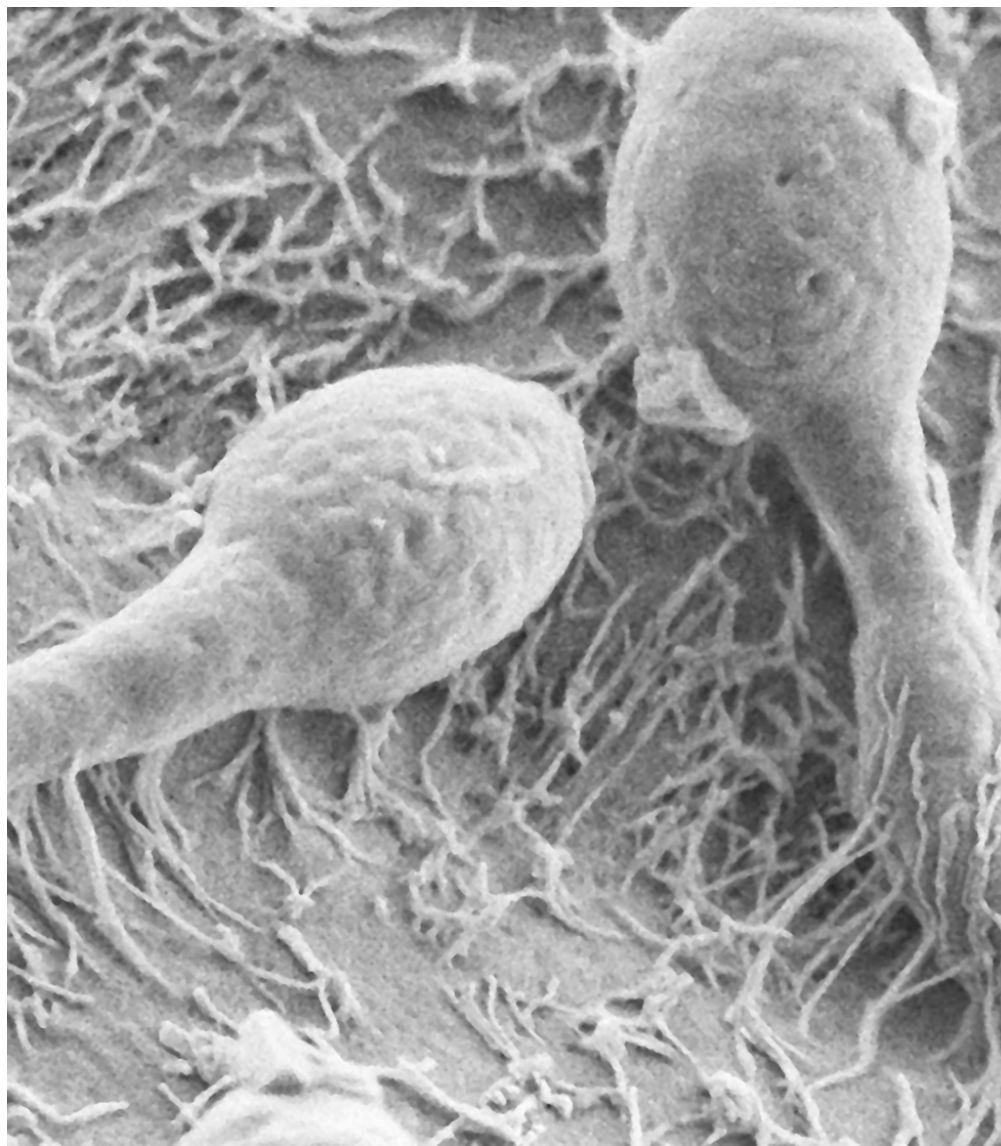
# *Candida* биопленка

---

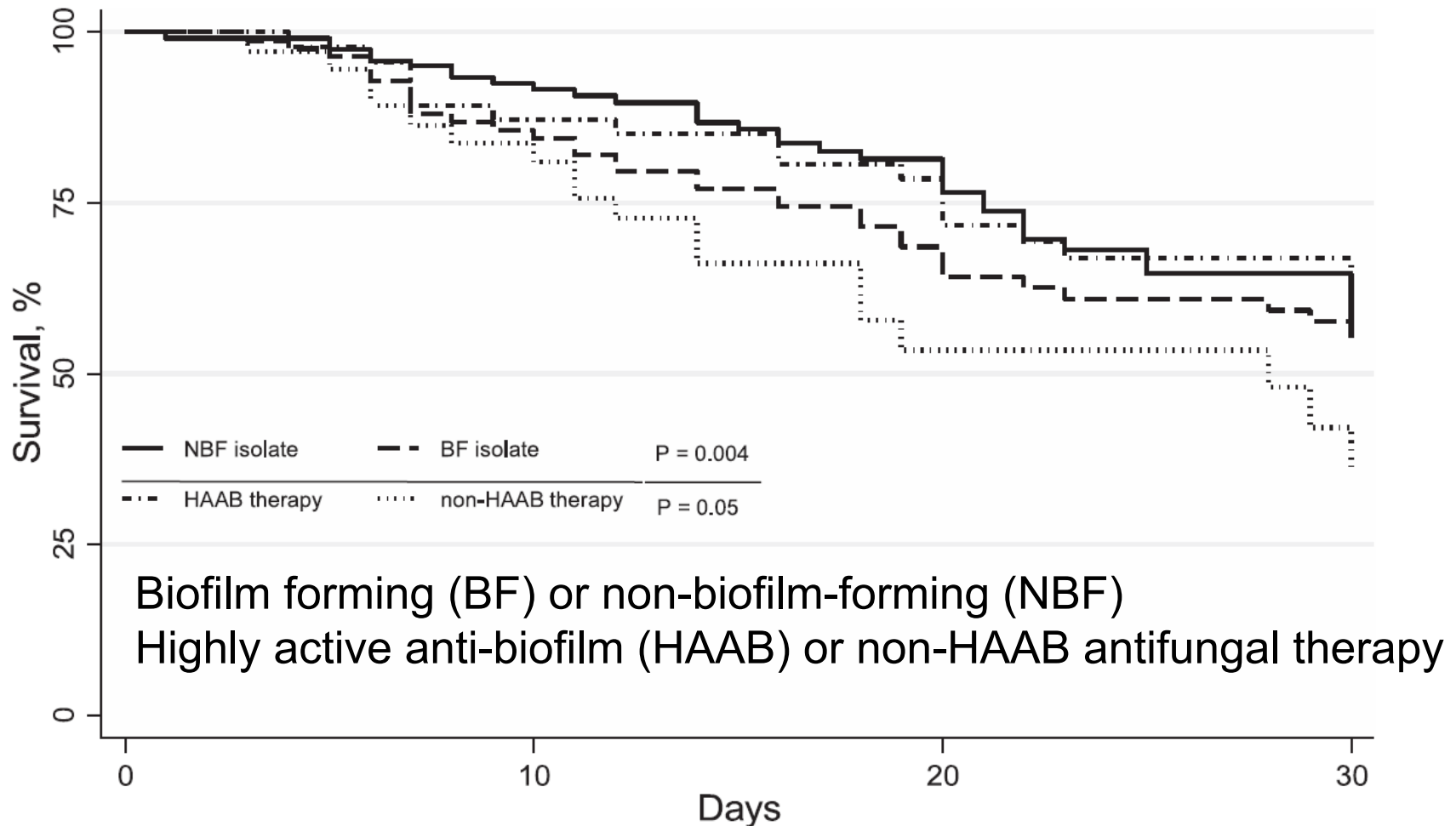


# *Candida* биопленка

---



# *Candida* биопленки эффективность лечения



# Эмпирическая антифунгальная терапия ОРИТ / алгоритм

---

показания для эмпирической терапии

посев крови (40-60 мл для взрослого)  
удаление/замена ЦВК  
эхинокандин (анидулафунгин и пр.)

*Candida* +  
или серология +  
или улучшение состояния

продолжение лечения  
инвазивного кандидоза

через 5 сут: *Candida* -  
серология -  
состояние не улучшилось

отмена  
эхинокандина



# Кандидемия, септический шок

ретроспективное когортное исследование, 2002–2011, n=224

показатели	выжили	умерли	P
N=224	69	155 (69%)	
многофакторный анализ:			
антимикотик <24 ч от начала шока	99% (68)	72% (112)	<0.001
нет контроля источника инфекции <24 ч (напр., замены ЦВК)	1% (1)	39% (61)	<0.001
эхинокандин	77% (53)	49% (76)	<0.001
флуконазол/вориконазол	19% (13)	16% (25)	
амфотерицин В	4% (3)	8% (13)	
без терапии	0% (0)	27% (41)	

1. ранняя терапия
2. замена ЦВК
3. эхинокандин

# Кандидемия, ОДК антимикотики

---



## препараты выбора

- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут (**A I**)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (**A I**)
- микафунгин в/в 100 мг/сут (**A I**)

## альтернативные препараты

- вориконазол в/в 12 мг/кг в 1-й день, затем 8 мг/кг/сут или п/о 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (**B I**)
- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (**C I**)
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (**C II**)

# Эхинокандины

## клиническое применение

---

	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин
взрослые	100 мг/сут (200 мг в 1-й день)	50 мг/сут (70 мг в 1-й день)	100 мг/сут
дети	нет	1-17 лет: 50 мг/м <sup>2</sup> /сут (в 1-й день - 70 мг/м <sup>2</sup> )	2-4 мг/кг/сут
коррекция дозы при почечной недостаточности	нет	нет	нет
коррекция дозы при печёночной недостаточности	нет	да при умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью): 35 мг/сут, нагрузочная доза 70 мг	нет не рекомендован при тяжёлой печёночной недостаточности

Все эхинокандины не подвергаются диализу

# Эхинокандины

## лекарственные взаимодействия

---

### анидулафунгин

- клинически значимых взаимодействий нет

### каспофунгин

- рифампицин, эфавиренц, невирапин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин повышают, а циметидин снижает клиренс каспофунгина – может потребоваться коррекция дозы

### микафунгин

- микафунгин увеличивает ПФК итраконазола (22%), сиролимуса (21%) и нифедипина (18%) - необходим мониторинг токсичности

# Лечение инвазивного кандидоза алгоритм

***Candida* spp. при посеве крови и пр.**

**< 24 ч**

удаление/замена ЦВК  
антимикотики

**препараты выбора**

анидулафунгин **A I**

каспофунгин **A I**

микафунгин **A I**

**альтернативные**

вориконазол **B I**

флуконазол **C I**

лип комплекс АмВ **C II**

**не рекомендованы**

амфотерицин В **D I**

итраконазол **D II**

позаконазол **D II**

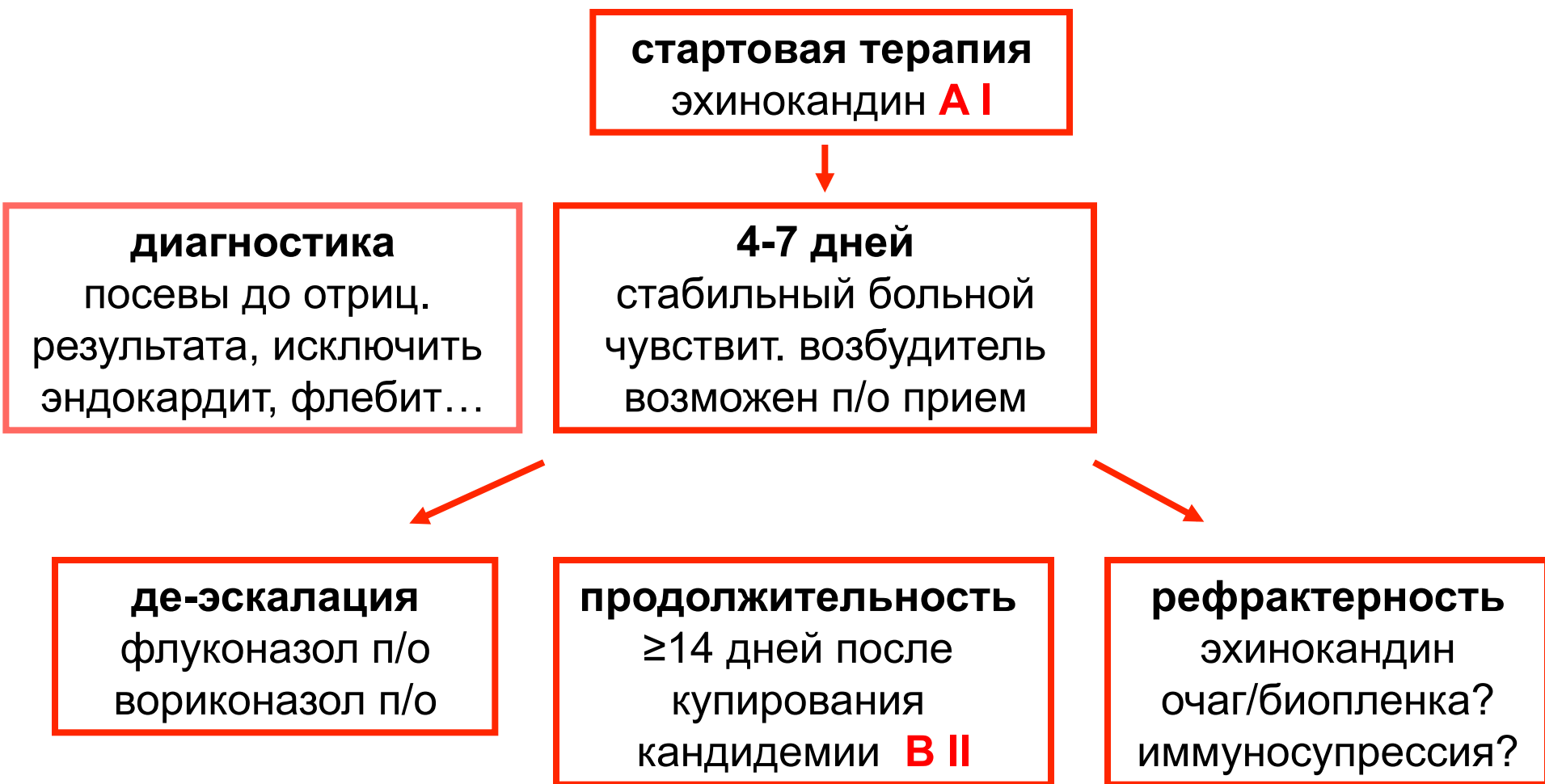
комбинации **D II**

# Лечение инвазивного кандидоза ранняя де-эскалация (эхинокандин → азол)

	все больные	ранняя де-эскалация
	% (N) [95% CI]	% (N) [95% CI]
MITT пациенты (N)	250	102
эффективность (EOT)	68% (170/250) [62.2–73.8]	79% (81/102) [71.6–87.3]
летальность	23% (65/282)	14% (14/102)
эффект / конец в/в терапии	83% (208/250) [78.6–87.8]	95% (97/102) [90.3–99.3]

1. ранняя терапия
2. замена ЦВК
3. эхинокандин
4. де-эскалация

# Лечение инвазивного кандидоза алгоритм

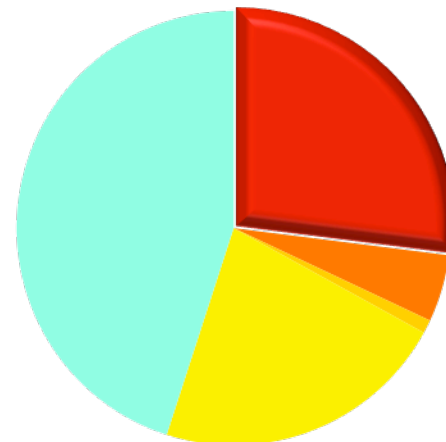


# Инвазивные микозы / распространенность аутопсия (2008-13, 9 187 / 193 095)

■ «обычные» больные  
• 5%



■ СПИД  
• 18%



■ гематология  
• 25%



■ ТГСК  
• 24%

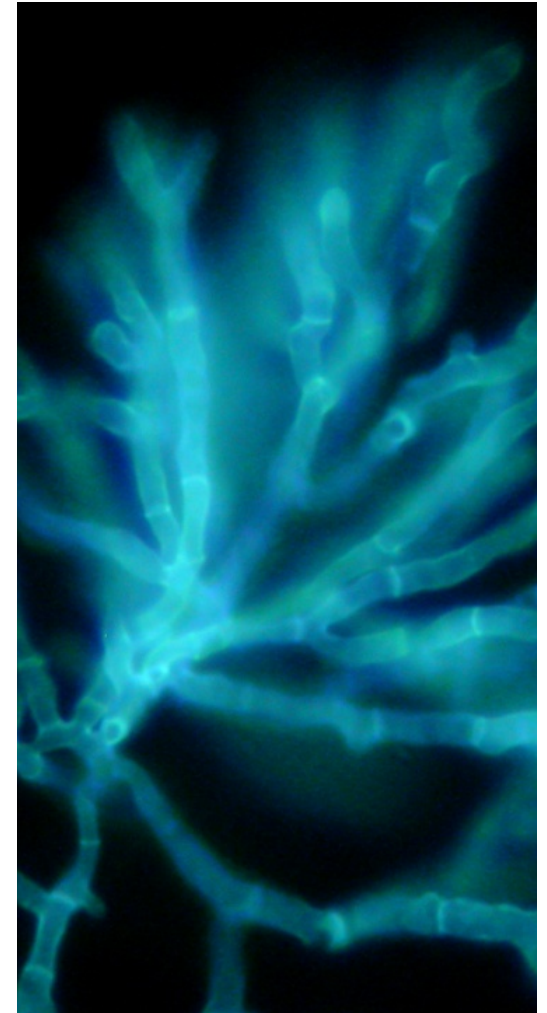
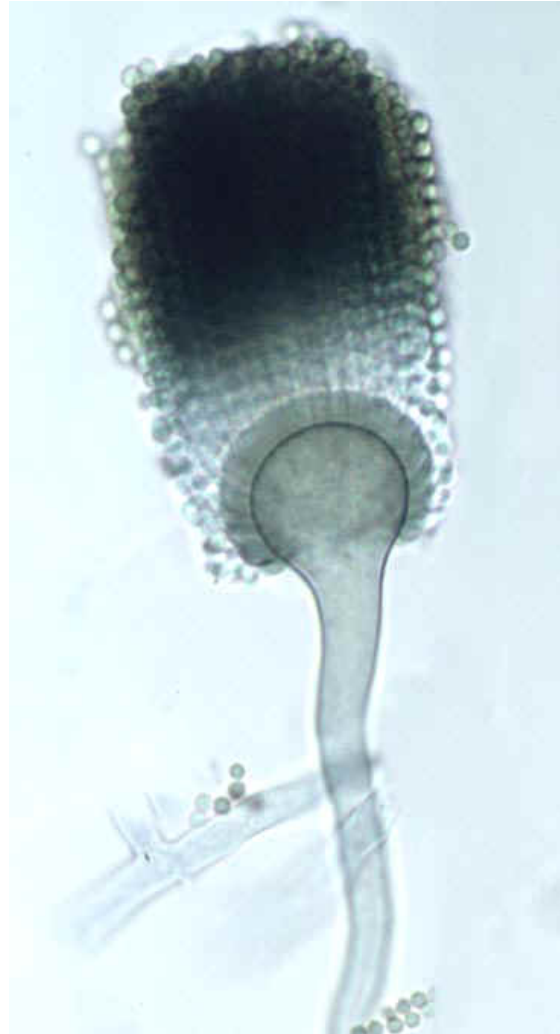


■ *Aspergillus* ■ *Candida* ■ мукормицеты ■ *Cryptococcus* ■ *Pneumocystis*



# *Aspergillus* spp.

---





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

# Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)

CMI  
CLINICAL  
MICROBIOLOGY  
AND INFECTION

ESCMID

## Original article

### Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

A.J. Ullmann<sup>1, 62, 63</sup>, J.M. Aguado<sup>2, 62, 63</sup>, S. Arikan-Akdagli<sup>3, 62, 63</sup>, D.W. Denning<sup>4, 5, 6, 63</sup>,  
 A.H. Groll<sup>7, 62, 63</sup>, K. Lagrou<sup>8, 62, 63</sup>, C. Lass-Flörl<sup>9, 62, 63</sup>, R.E. Lewis<sup>10, 62</sup>,  
 P. Munoz<sup>11, 12, 13, 62, 63</sup>, P.E. Verweij<sup>14, 62, 63</sup>, A. Warris<sup>15, 62, 63</sup>, F. Ader<sup>16, 17, 65</sup>,  
 M. Akova<sup>18, 62, 63</sup>, M.C. Arendrup<sup>19, 62, 63</sup>, R.A. Barnes<sup>20, 63</sup>, C. Beigelman-Aubry<sup>21, 65</sup>,  
 S. Blot<sup>22, 23, 65</sup>, E. Bouza<sup>11, 12, 13, 62, 63</sup>, R.J.M. Brüggemann<sup>24, 62</sup>, D. Buchheidt<sup>25, 62, 63</sup>,  
 J. Cadranel<sup>26, 65</sup>, E. Castagnola<sup>27, 62</sup>, A. Chakrabarti<sup>28, 63</sup>, M. Cuenca-Estrella<sup>29, 62, 63</sup>,  
 G. Dimopoulos<sup>30, 65</sup>, J. Fortun<sup>31, 62, 63</sup>, J.-P. Gangneux<sup>32, 62, 63</sup>, J. Garbino<sup>33, 62, 63</sup>,  
 W.J. Heinz<sup>1, 62, 63</sup>, R. Herbrecht<sup>34, 62</sup>, C.P. Heussel<sup>35, 63</sup>, C.C. Kibbler<sup>36, 63</sup>, N. Klimko<sup>37, 63</sup>,  
 B.J. Kullberg<sup>24, 62, 63</sup>, C. Lange<sup>38, 39, 40, 65</sup>, T. Lehrnbecher<sup>41, 63</sup>, J. Löffler<sup>1, 62, 63</sup>,  
 O. Lortholary<sup>42, 62, 63</sup>, J. Maertens<sup>43, 62, 63</sup>, O. Marchetti<sup>44, 45, 62, 63</sup>, J.F. Meis<sup>46, 62, 63</sup>,  
 L. Pagano<sup>47, 63</sup>, P. Ribaud<sup>48</sup>, M. Richardson<sup>4, 5, 6, 62, 63</sup>, E. Roilides<sup>49, 50, 62, 63</sup>,  
 M. Ruhnke<sup>51, 62, 63</sup>, M. Sanguinetti<sup>52, 62, 63</sup>, D.C. Sheppard<sup>53, 62, 63</sup>, J. Sinkó<sup>54, 62</sup>,  
 A. Skiada<sup>55, 62, 63</sup>, M.J.G.T. Vehreschild<sup>56, 57, 58, 63</sup>, C. Viscoli<sup>59, 62, 63</sup>,  
 O.A. Cornely<sup>56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, \*</sup>

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ» (ФАР)

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ  
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«РОССИЙСКИЙ СЕПСИС ФОРУМ» (РСФ)

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Издание второе, дополненное и переработанное

**Москва  
2015**

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям  
Общероссийская общественная организация  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»  
Российское респираторное общество  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии  
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов  
Российское общество патологоанатомов

# НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

**Российские национальные рекомендации**

2-е издание, переработанное и дополненное

*Под редакцией  
академика РАН Б.Р. Гельфанда*

*Ответственные редакторы  
к.м.н., доцент Д.Н. Проценко,  
к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский*

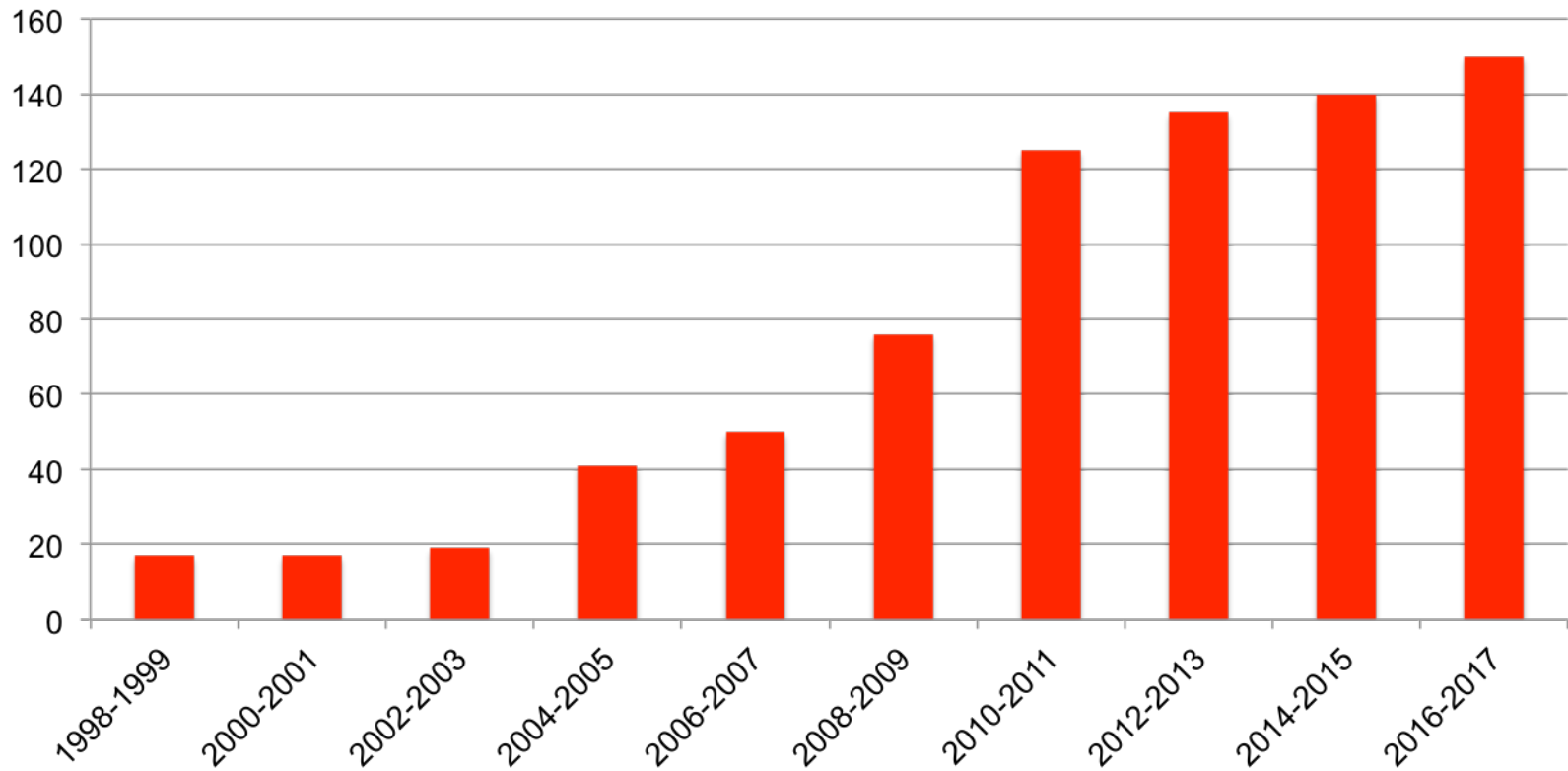


Медицинское информационное агентство  
Москва  
2016

# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге регистр больных, 1998 – 2017, n=700

---

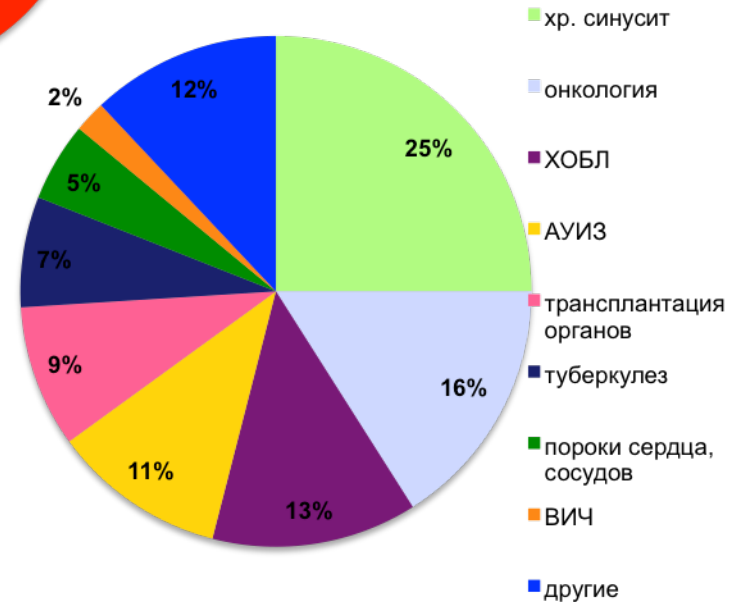
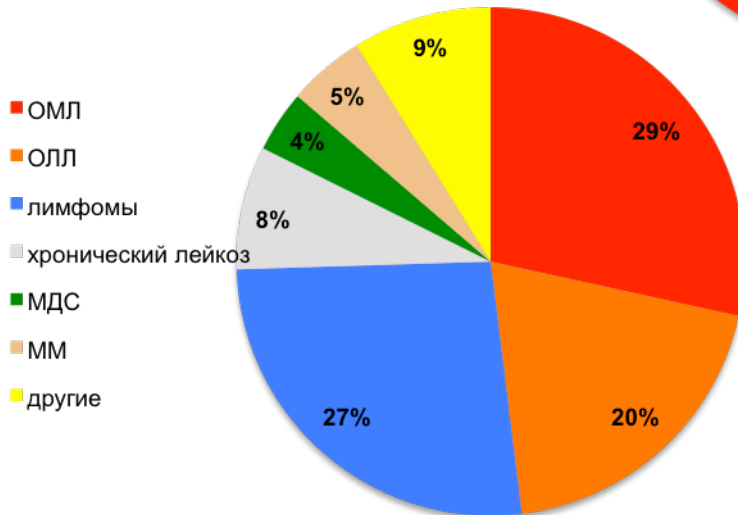
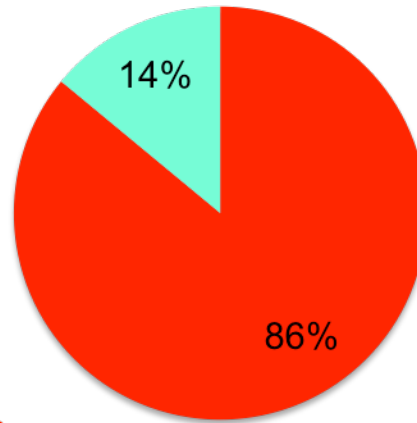
КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ





# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге регистр больных, 1998 – 2017, n=700

■ онкогематология    ■ не гем.



# Иммуноскопрометированный больной

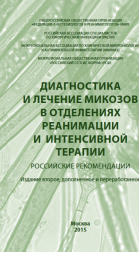
## критерии EORTC 2008

---

- первичный иммунодефицит
- СПИД
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении  $> 10$  дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней
  - длительное ( $> 3$  недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолон  $> 0,3$  мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней
  - недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, алемтузумаб и пр.)
  - реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов алло-трансплантатов костного мозга

# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска

---

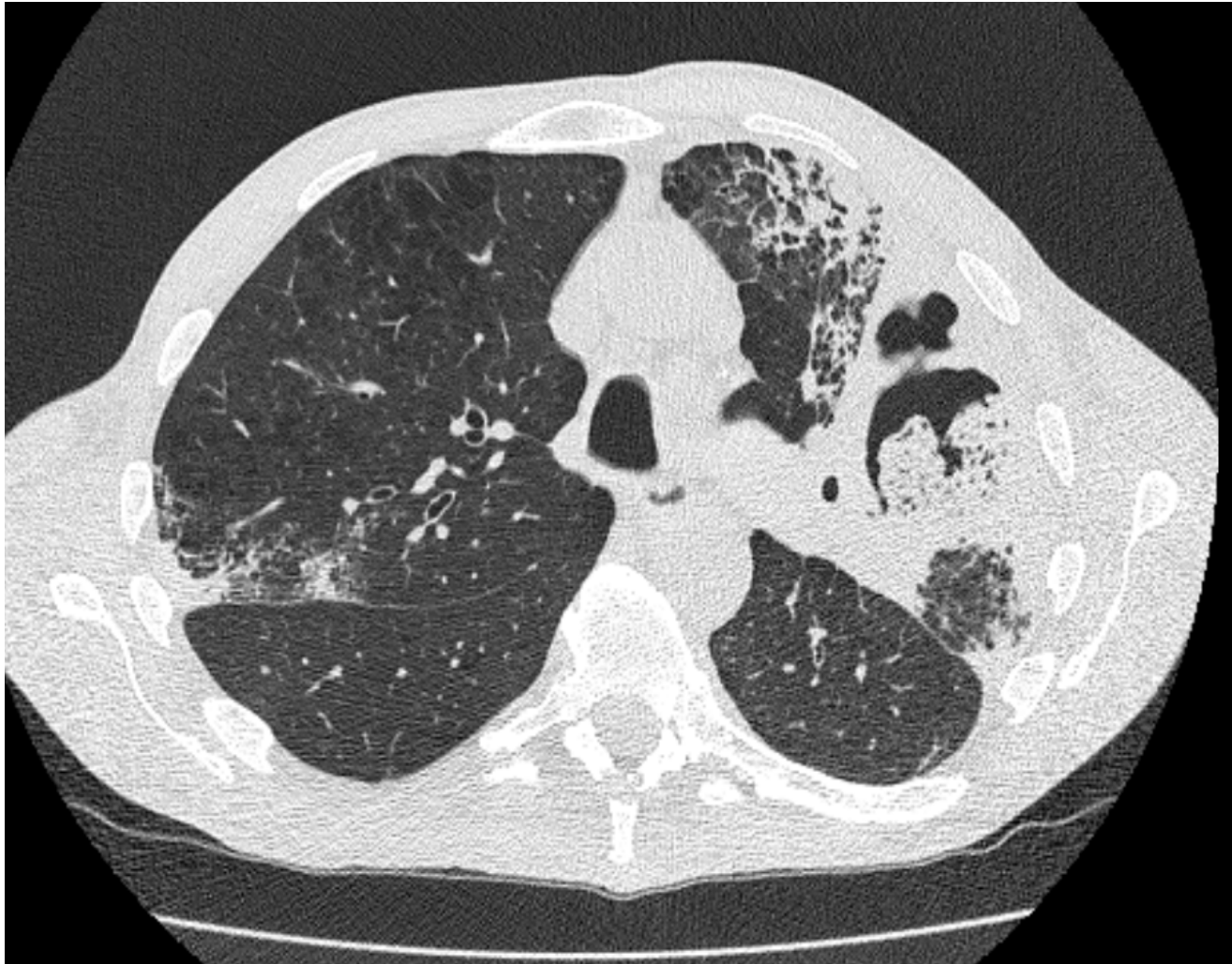


- ХОБЛ + системные ГКС
- респираторный дистресс-синдром
- хроническая печеночная недостаточность
- СПИД
- тяжелая инфекция A/H1N1
- высокая концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении системы вентиляции и пр.

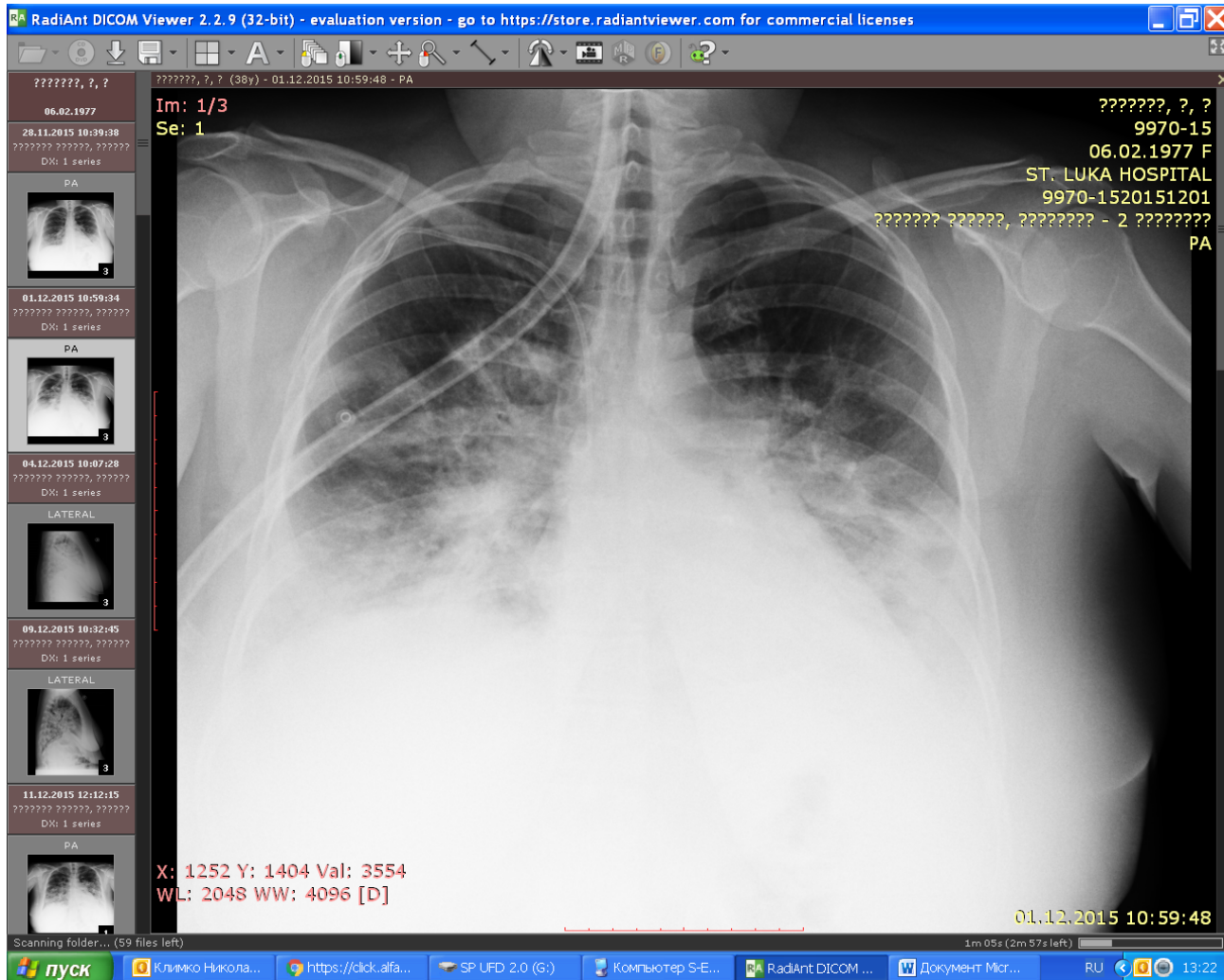


# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / анти-ФНО-а

---



# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / тяжелый грипп



# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

## факторы риска / тяжелый грипп

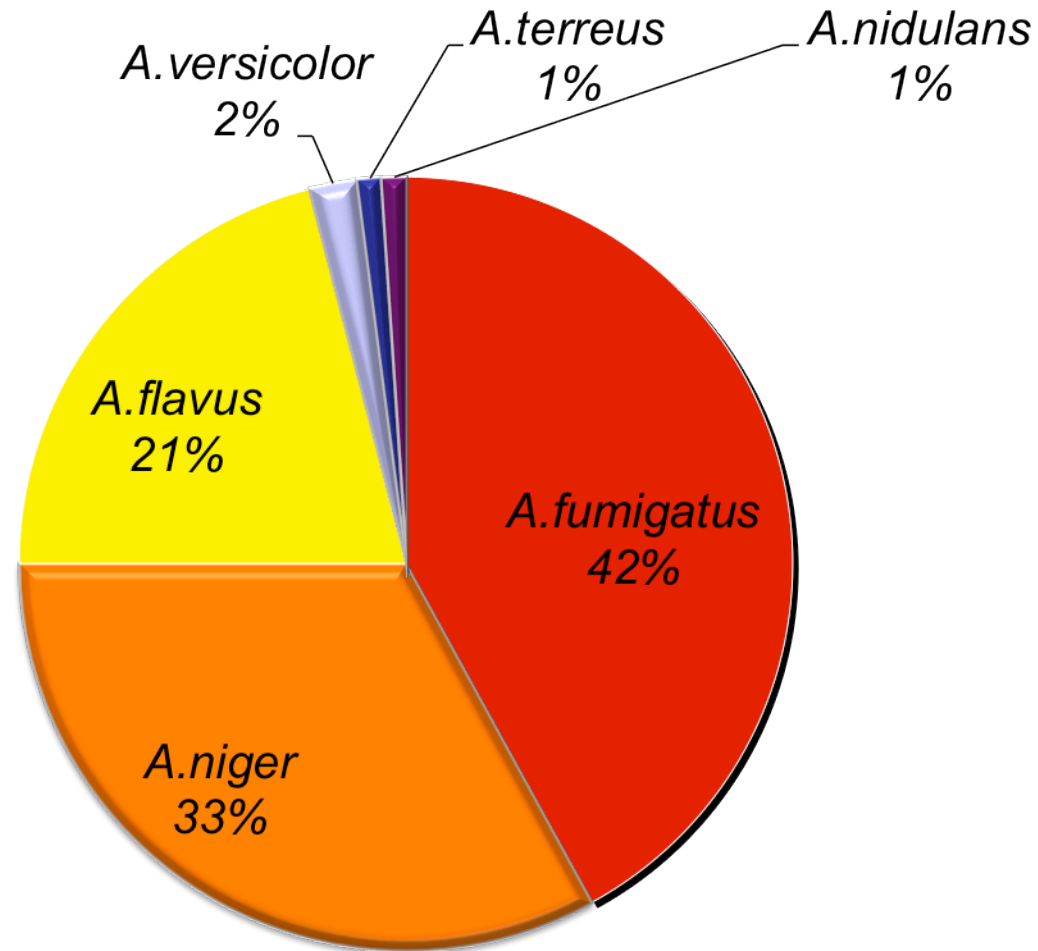
---

- 1 декабря 2015 – 31 марта 2016, Нидерланды, 8 центров
- 144 больных гриппом в ОРИТ
- инвазивный аспергиллез – 23 (16%), тест на галактоманнан +: БАЛ – 94%, сыворотка крови – 71%; *Aspergillus* в БАЛ – 78%
- А/Н1N1 – 91%, осельтамивир или занамивир – 100%
- мужчины 14, женщины 9, медиана возраста – 62 г (34 – 80)
- фоновые заболевания – 70%, нейтропения – 0
- стероиды – 78%
- антифунгальная терапия – 100%, вориконазол – 91%
- летальность: общая – 61%, с фоновыми заболеваниями – 56%, без фоновых заболеваний – 71%

# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

## ЭТИОЛОГИЯ

---



# Возбудители микозов

## чувствительность к антимикотикам

	амфо В	флуконазол	итраконазол	вориконазол	позаконазол	кандины
<i>C.albicans</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч
<i>C.tropicalis</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч
<i>C.parapsilosis</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч/р
<i>C.glabrata</i>	ч	ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч
<i>C.krusei</i>	ч/р	р	ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч
<i>C.lusitaniae</i>	ч/р	ч	ч	ч	ч	ч
<i>Cryptococcus</i> spp.	ч	ч	ч	ч	ч	р
<i>Trichosporon</i> spp.	ч/ч-дз/р	ч-дз/р	ч-дз/р	ч	ч	р
<i>Aspergillus fumigatus</i>	ч	р	ч	ч	ч	ч
<i>Aspergillus terreus</i>	ч-дз/р	р	ч	ч	ч	ч
<i>Fusarium</i> spp.	ч/р	р	р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	р
<i>S. apiospermum</i>	р	р	р	ч/ч-дз	ч/ч-дз	р
<i>S. prolificans</i>	р	р	р	ч-дз/р	ч-дз/р	р
мукормицеты	ч/ч-дз/р	р	р	р	ч/ч-дз/р	р

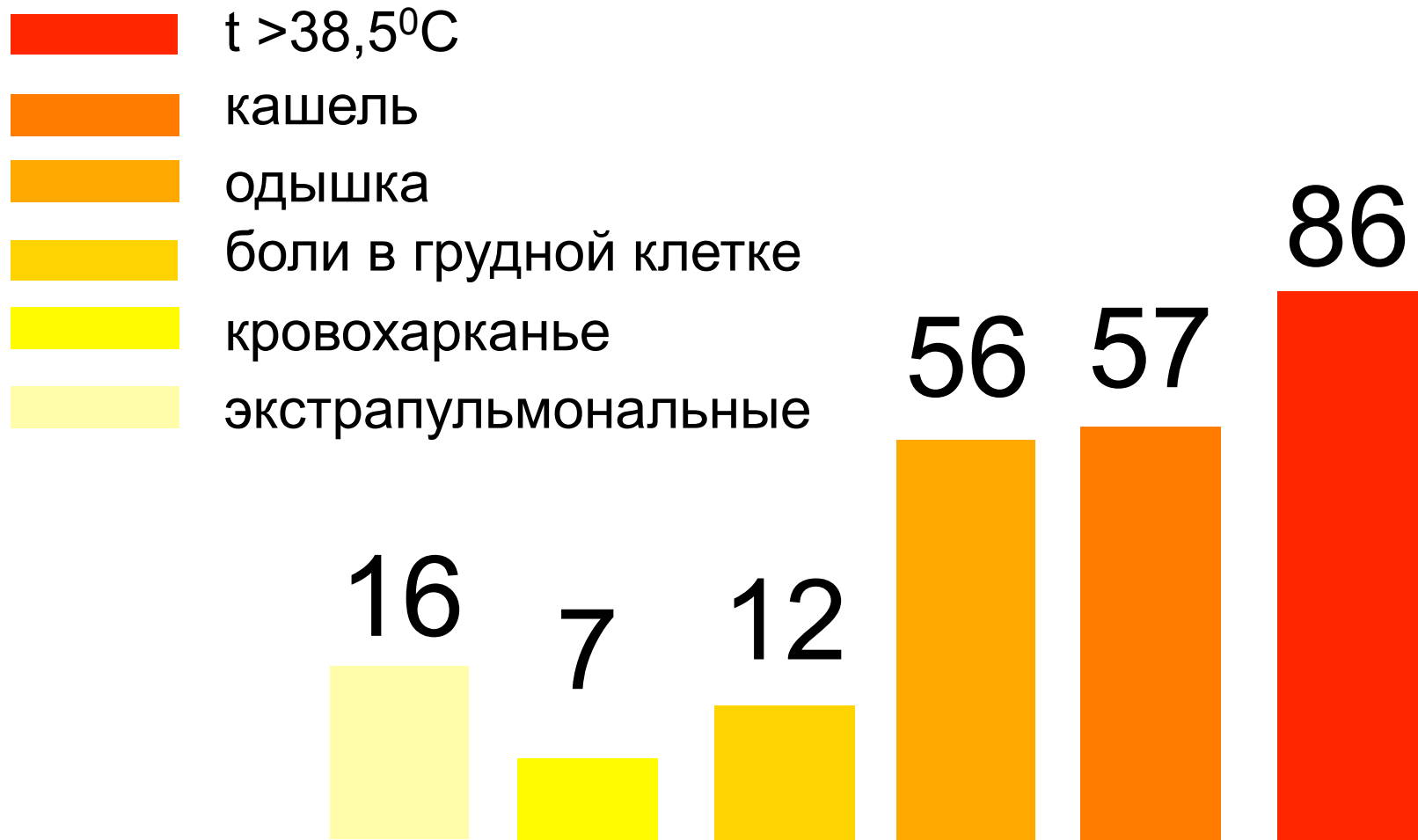
# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге локализация

---

- легкие – 86%
- придаточные пазухи – 12%
- диссеминированный – 5%
- головной мозг – 4%
- брюшная полость – 2%
- глаза – 1%
- эндокард – 0,4%
- лимфатические узлы - 0,4%



# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге клинические признаки (%)

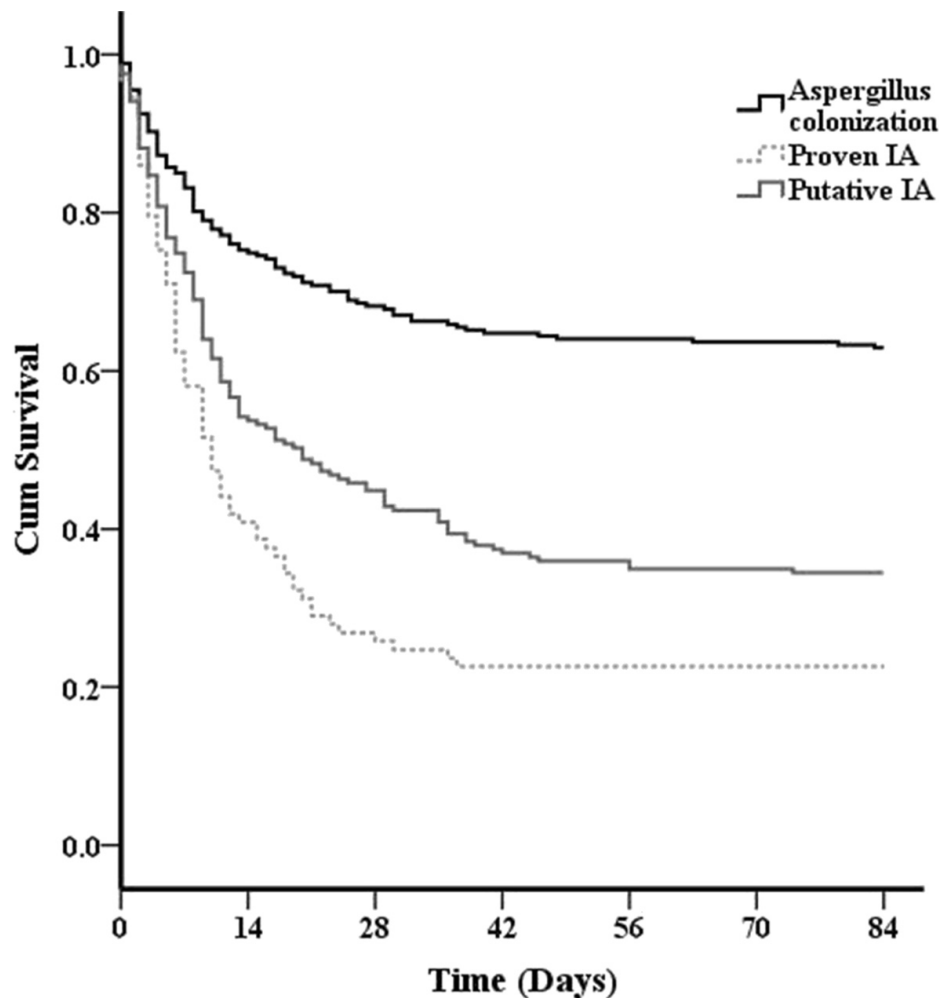




# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

## выживаемость пациентов (8 стран, 30 ОРИТ, n=563)

---





# Инвазивный аспергиллез

## диагностический алгоритм



EFISG

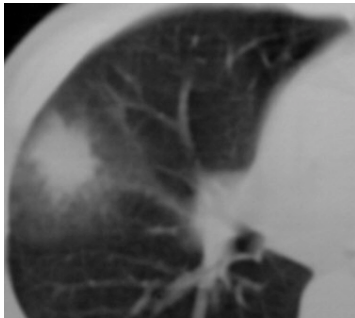
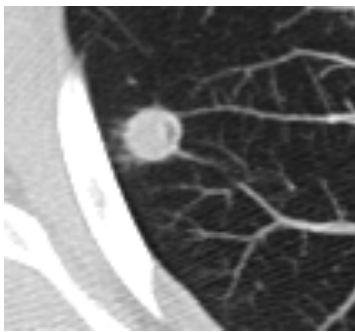

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

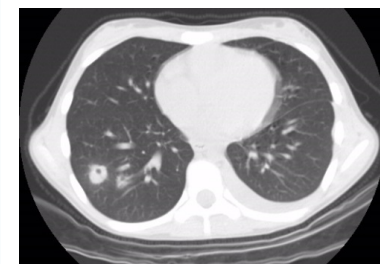
ESCMID FUNGAL INFECTION  
STUDY GROUP



# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

## КТ признаки

КТ-признаки поражения легких	Дети (n = 116), %	Взрослые (n = 433), %	P – уровень значимости различий
	67	59	0,129261
	65	66	0,858346
	40	51	0,088919
Одностороннее поражение	35	34	0,810281
Диффузное поражение	33	37	0,426861
Симптом «матового стекла»	25	27	0,646173
Симптом «серпа»	6	12	0,073102
Симптом «ореола»	4	4	0,868027

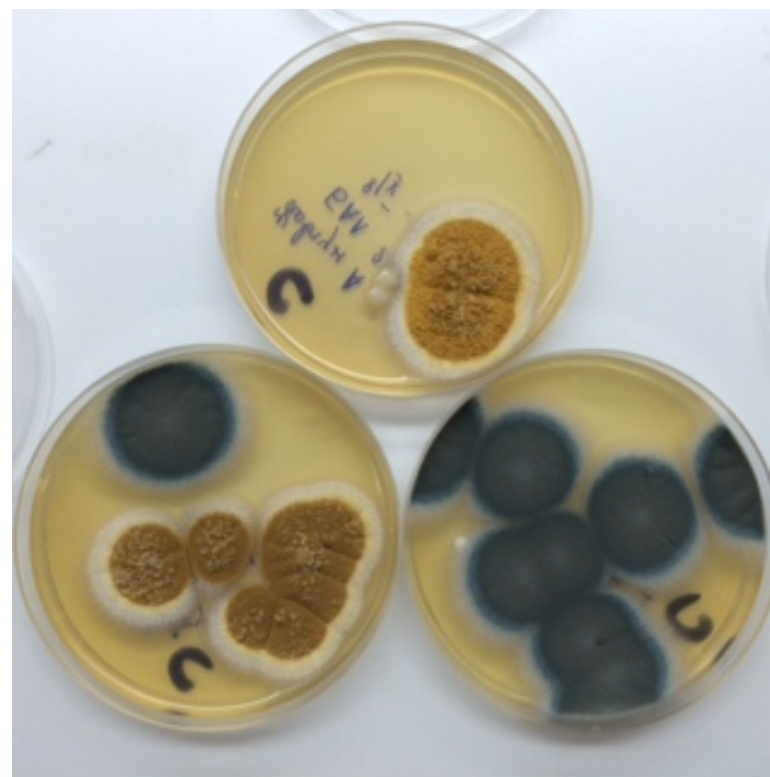
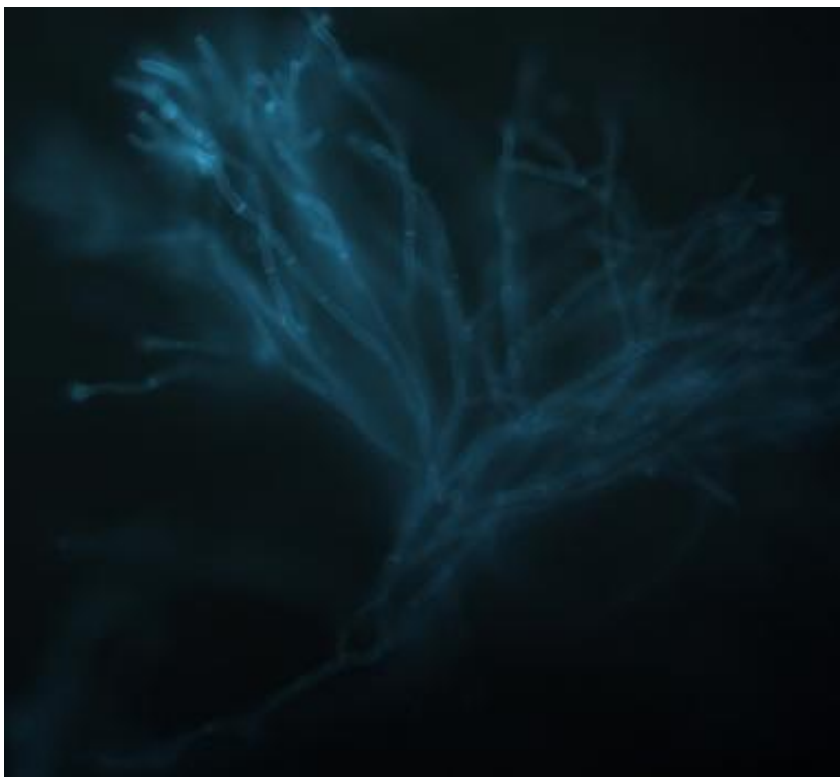


# Инвазивный аспергиллез

## лабораторная диагностика / IDSA, ASM 2013

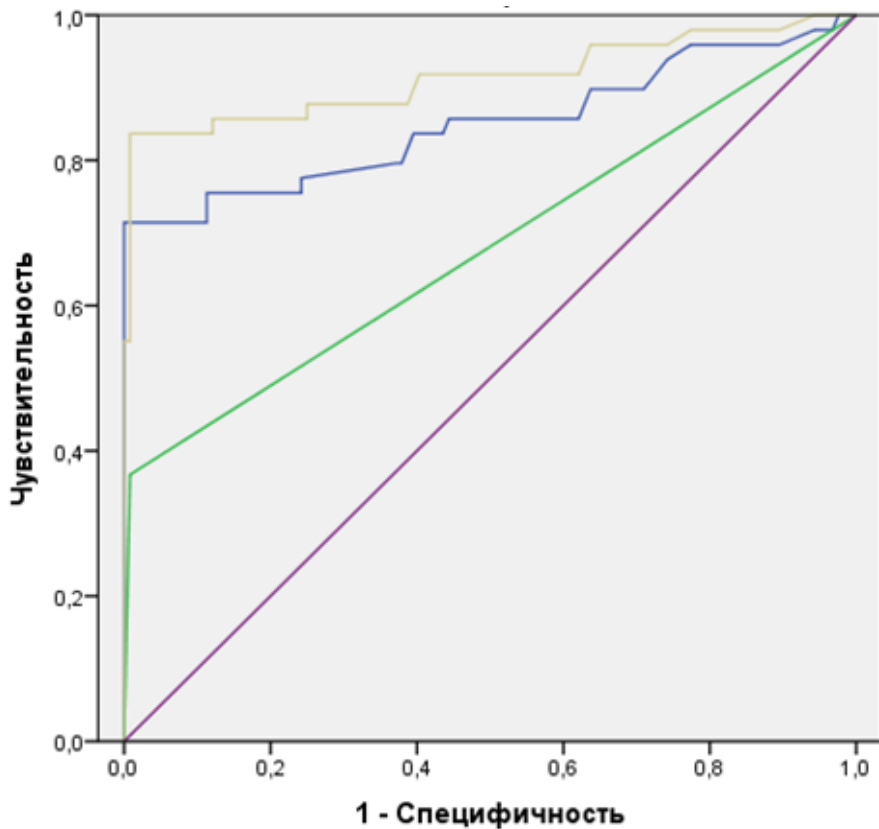
методы диагностики	оптимальный субстрат	доставка, время
микроскопия: КОН + калькофлюор, др. методы	эндотрахеальный аспират БАЛ	стерильный флакон, 2 ч; 4 <sup>0</sup> С – 2-24 ч
посев на микологические среды	БАЛ	
гистология	ткань легкого	стерильный флакон, 2 ч; формалин – 2-14 д
галактоманнан, 1-β-D-глюкан	сыворотка крови БАЛ (галактоманнан)	≤5 д 4 <sup>0</sup> С, >5 д-70 <sup>0</sup> С стерильный флакон, 2 ч; 4 <sup>0</sup> С – 2-24 ч





# Инвазивный аспергиллез микроскопия / посев на среду Сабуро



# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

## БАЛ: микроскопия, посев vs тест на ГМ



ГМ —   
микроскопия + посев —   
комбинация —   
опорная линия — 

чувствительность ГМ БАЛ – 73%

специфичность ГМ БАЛ – 98%

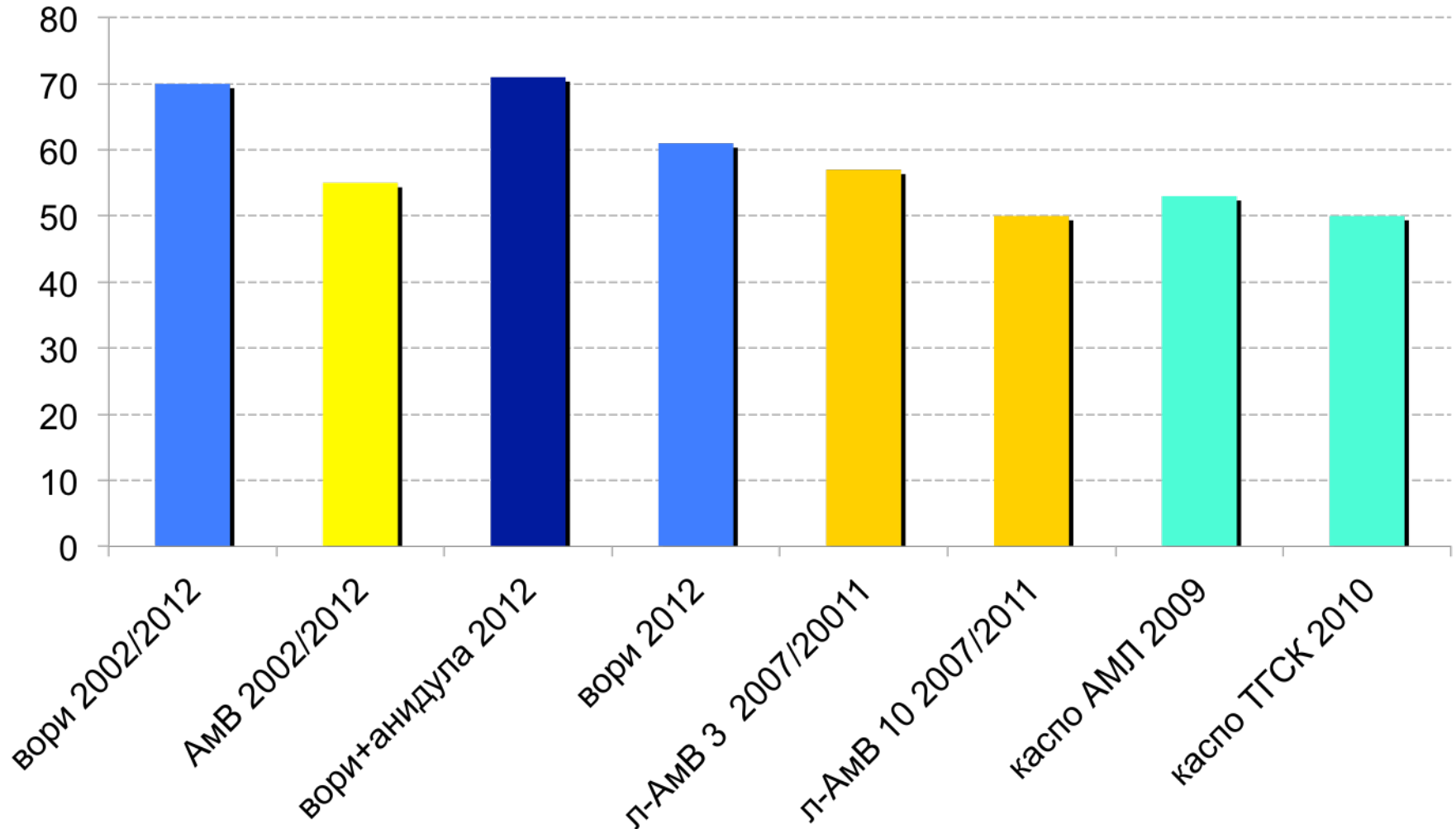
**NNS (Number Needed to Screen) =  $1/(IY \times Prev) = 11,7$**   
число пациентов, которые должны быть обследованы для предотвращения 1 неблагоприятного события

AUC – 0,914  
ДИ – 95%  
p<0,001

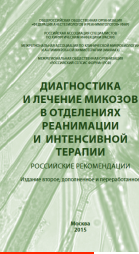
# Инвазивный аспергиллез

клинические исследования / выживаемость (%)

---



# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ лечение



## *Препарат выбора*

- вориконазол в/в 12 → 8 мг/кг/сут **A I**

## *Альтернативные препараты*

- эхинокандины **B II**
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сут **B II**

## *При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:*

- вориконазол или липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с эхинокандином **B II**
- позаконазол 800 мг/сут **B II**

# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

## факторы риска / тяжелый грипп

---

- 1 декабря 2015 – 31 марта 2016, Нидерланды, 8 центров
- 144 больных гриппом в ОРИТ
- инвазивный аспергиллез – 23 (16%), тест на галактоманнан +: БАЛ – 94%, сыворотка крови – 71%; *Aspergillus* в БАЛ – 78%
- А/Н1N1 – 91%, осельтамивир или занамивир – 100%
- мужчины 14, женщины 9, медиана возраста – 62 г (34 – 80)
- фоновые заболевания – 70%, нейтропения – 0
- стероиды – 78%
- антифунгальная терапия – 100%, вориконазол – 91%
- летальность: общая – 61%, с фоновыми заболеваниями – 56%, без фоновых заболеваний – 71%



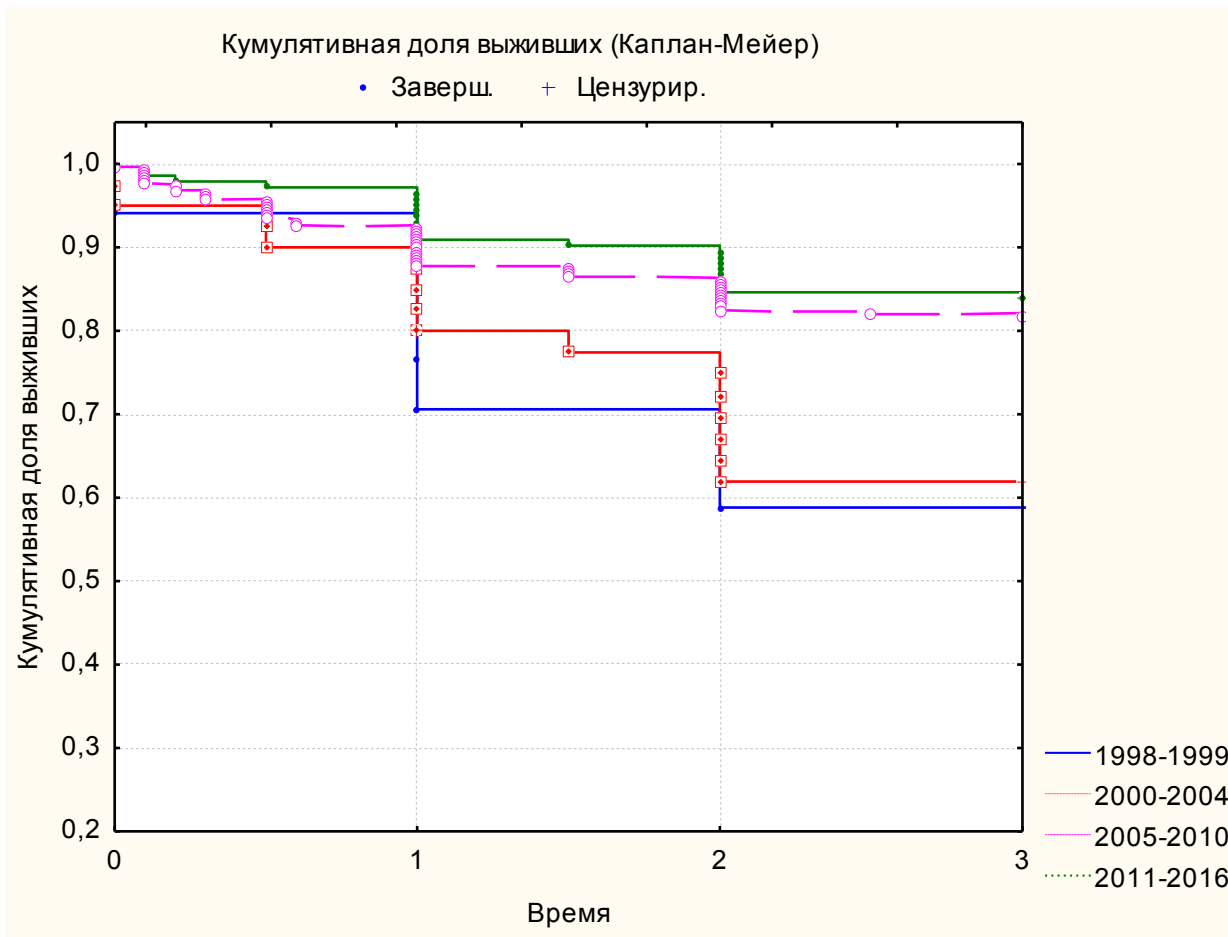
# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

## факторы риска / тяжелый грипп

---

- 1 декабря 2015 – 31 марта 2016, Нидерланды, 8 центров
- 144 больных гриппом в ОРИТ
- инвазивный аспергиллез – 23 (16%), тест на галактоманнан +: БАЛ – 94%, сыворотка крови – 71%; *Aspergillus* в БАЛ – 78%
- А/Н1N1 – 91%, осельтамивир или занамивир – 100%
- мужчины 14, женщины 9, медиана возраста – 62 г (34 – 80)
- фоновые заболевания – 70%, нейтропения – 0
- стероиды – 78%
- антифунгальная терапия – 100%, вориконазол – 91%
- летальность: общая – 61%, с фоновыми заболеваниями – 56%, без фоновых заболеваний – 71%
- медиана начала антифунгальной терапии от диагноза гриппа: выжившие – 2 сутки, умершие – 9 сутки ( $p=0,06$ )

# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге общая выживаемость: 1998-2016 г., n=620



- ранняя диагностика (ФБС) и адекватная терапия улучшают выживаемость больных



# Помни о грибах!

КЛИМКО Н.Н.

МИКОЗЫ:  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Руководство для врачей  
Издание третье, дополненное и переработанное

тел. + 7 812 303 51 46

e-mail: [n\\_klimko@mail.ru](mailto:n_klimko@mail.ru)