

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**

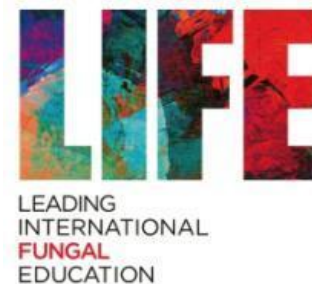


Н.Н.Климко

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**

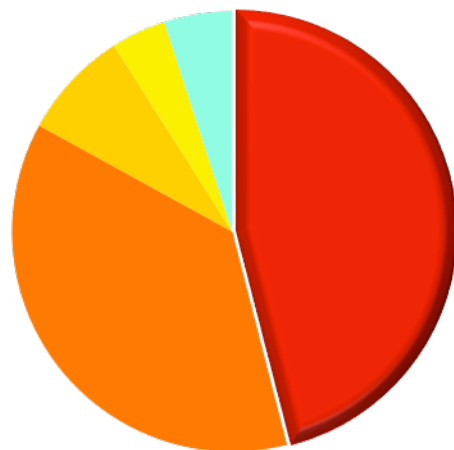




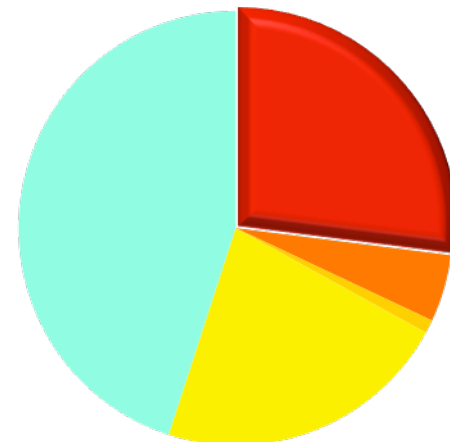
Инвазивные микозы / распространенность

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

■ «обычные»
больные
• 5%



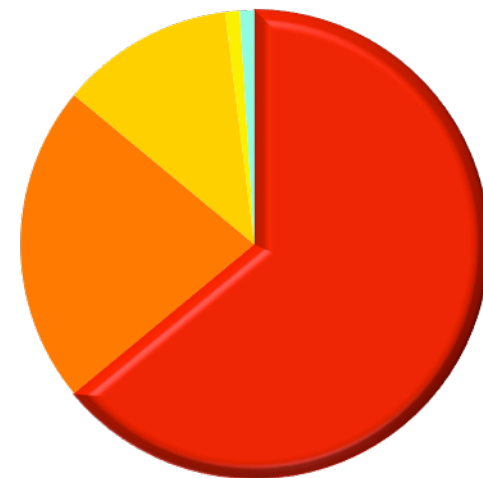
■ СПИД
• 18%



■ гематология
• 25%



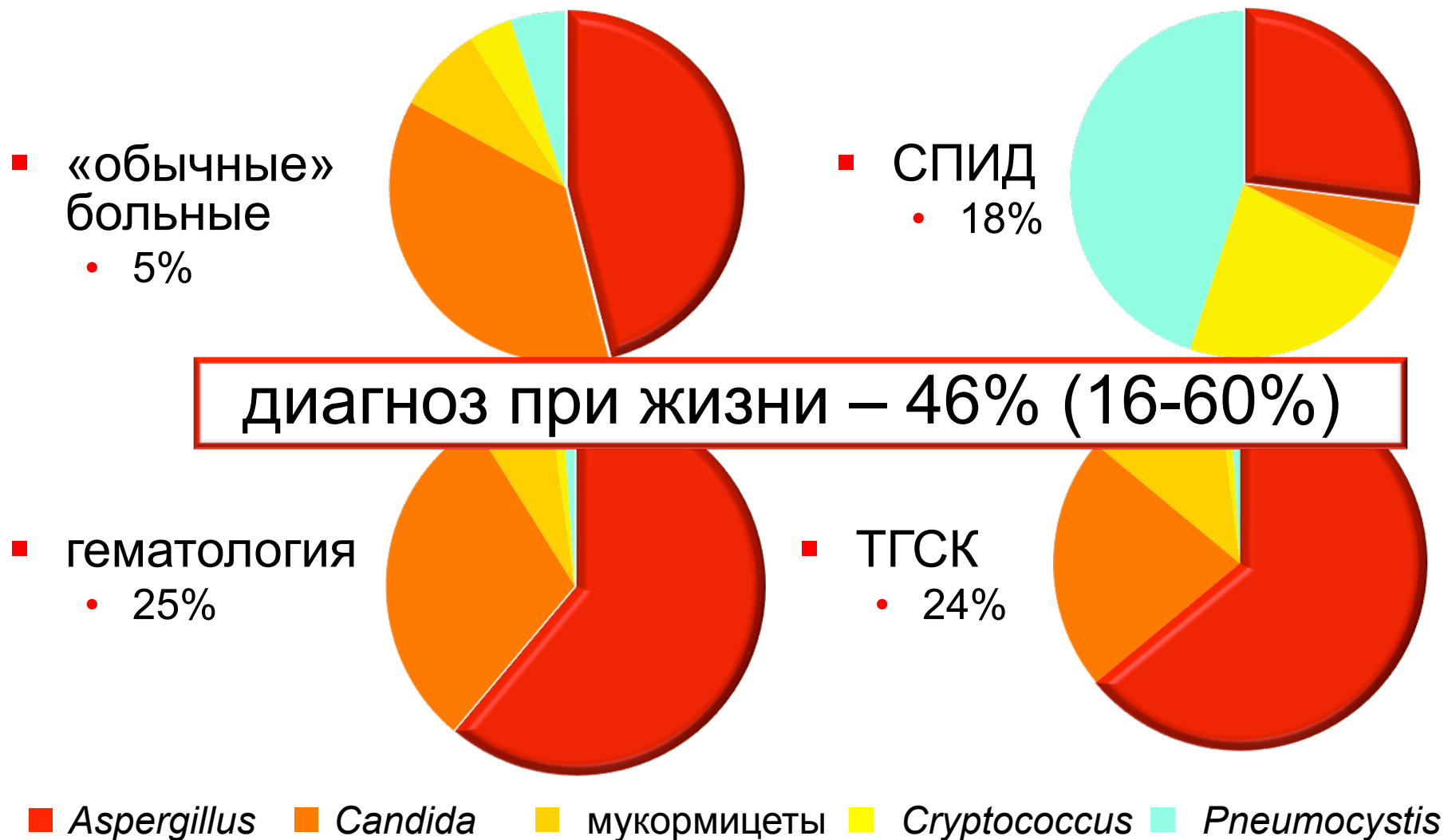
■ ТГСК
• 24%



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

Инвазивные микозы / распространенность

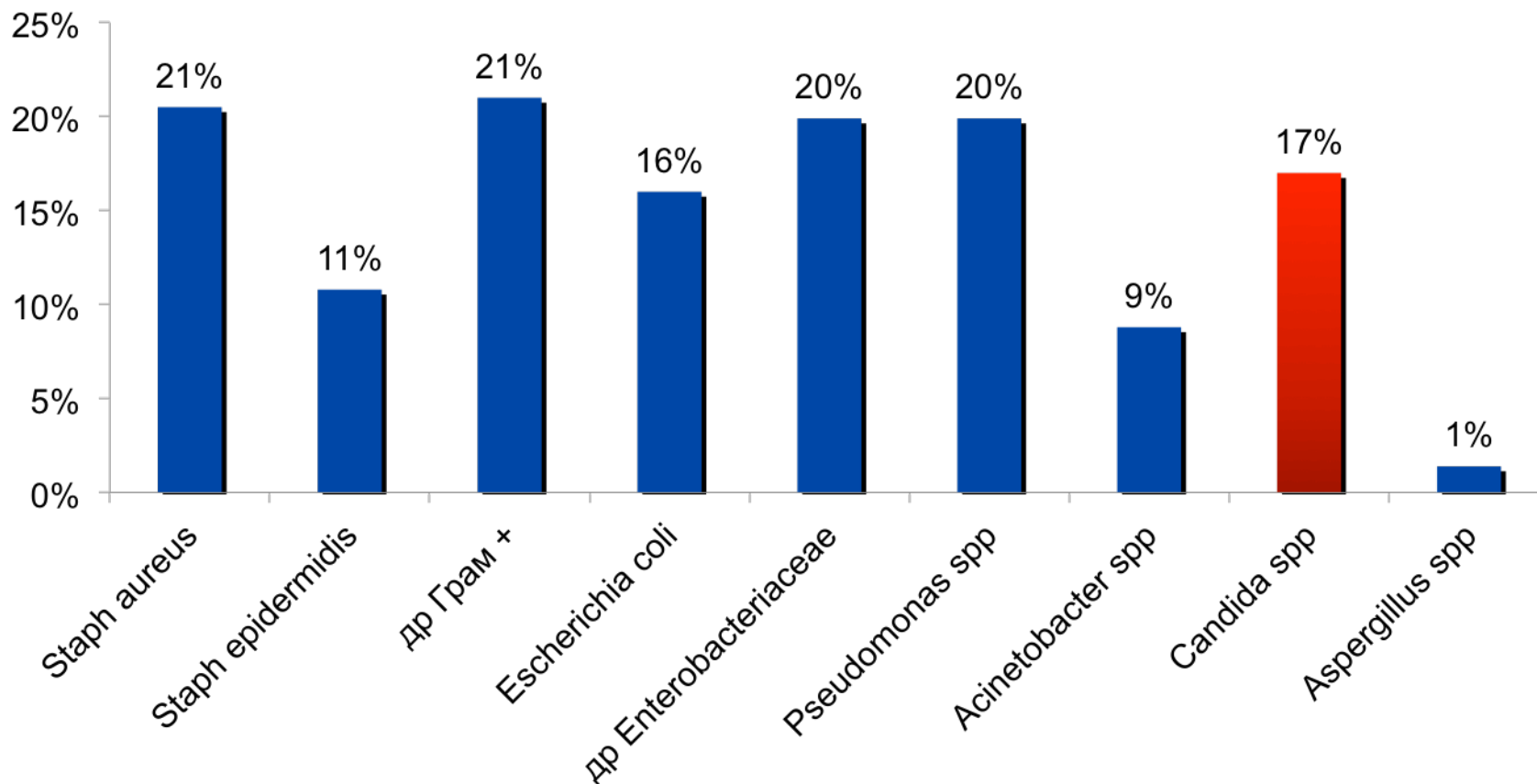
8 стран, 2008-13 гг., 193 095 аутопсий / 9 187 микозов



Распространенность инфекции в ОРИТ

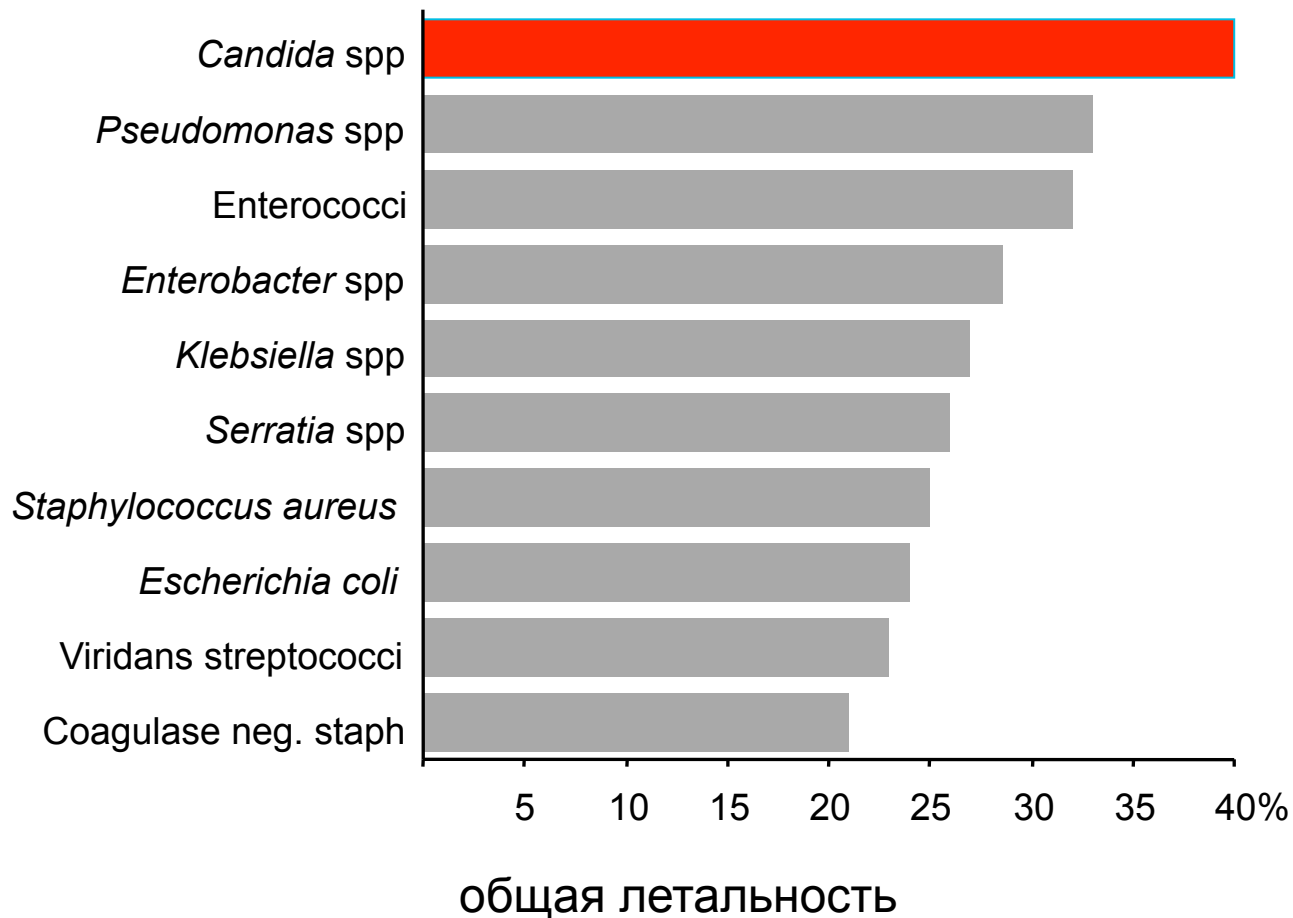
EPIC II

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



Инфекции кровотока

Candida – самый опасный патоген



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*

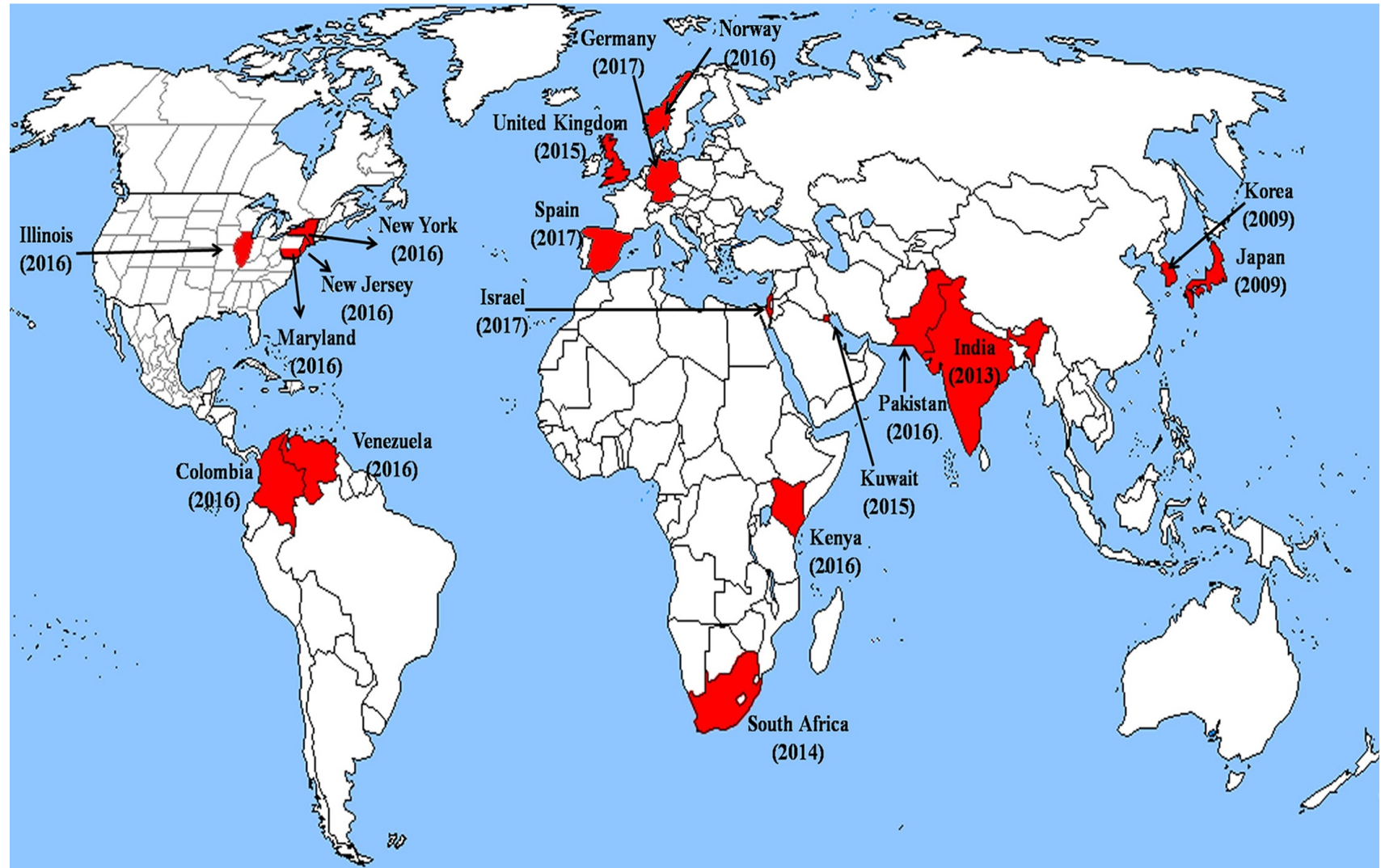
Summary: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has received reports from international healthcare facilities that *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant (MDR) yeast, is causing invasive healthcare-associated infections with high mortality. Some strains of *C. auris* have elevated 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 Japan¹. Since the 2009 report, *C. auris* infections, specifically fungemia, have been reported from South Korea², India³, South Africa⁴, and Kuwait⁵. Although published reports are not available, *C. auris* has also been identified in Colombia, Venezuela, Pakistan, and the United Kingdom.

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,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

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)

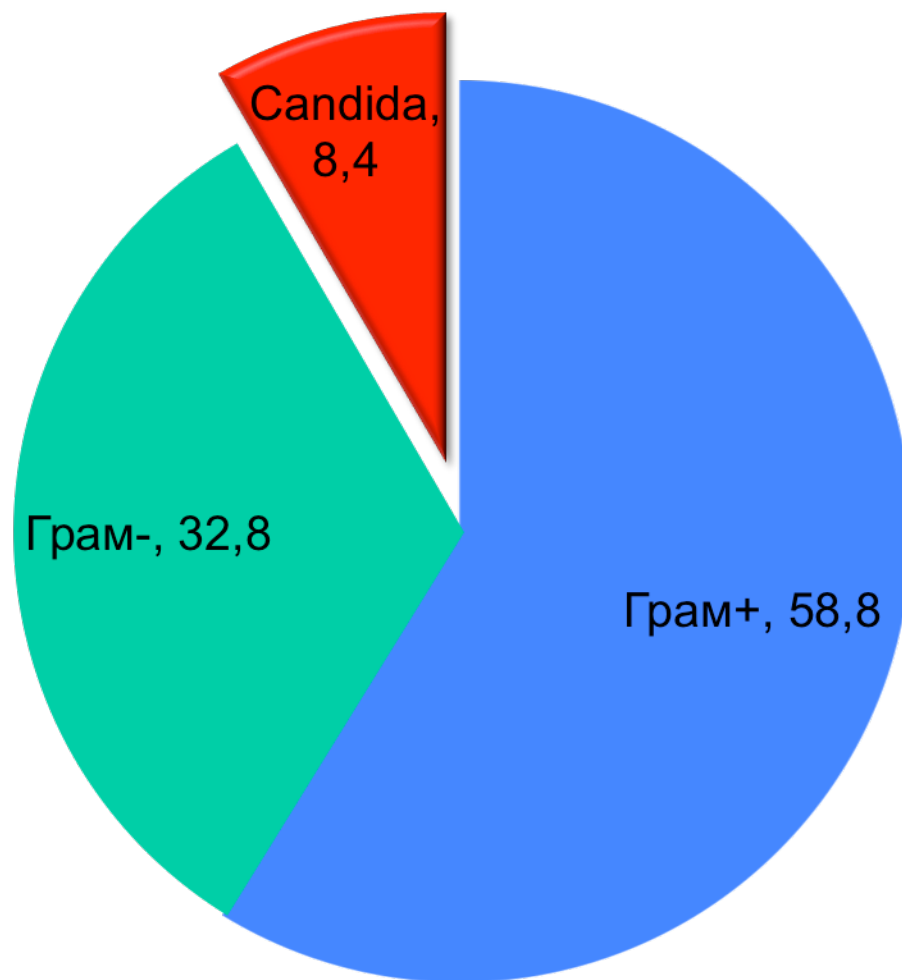
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Издание второе, дополненное и переработанное

**Москва
2015**

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



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

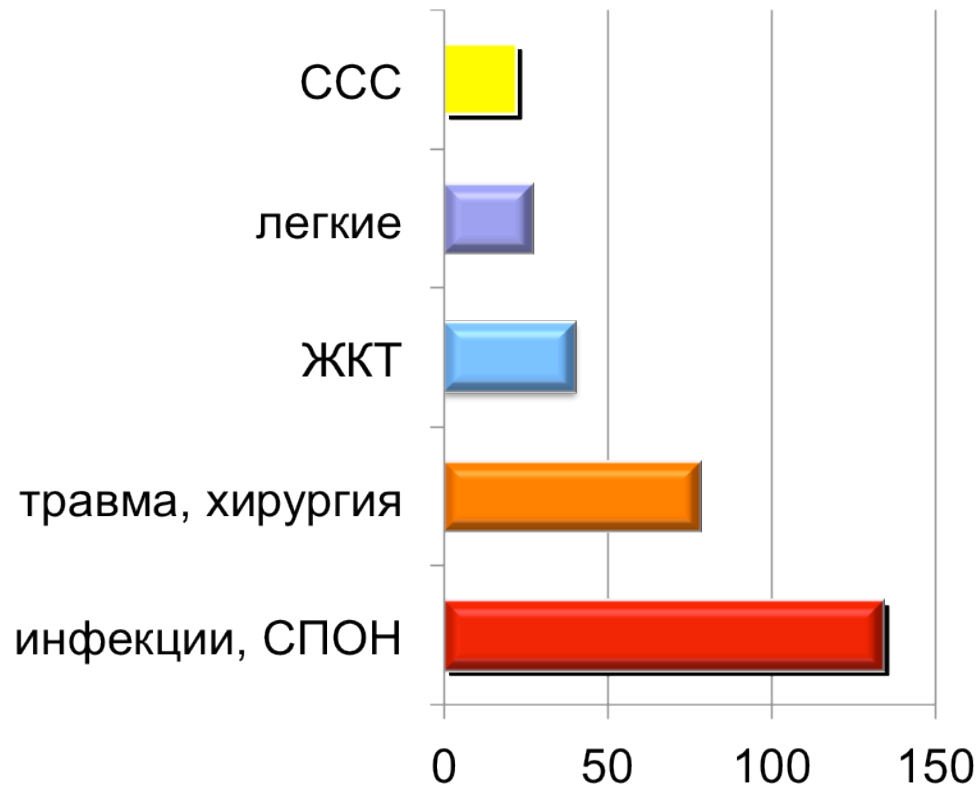
- взрослые пациенты (> 18 лет)
- > 48 часов в ОРИТ
- клинические проявления инфекции

- 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%

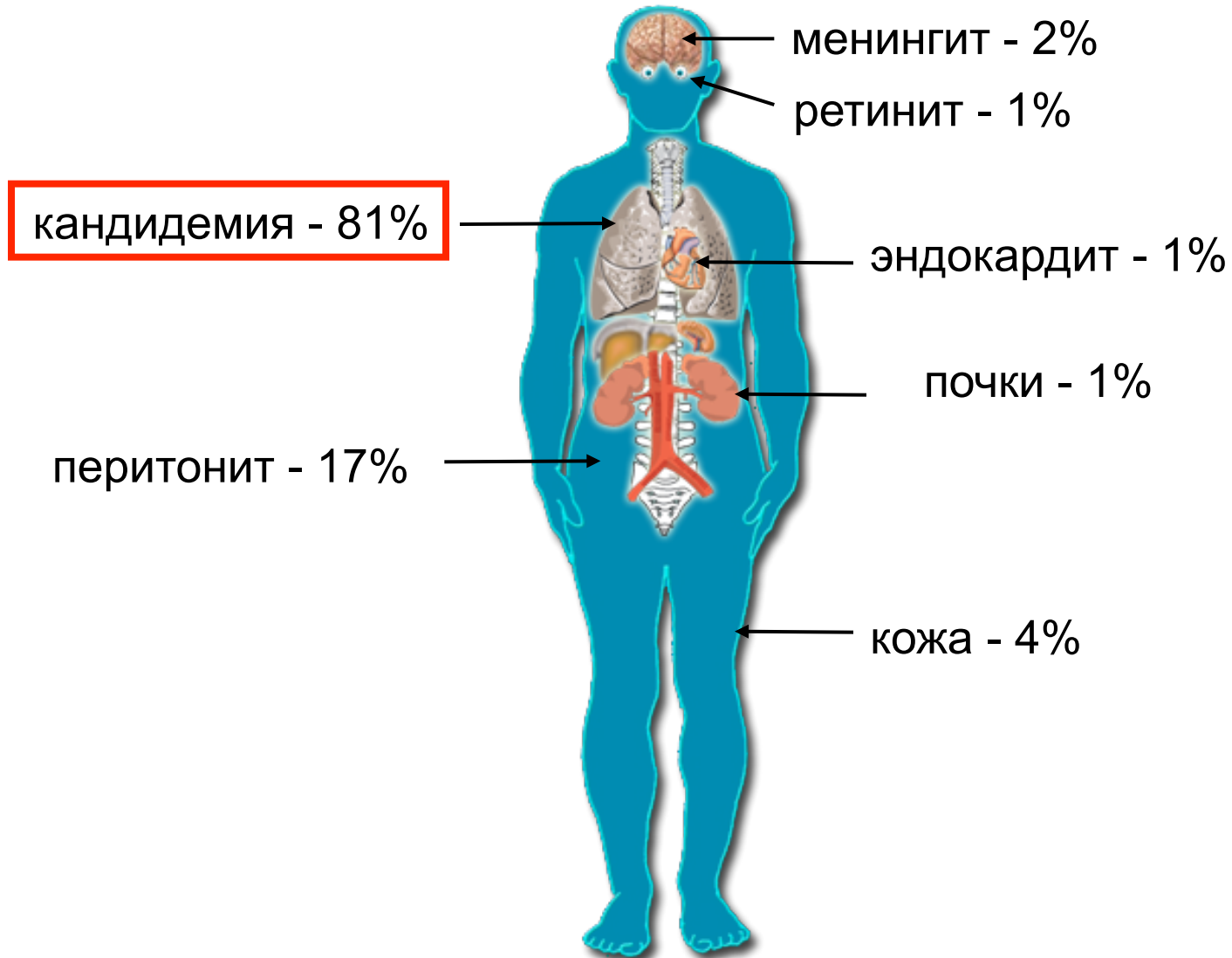


Инвазивный кандидоз в ОРИТ факторы риска

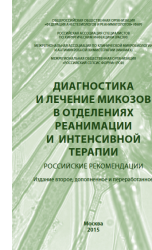
- использование ЦВК
- применение антибиотиков
- ИВЛ
- тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6)
- хирургическое лечение или перфорация ЖКТ
- панкреатит
- полное парентеральное питание
- сахарный диабет
- новообразования
- хроническая почечная недостаточность

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%

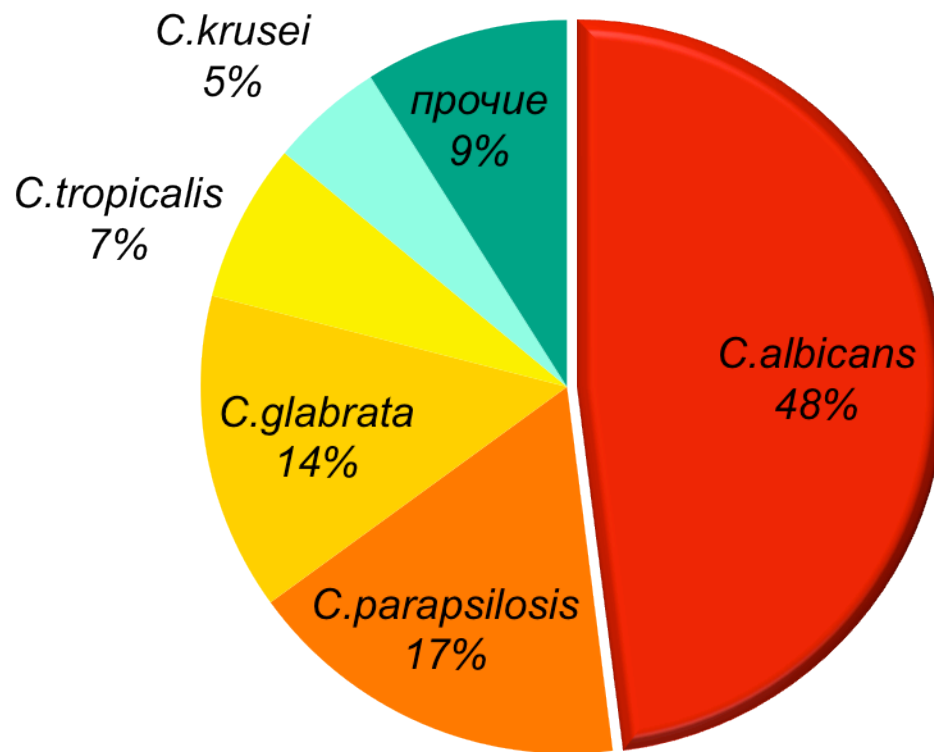
КРИТ

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%

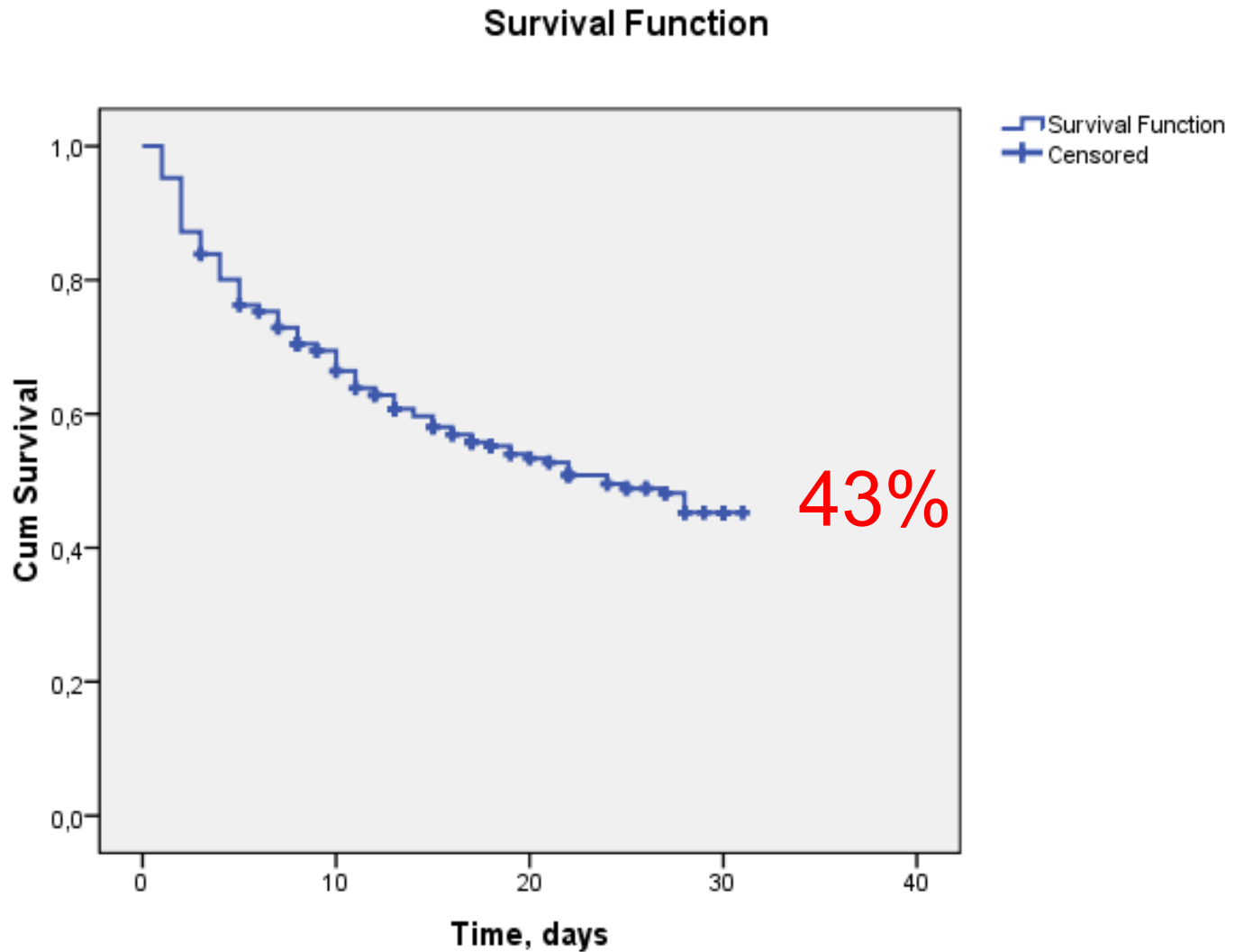
КРИТ

АНТИМИКОТИКИ

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

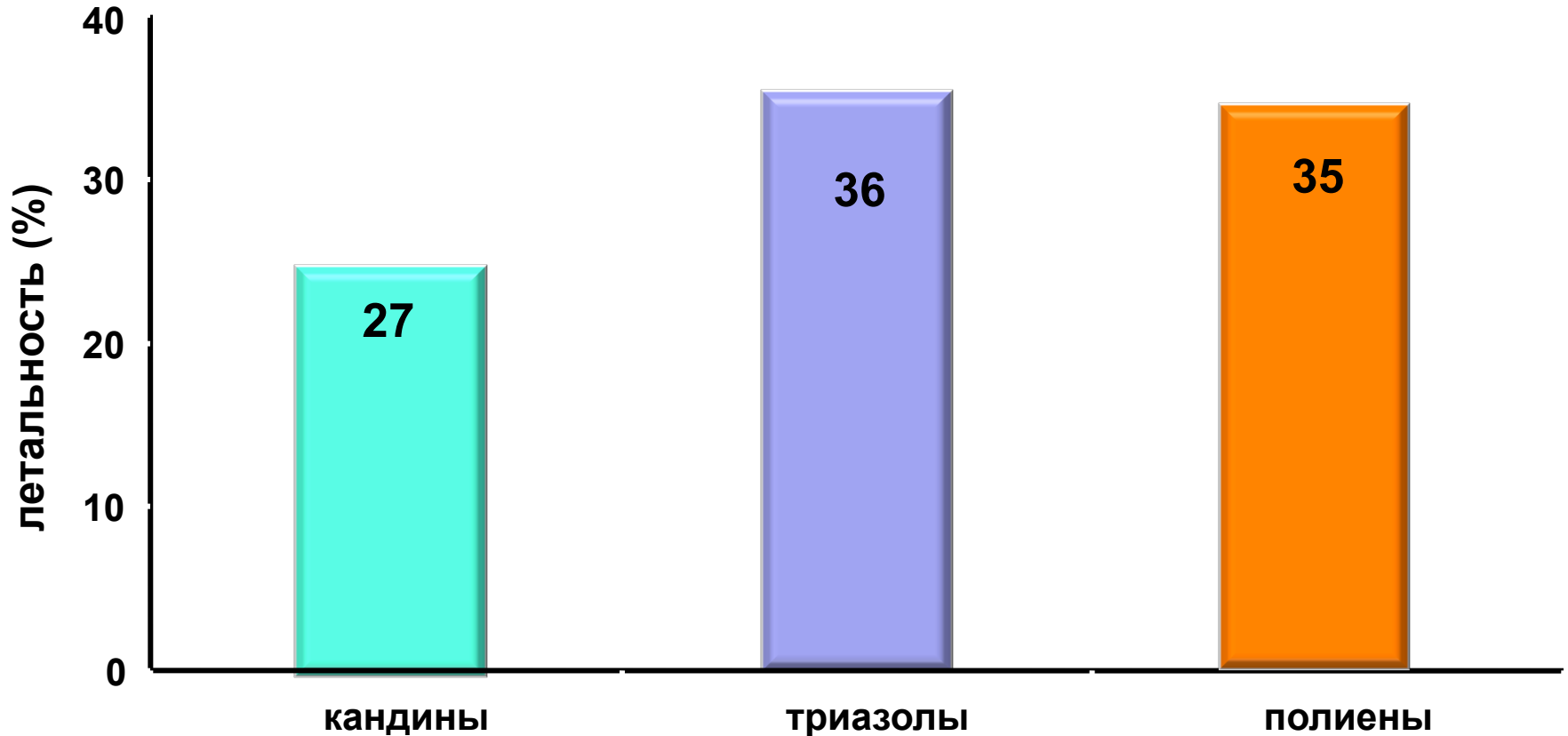
КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 ДНЕЙ)

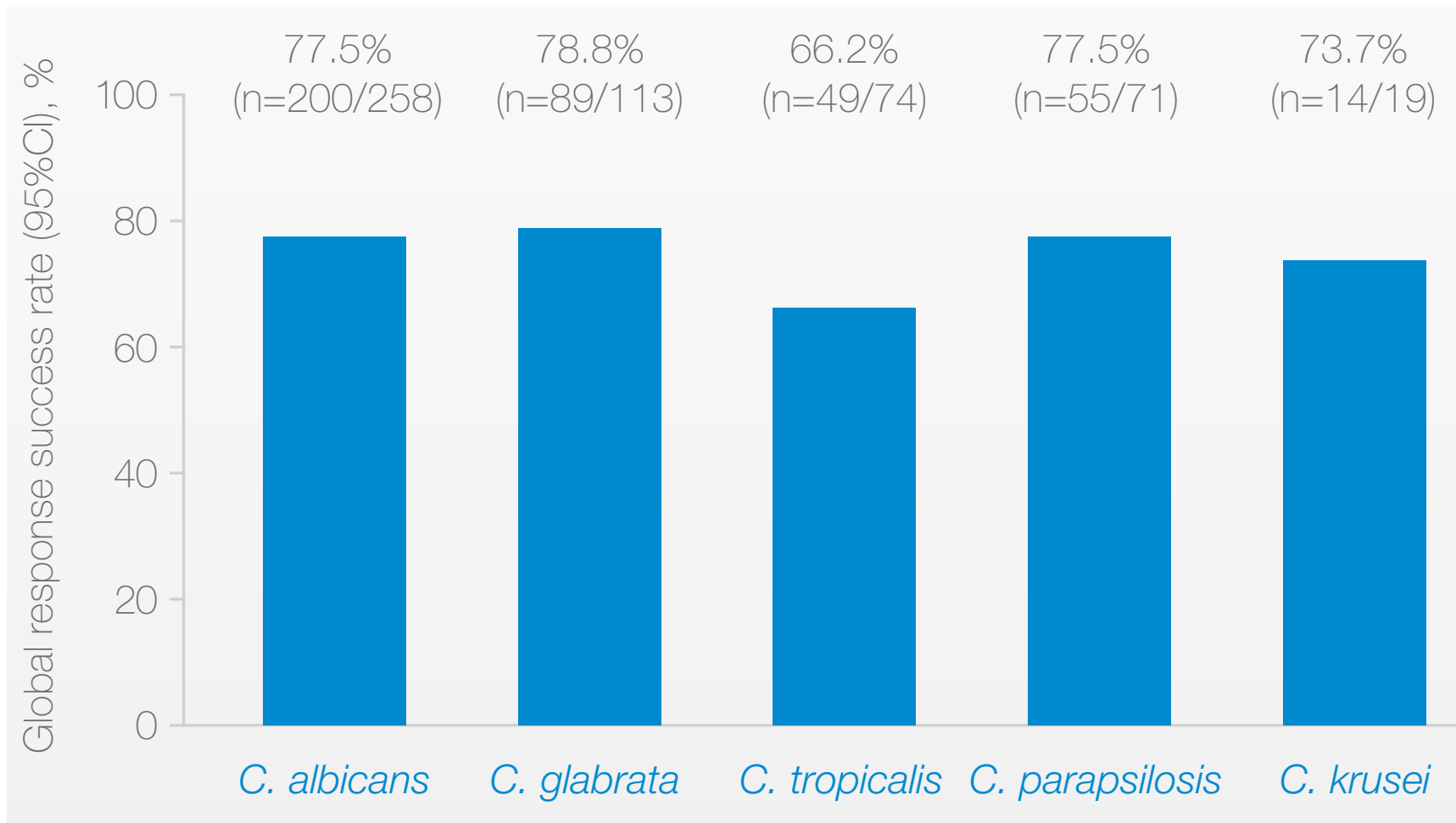


Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

- мета-анализ 7 клинических исследований, 1915 больных

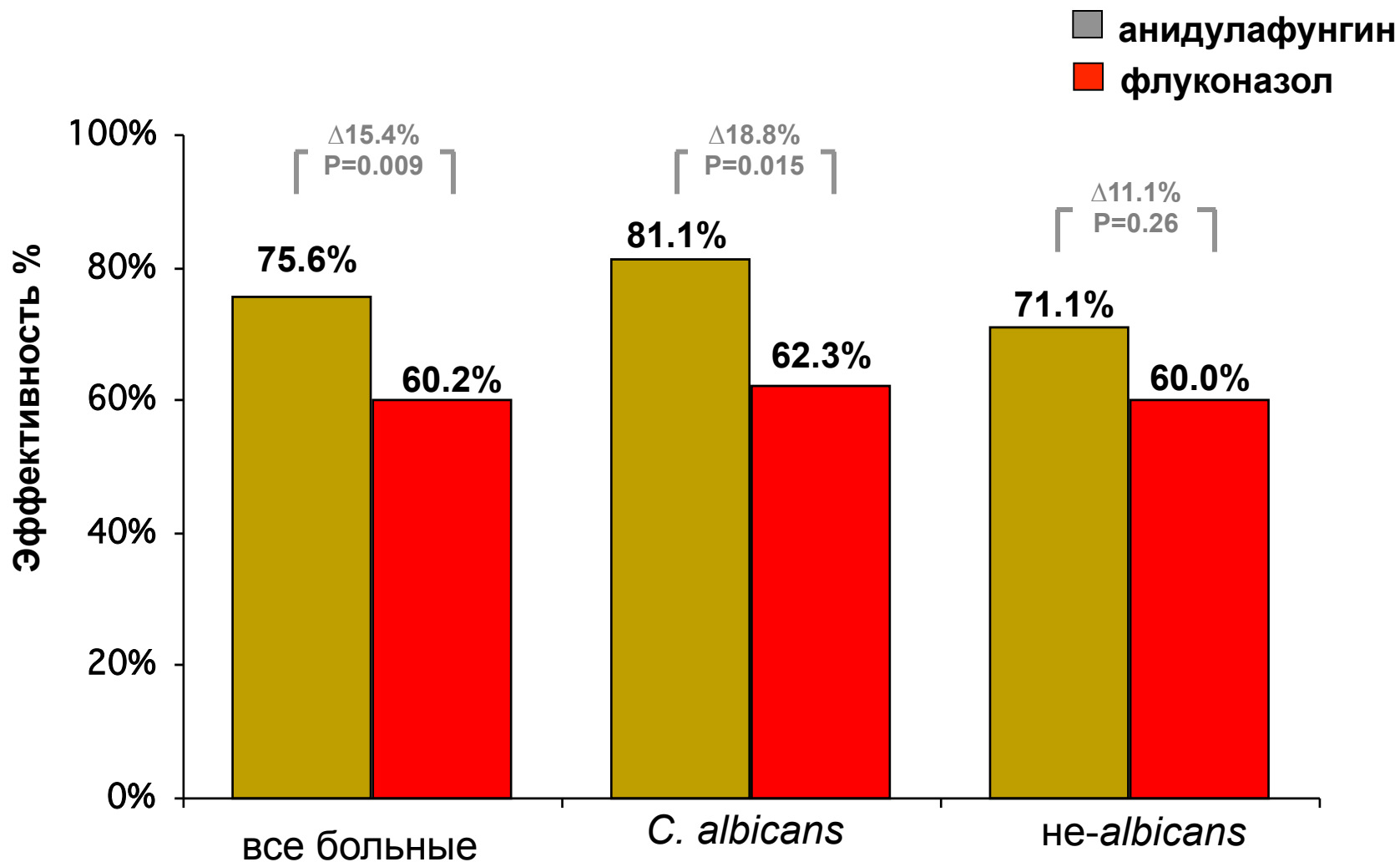


Лечение инвазивного кандидоза анидулафунгин (n=539)



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)¹

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

Инвазивный кандидоз в ОРИТ

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

ICE: подгруппы, анидулафунгин	эффект, n / % (EOT)
абдоминальная хирургия	54/79 68%
пожилые (≥65 лет)	49/72 68%
почечная недостаточность	44/58 76%
новообразование	31/41 76%
печеночная недостаточность	18/25 72%
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 – 56%, женщин – 44%
- возраст – 18-87 лет (медиана 47÷18)
- медиана продолжительности пребывания в стационаре: 9 дней (1-113)

ЭРА

факторы риска развития инвазивного кандидоза

Антибиотики широкого спектра действия	96%
ЦВК	81%
Применение системных ГКС	55%
Парентеральное питание	52%
Оперативное вмешательство	23%
ИВЛ	20%
Острая печеночная недостаточность	18%
Острая почечная недостаточность	18%
Гемодиализ	17%
Перфорация ЖКТ	13%
Трансплантация органов или тканей	4,7%
Инфицированный панкреонекроз	4.1%
ВИЧ+	4%

ЭРА

медианы показателей APACHE II и SOFA

APACHE II при поступлении в ОРИТ	22
APACHE II при назначении анидулафуногина	24
SOFA при поступлении в ОРИТ	7
SOFA при назначении анидулафуногина	6

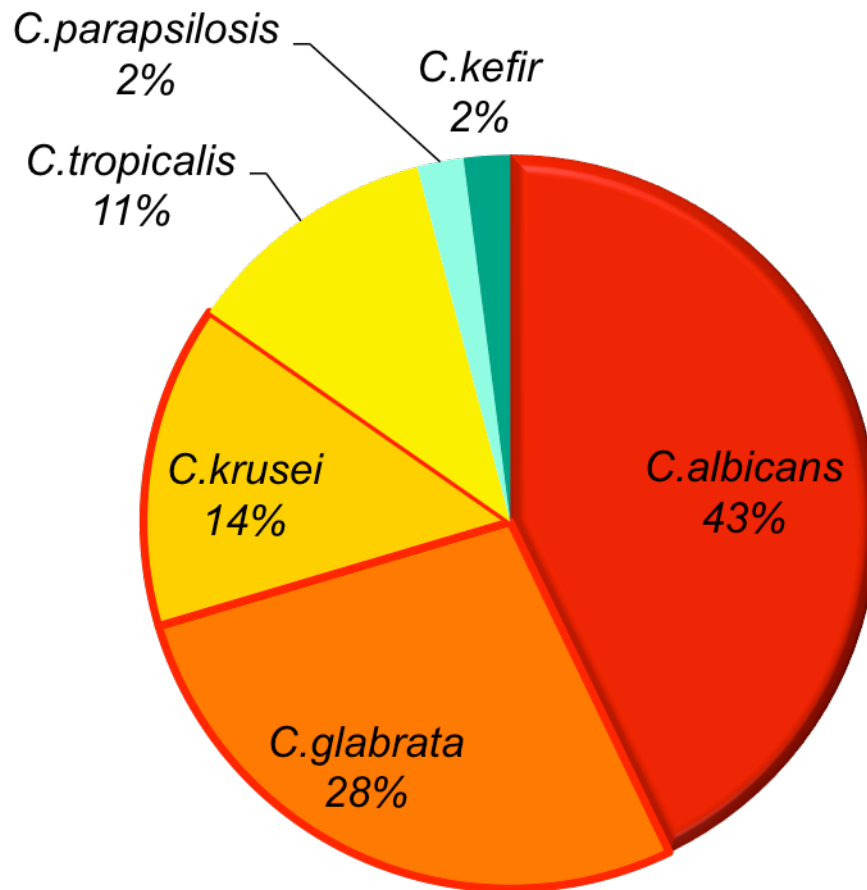
ЭРА

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

- инвазивный кандидоз лабораторно подтвержден – 24% пациентов

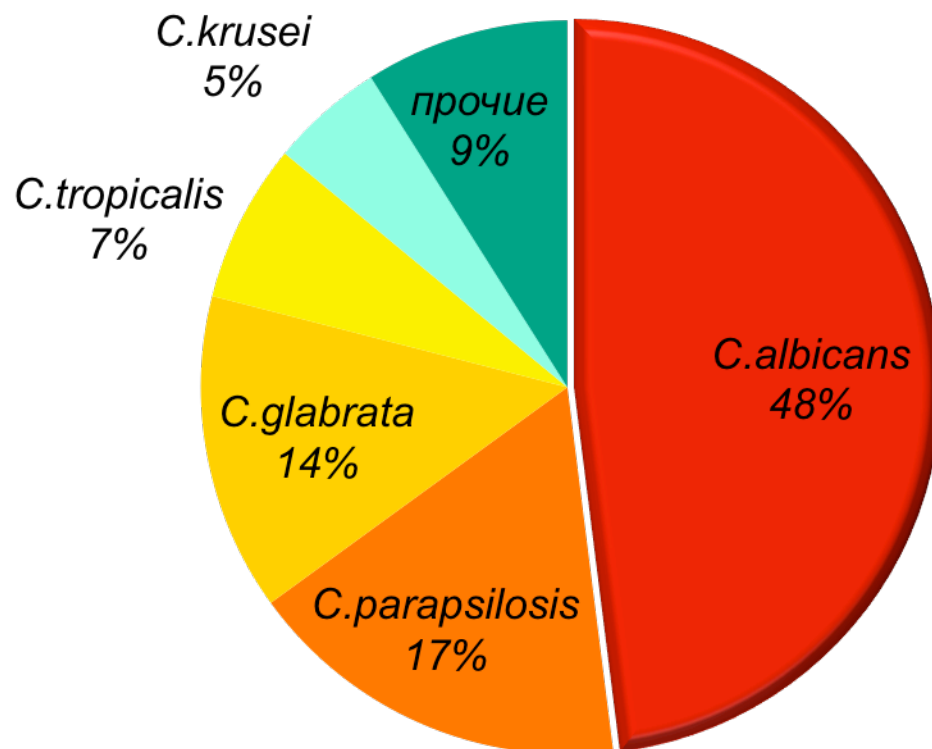
ЭРА

ЭТИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА



КРИТ

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



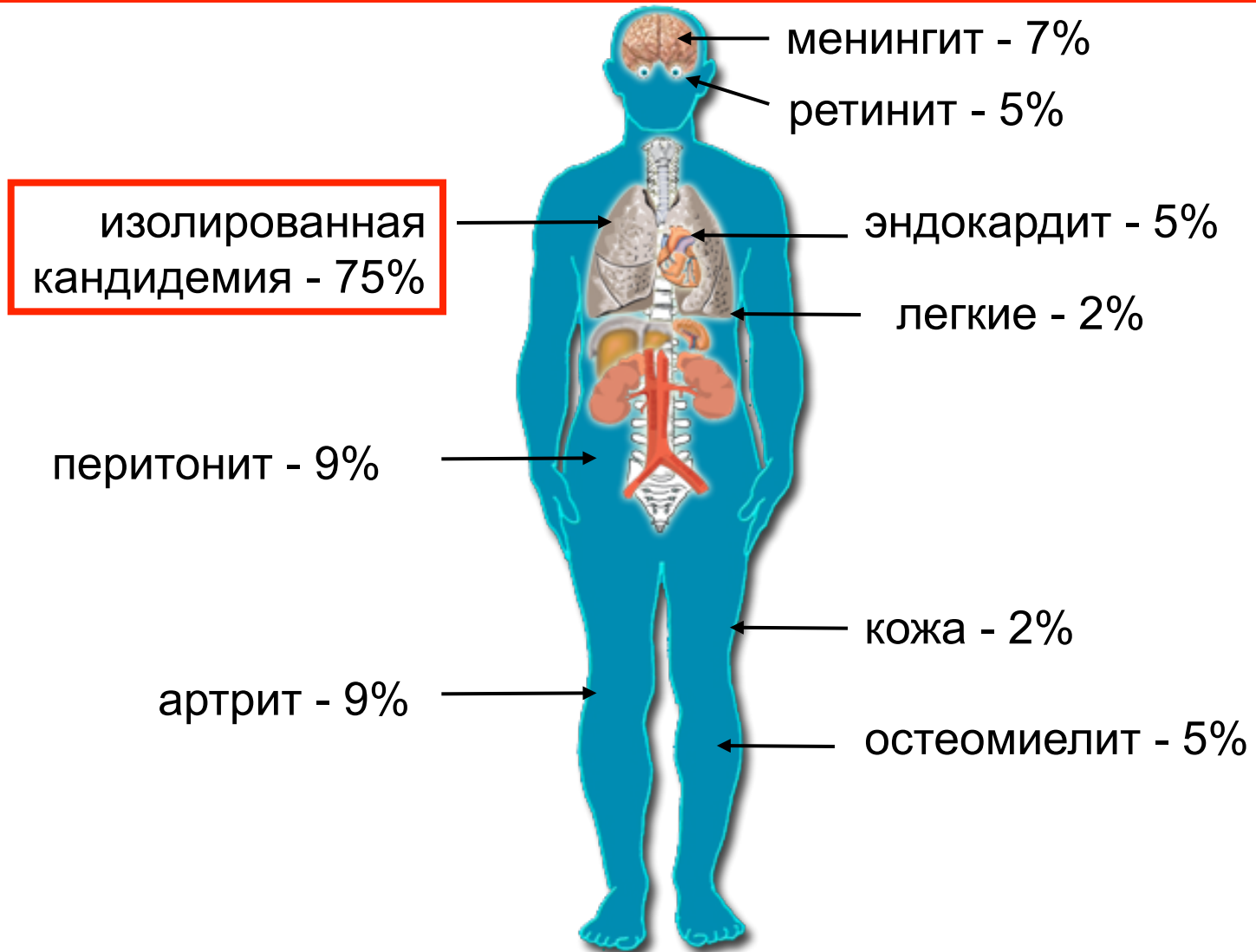
ЭРА

инвазивный кандидоз / клинические проявления

- изолированная кандидемия – 75%
- сочетание кандидемии с поражением ≥ 1 органов (острый диссеминированный кандидоз) – 25%
- полиорганная недостаточность – 29%

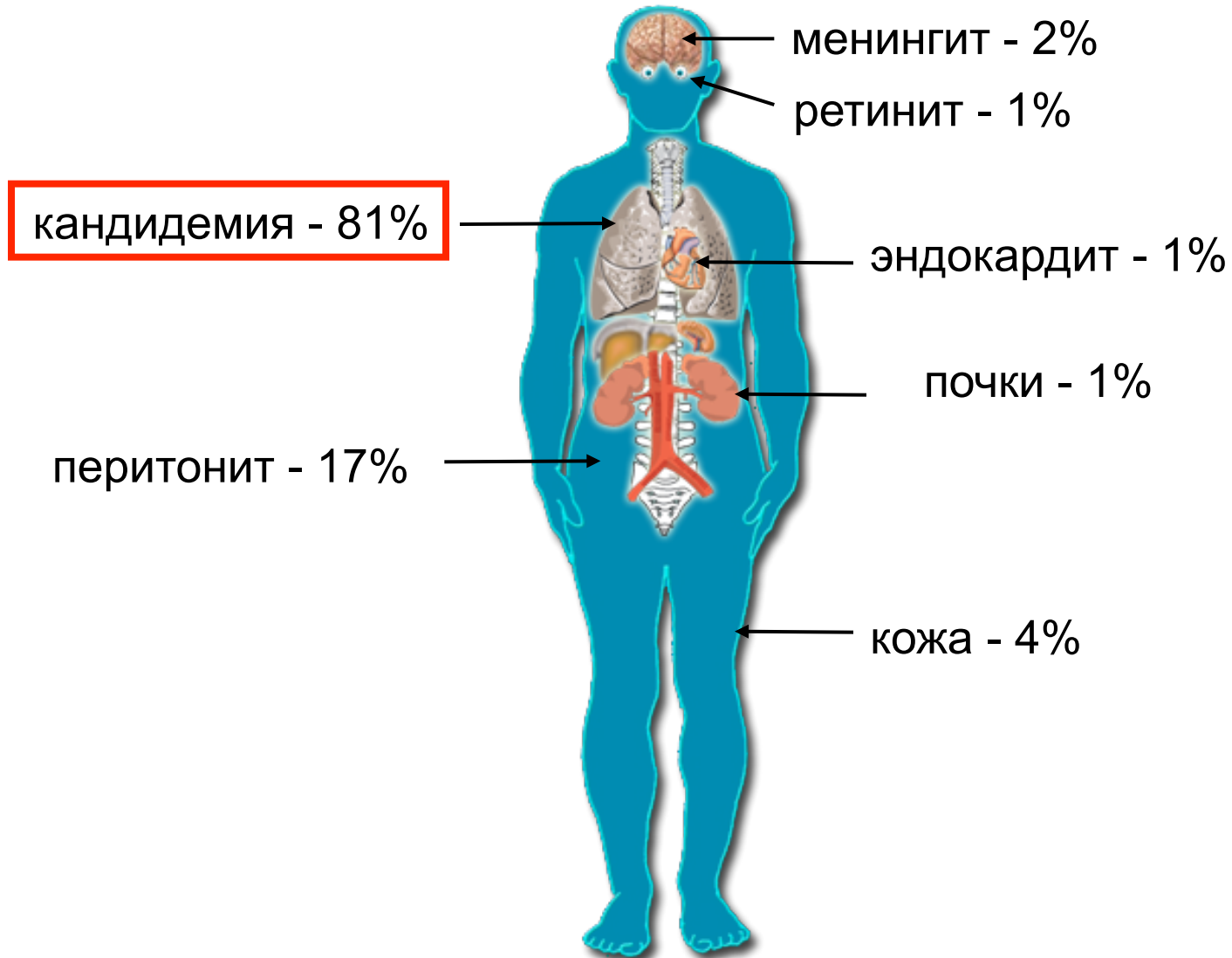
ЭРА

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	30%
согласно данным м/б исследования	40%

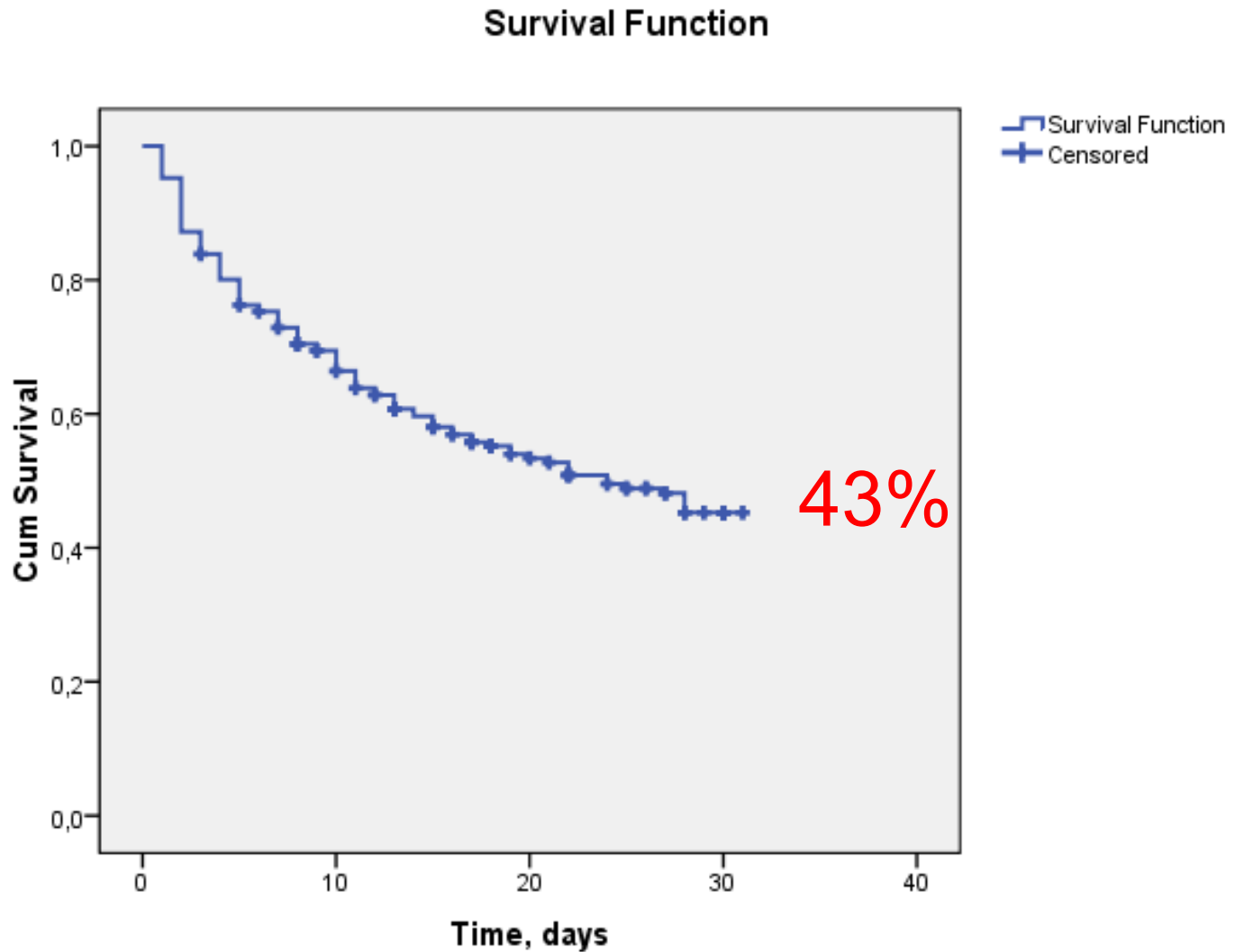
ЭРА

кандидоз / эффективность анидулафунгина

- общая выживаемость пациентов с инвазивным кандидозом в течение 30 суток от начала применения анидулафунгина – 82%

КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 ДНЕЙ)



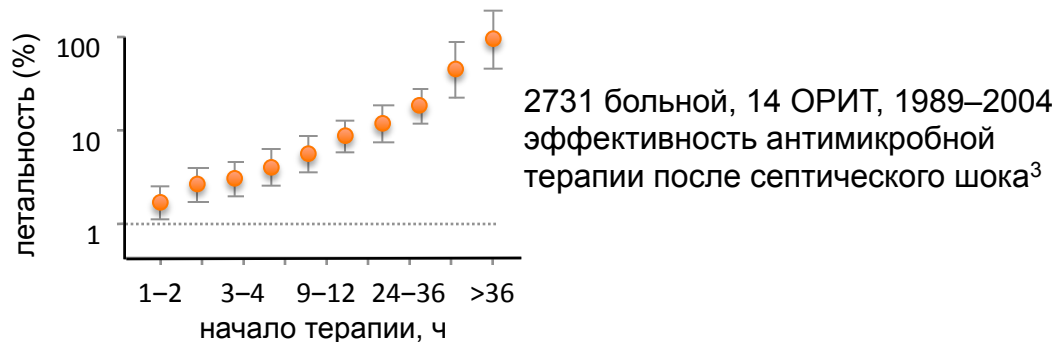
ЭРА

кандидоз / эффективность анидулафунгина

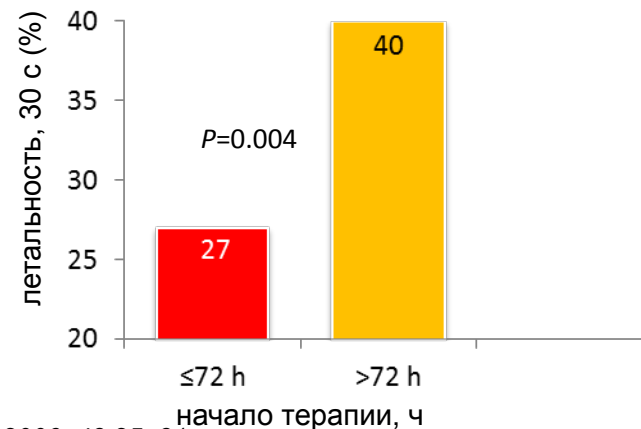
- общая выживаемость пациентов с инвазивным кандидозом в течение 30 суток от начала применения анидулафунгина – 82%
- это существенно выше общей выживаемости больных инвазивным кандидозом (43%) в исследовании КРИТ, в котором не применяли анидулафунгин и эмпирическую терапию

Кандидемия

эффективна ранняя терапия

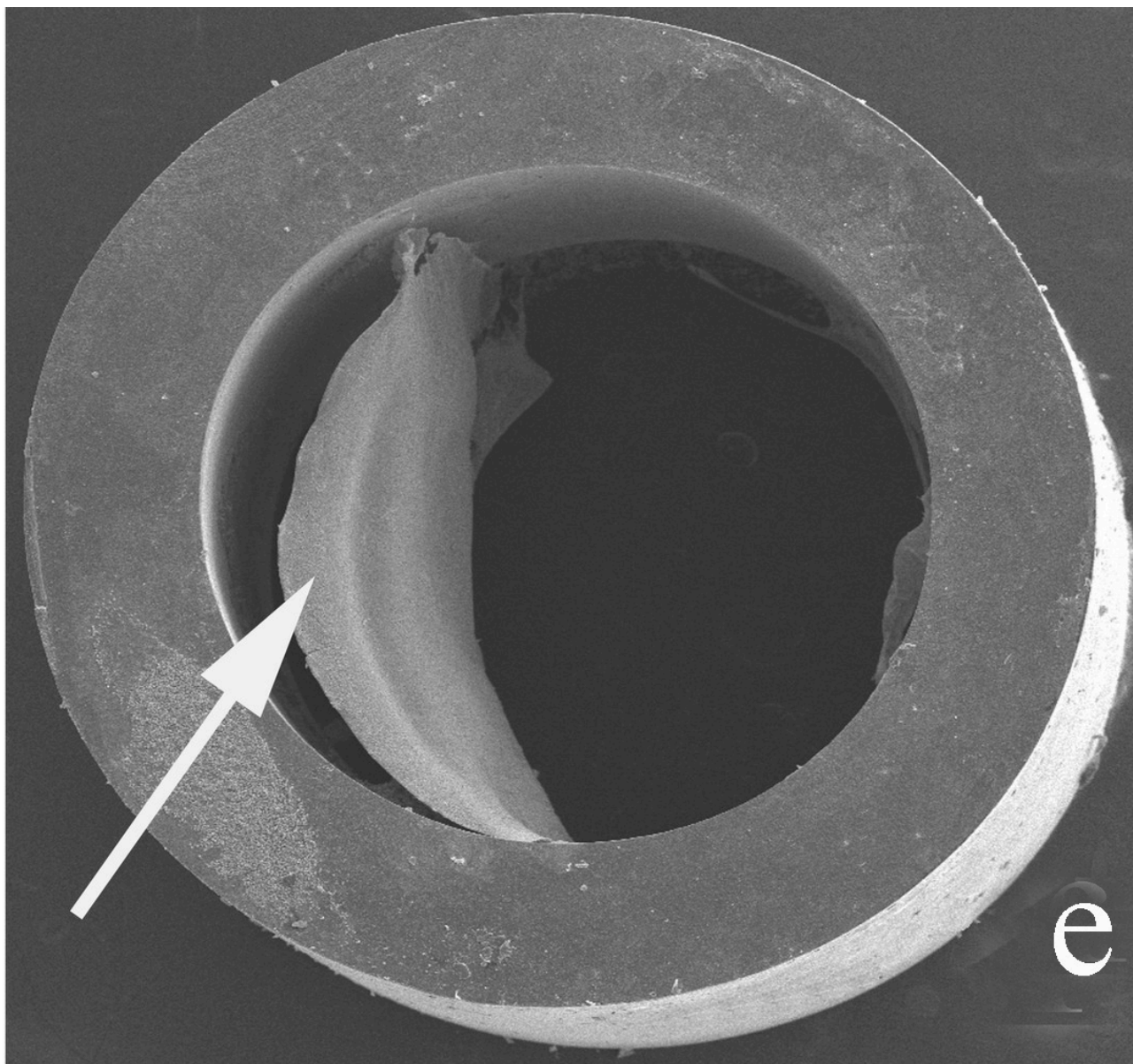


446 больных, 2001–2009

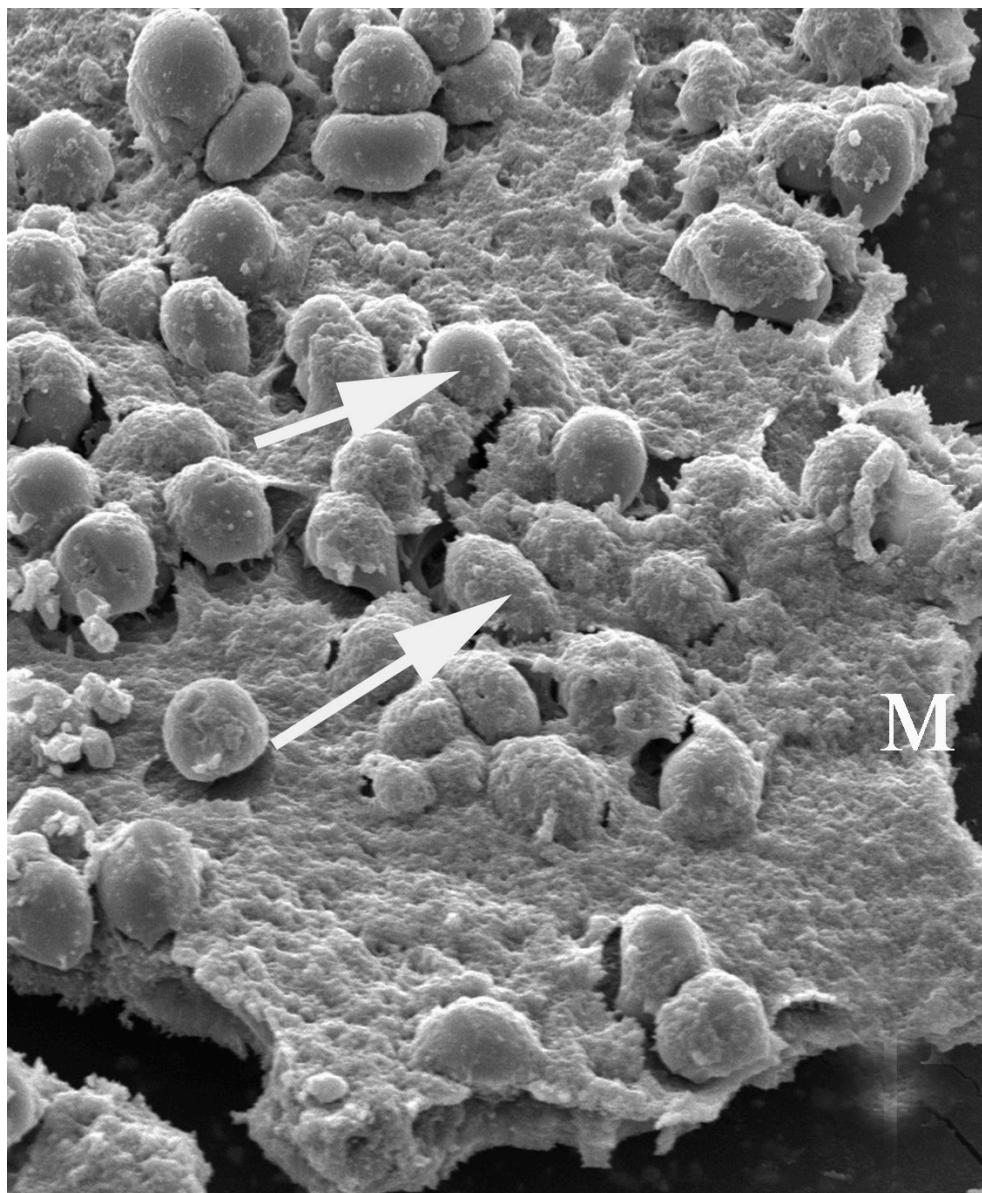


1. Morrell M, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–5; 2. Garey KW, et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31;
3. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–96. 4. Grim SA, et al. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:707–14.

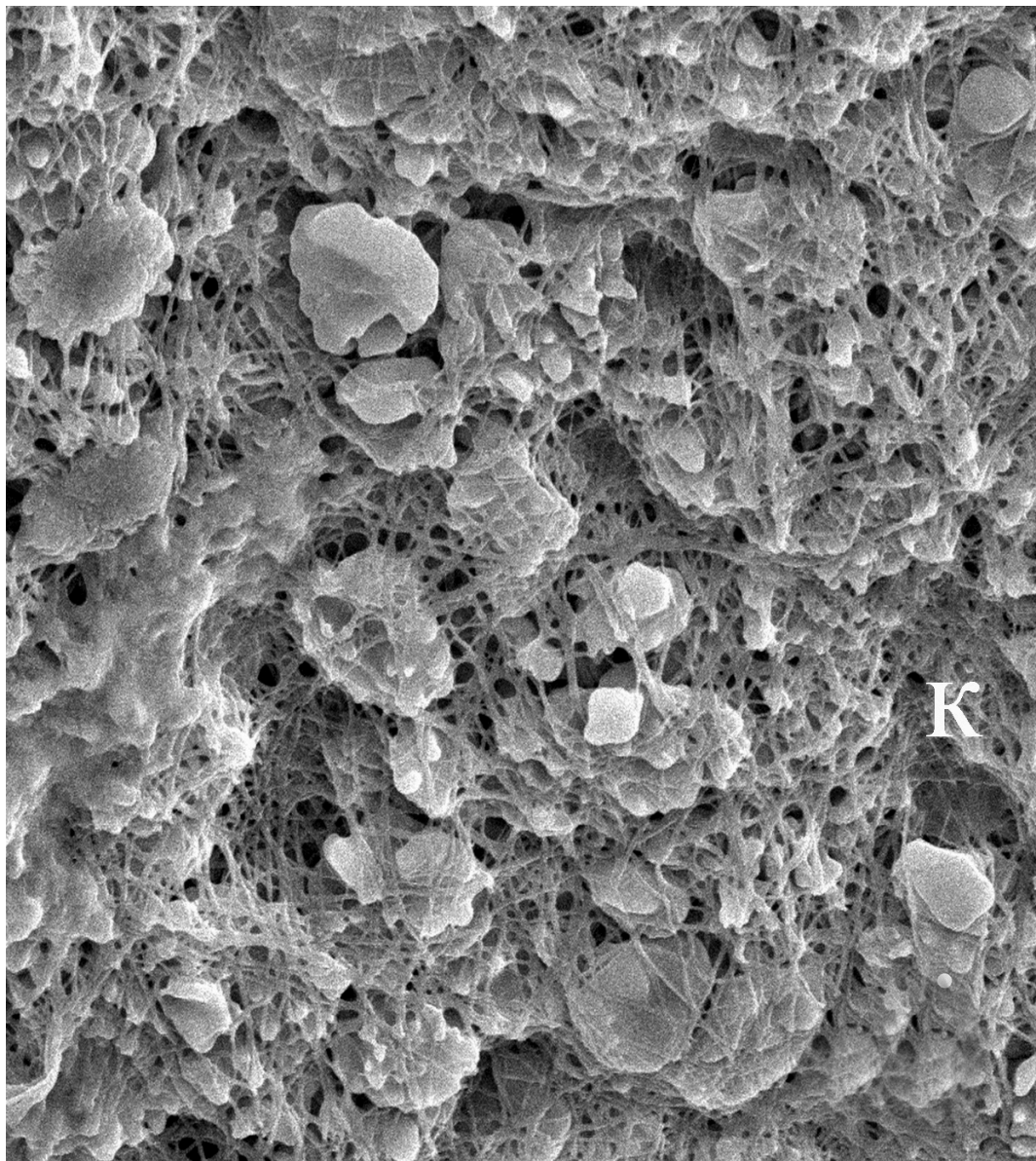
Candida биопленка



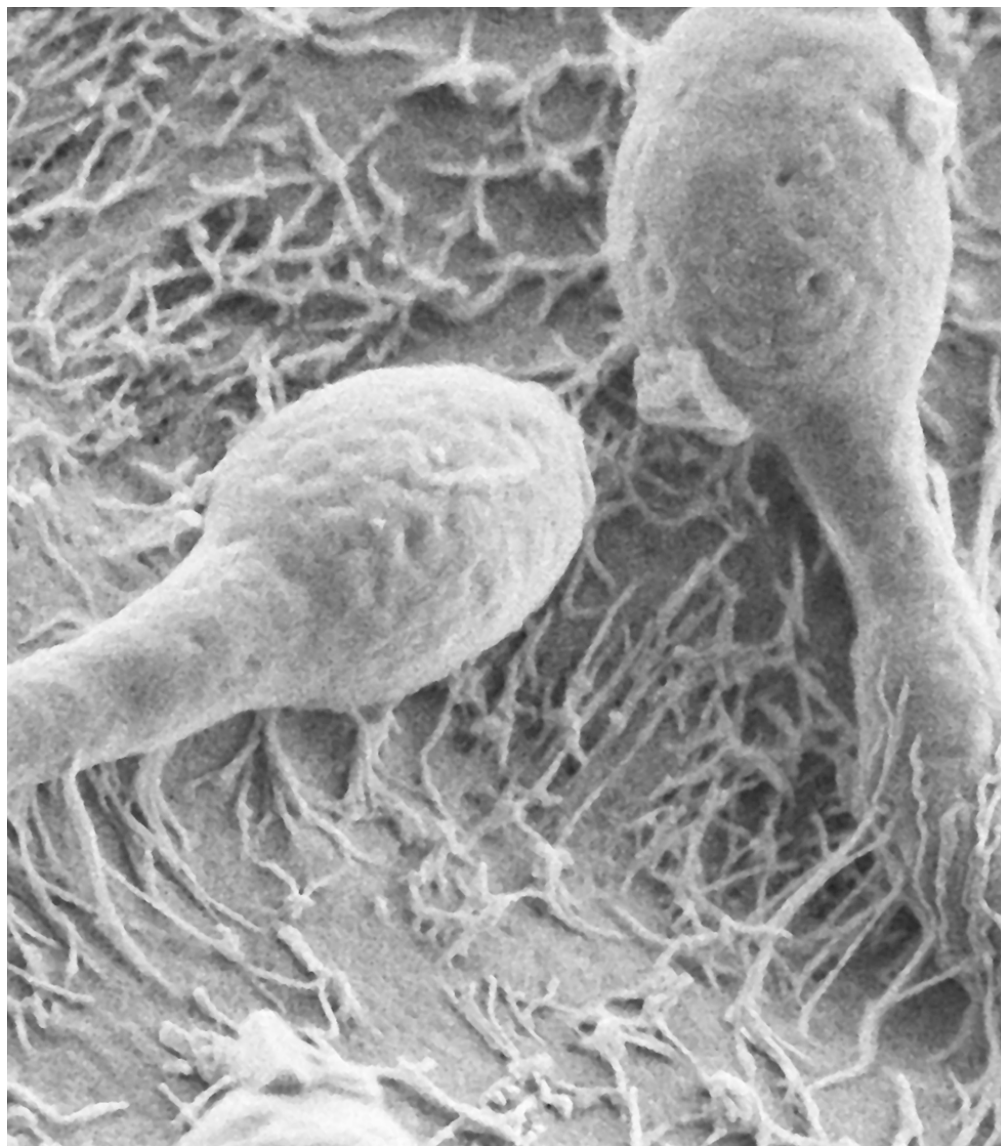
Candida биопленка



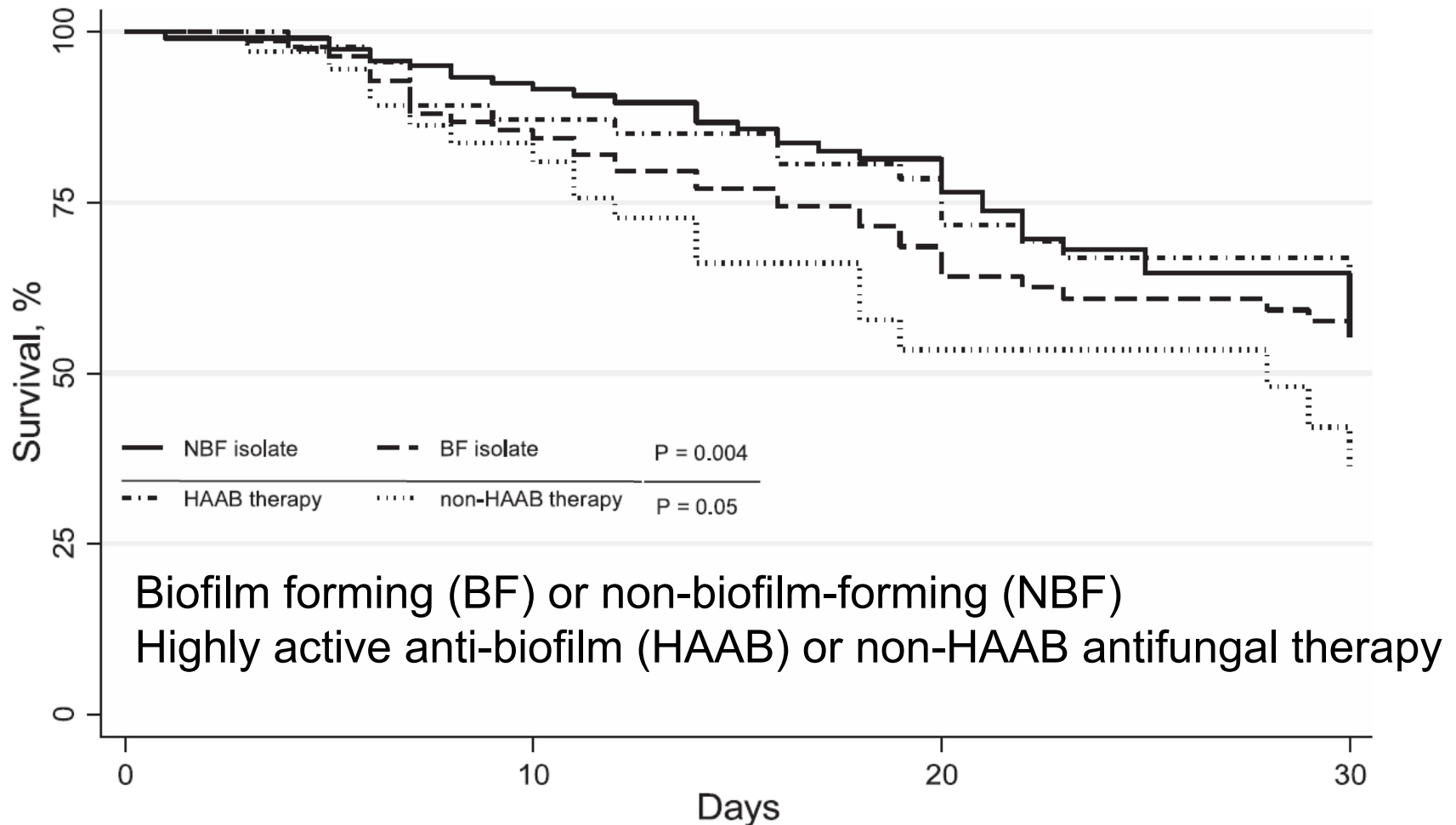
Candida биопленка



Candida биопленка



Candida биопленки эффективность лечения



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 ≥ 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**)

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 ² /сут (в 1-й день - 70 мг/м ²)	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**

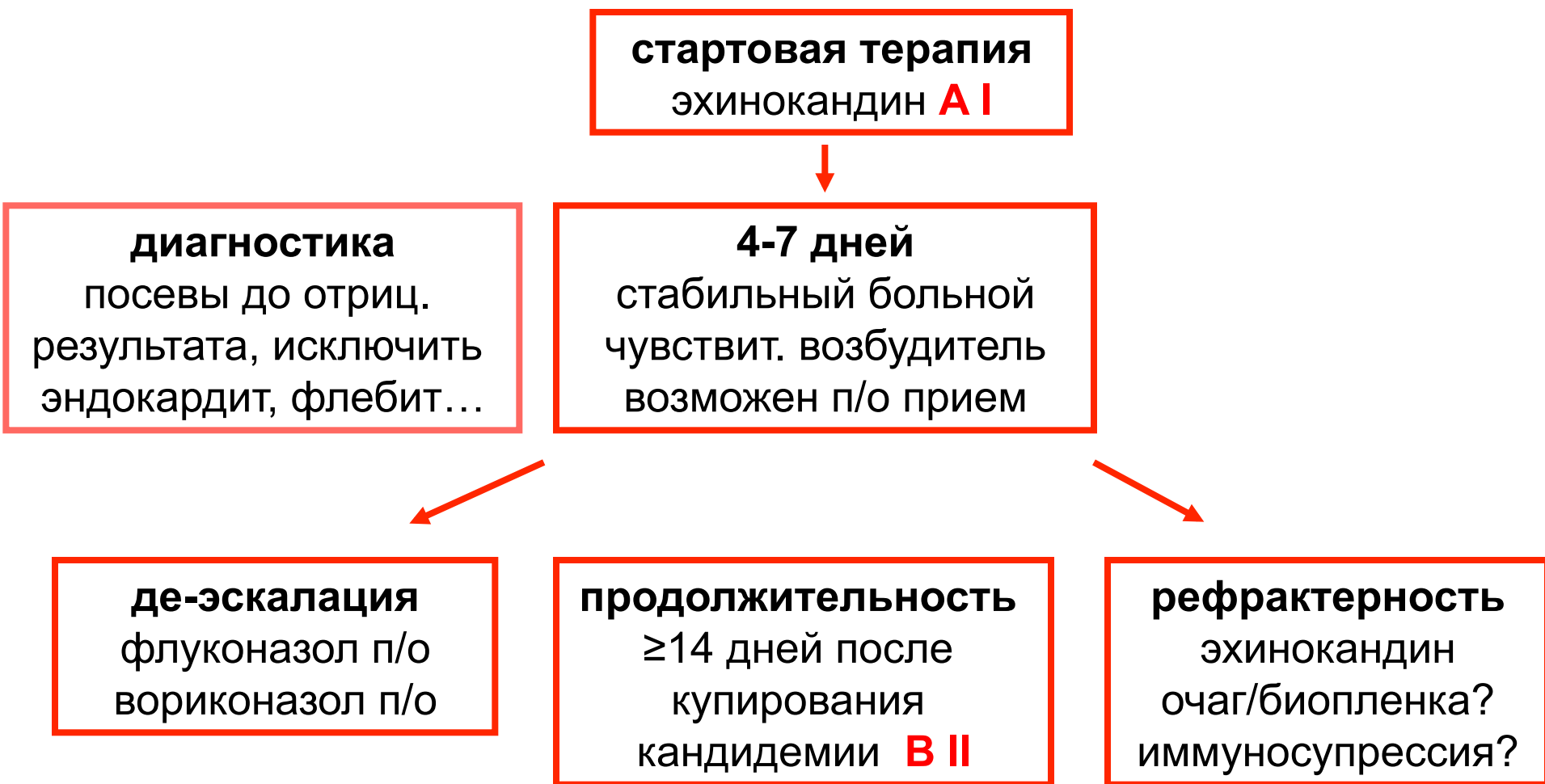
Лечение инвазивного кандидоза

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

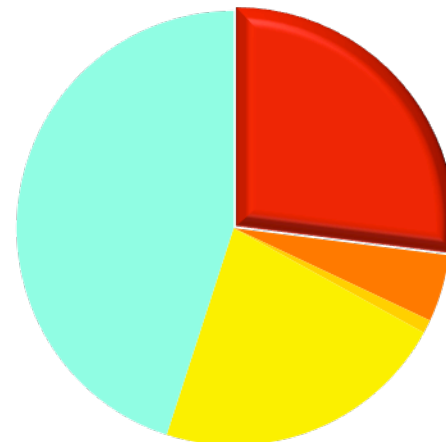


Инвазивные микозы / распространенность аутопсия (2008-13, 9 187 / 193 095)

■ «обычные» больные
• 5%



■ СПИД
• 18%



■ гематология
• 25%

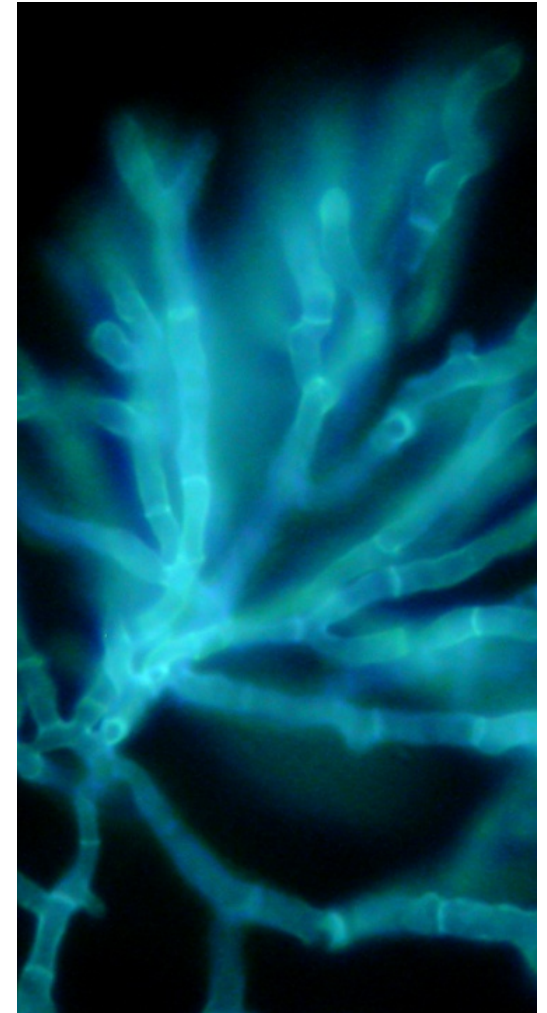
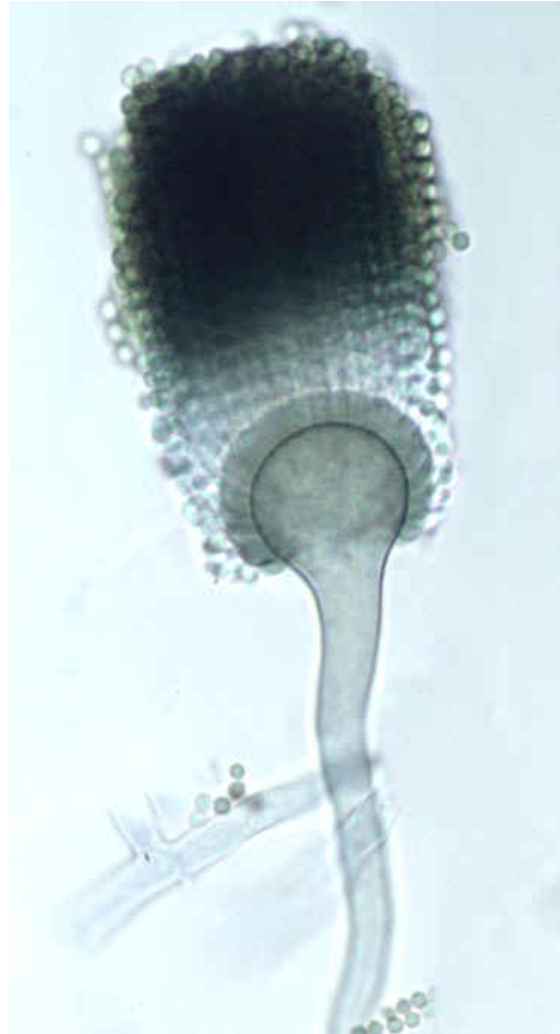


■ ТГСК
• 24%



■ *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

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^{1, 62, 63}, J.M. Aguado^{2, 62, 63}, S. Arikan-Akdagli^{3, 62, 63}, D.W. Denning^{4, 5, 6, 63},
 A.H. Groll^{7, 62, 63}, K. Lagrou^{8, 62, 63}, C. Lass-Flörl^{9, 62, 63}, R.E. Lewis^{10, 62},
 P. Munoz^{11, 12, 13, 62, 63}, P.E. Verweij^{14, 62, 63}, A. Warris^{15, 62, 63}, F. Ader^{16, 17, 65},
 M. Akova^{18, 62, 63}, M.C. Arendrup^{19, 62, 63}, R.A. Barnes^{20, 63}, C. Beigelman-Aubry^{21, 65},
 S. Blot^{22, 23, 65}, E. Bouza^{11, 12, 13, 62, 63}, R.J.M. Brüggemann^{24, 62}, D. Buchheidt^{25, 62, 63},
 J. Cadranel^{26, 65}, E. Castagnola^{27, 62}, A. Chakrabarti^{28, 63}, M. Cuenca-Estrella^{29, 62, 63},
 G. Dimopoulos^{30, 65}, J. Fortun^{31, 62, 63}, J.-P. Gangneux^{32, 62, 63}, J. Garbino^{33, 62, 63},
 W.J. Heinz^{1, 62, 63}, R. Herbrecht^{34, 62}, C.P. Heussel^{35, 63}, C.C. Kibbler^{36, 63}, N. Klimko^{37, 63},
 B.J. Kullberg^{24, 62, 63}, C. Lange^{38, 39, 40, 65}, T. Lehrnbecher^{41, 63}, J. Löffler^{1, 62, 63},
 O. Lortholary^{42, 62, 63}, J. Maertens^{43, 62, 63}, O. Marchetti^{44, 45, 62, 63}, J.F. Meis^{46, 62, 63},
 L. Pagano^{47, 63}, P. Ribaud⁴⁸, M. Richardson^{4, 5, 6, 62, 63}, E. Roilides^{49, 50, 62, 63},
 M. Ruhnke^{51, 62, 63}, M. Sanguinetti^{52, 62, 63}, D.C. Sheppard^{53, 62, 63}, J. Sinkó^{54, 62},
 A. Skiada^{55, 62, 63}, M.J.G.T. Vehreschild^{56, 57, 58, 63}, C. Viscoli^{59, 62, 63},
 O.A. Cornely^{56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, *}

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*

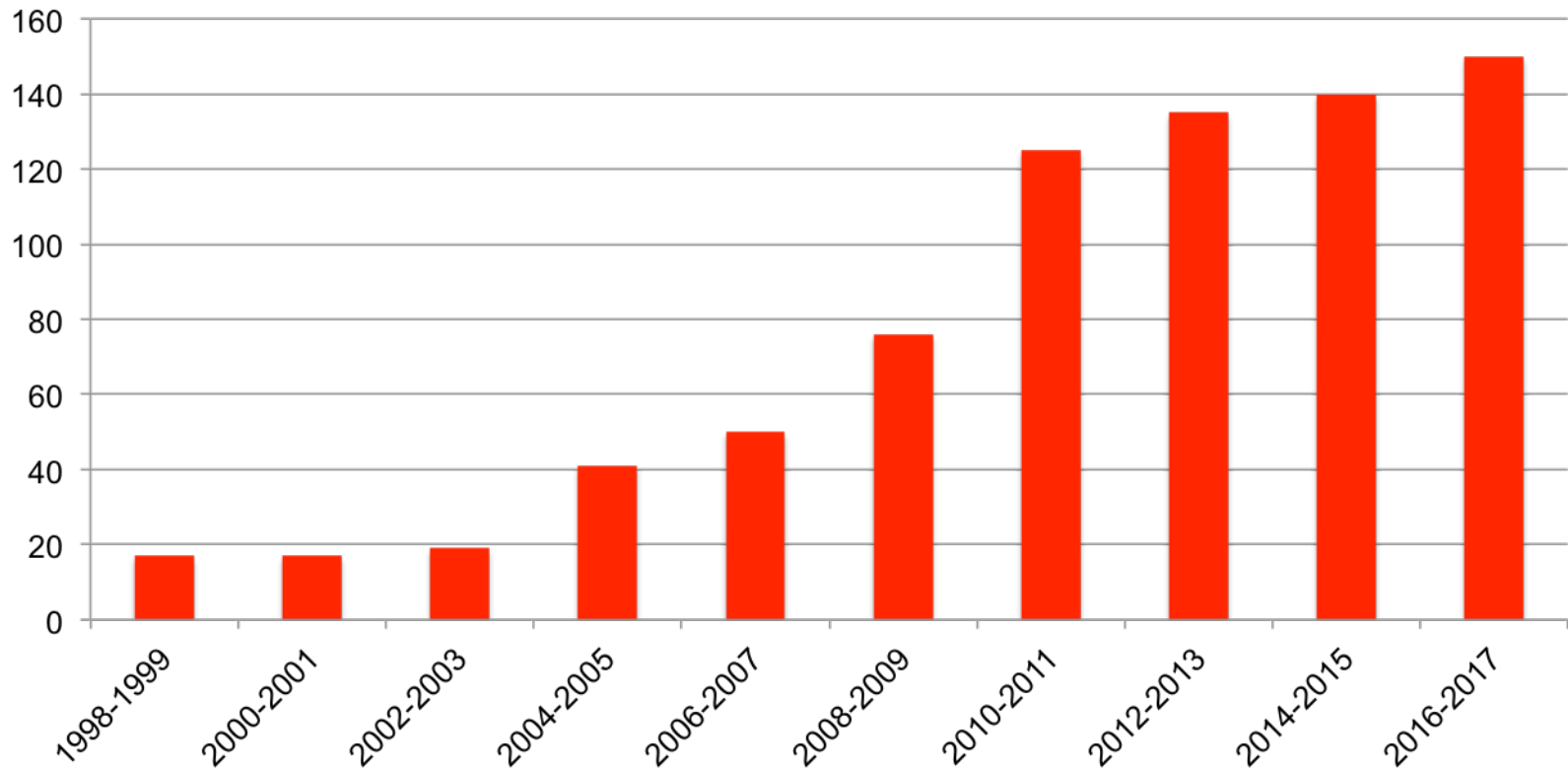
*Ответственные редакторы
к.м.н., доцент Д.Н. Проценко,
к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский*



Медицинское информационное агентство
Москва
2016

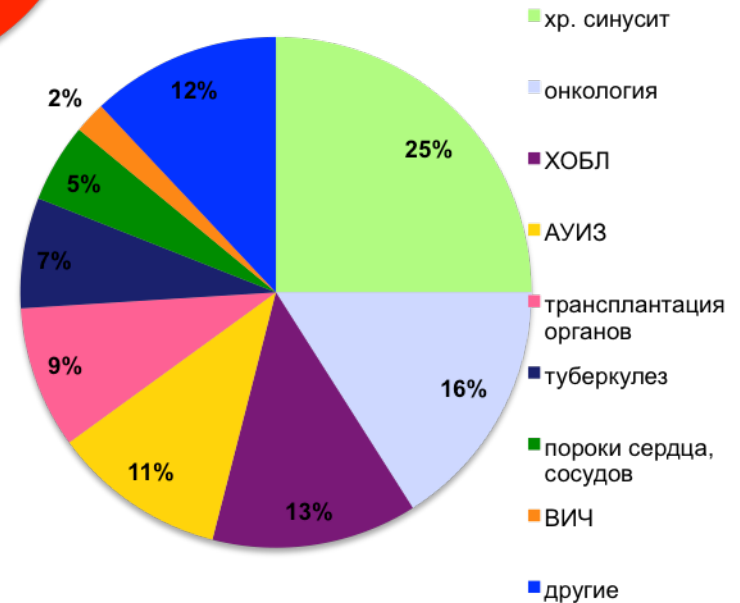
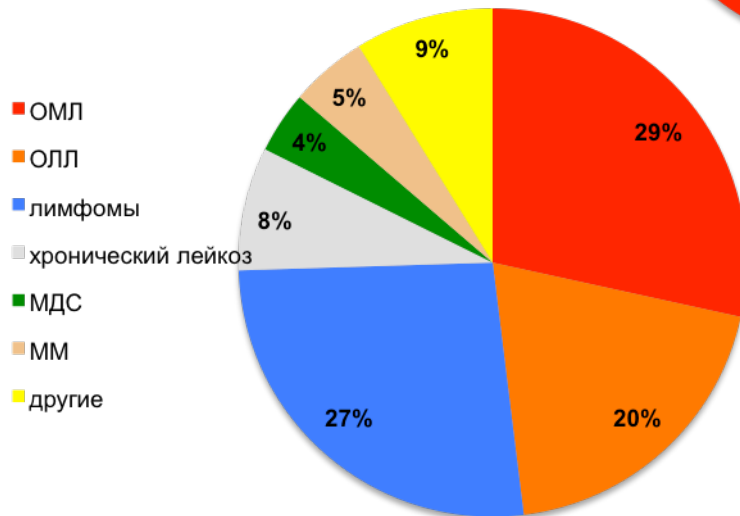
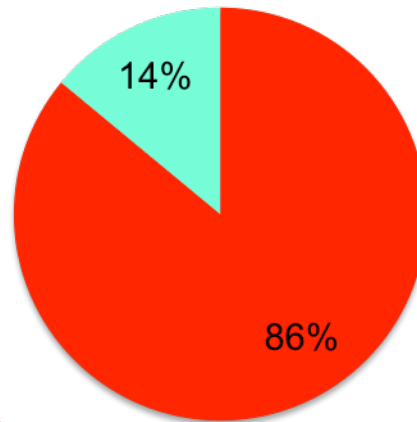
Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге регистр больных, 1998 – 2017, n=700

КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ



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

■ онкогематология ■ не гем.

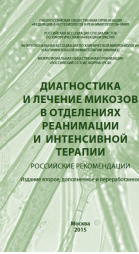


Иммуноскопрометированный больной

критерии *EORTC* 2008

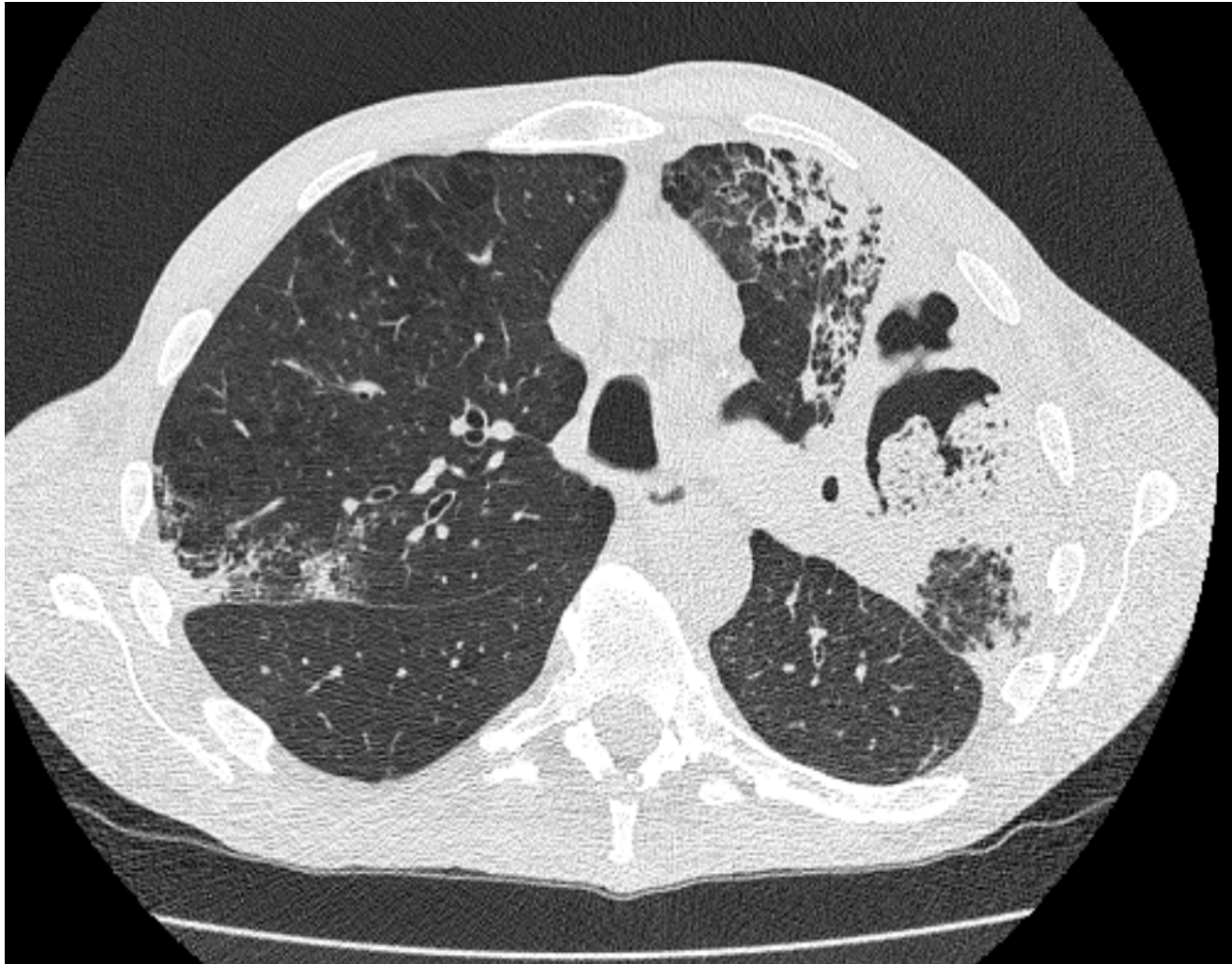
- первичный иммунодефицит
- СПИД
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении > 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней
 - длительное (> 3 недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолон $> 0,3$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

Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска

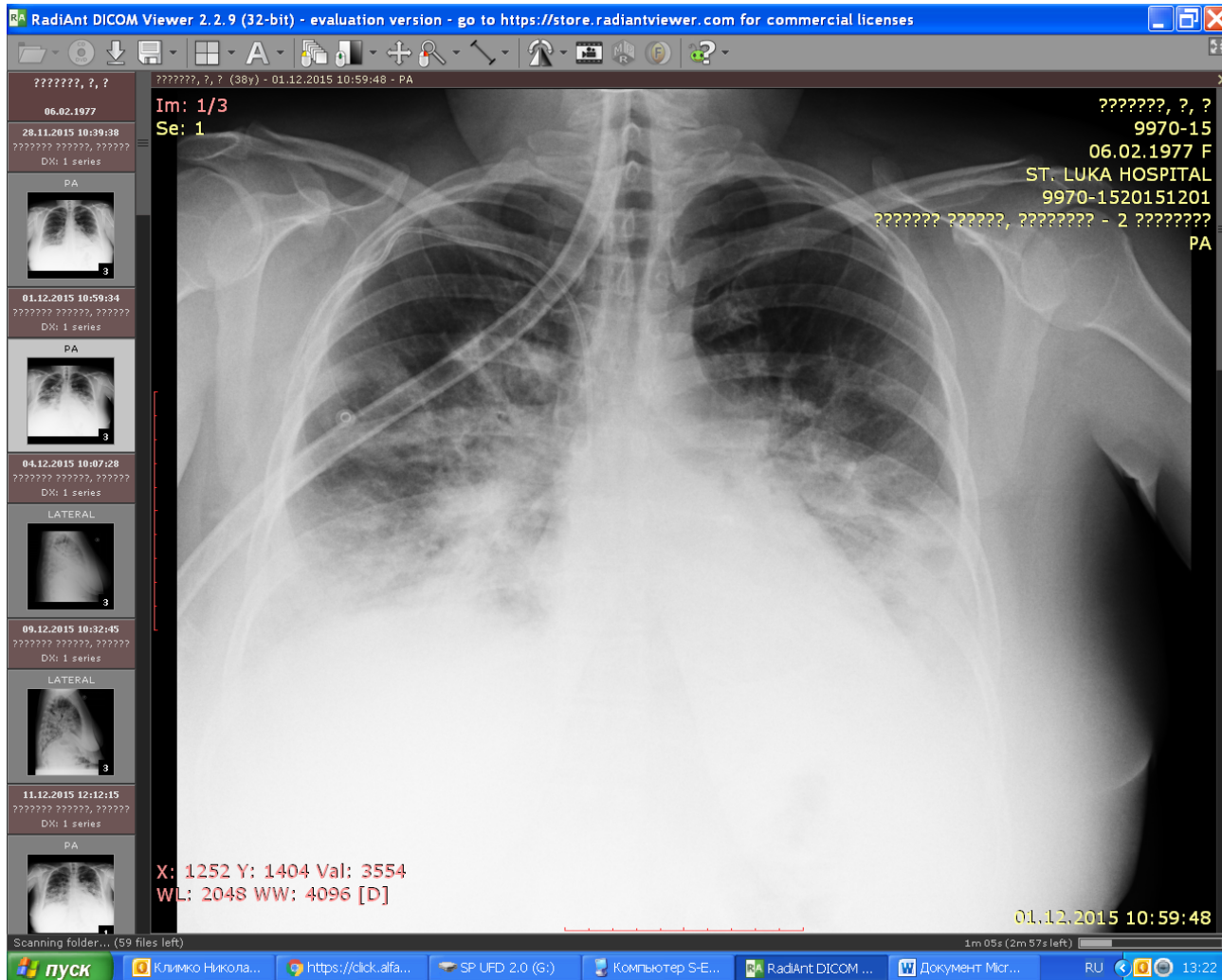


- ХОБЛ + системные ГКС
- респираторный дистресс-синдром
- хроническая печеночная недостаточность
- СПИД
- тяжелая инфекция A/H1N1
- высокая концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении системы вентиляции и пр.

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



Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / грипп A/H1N1

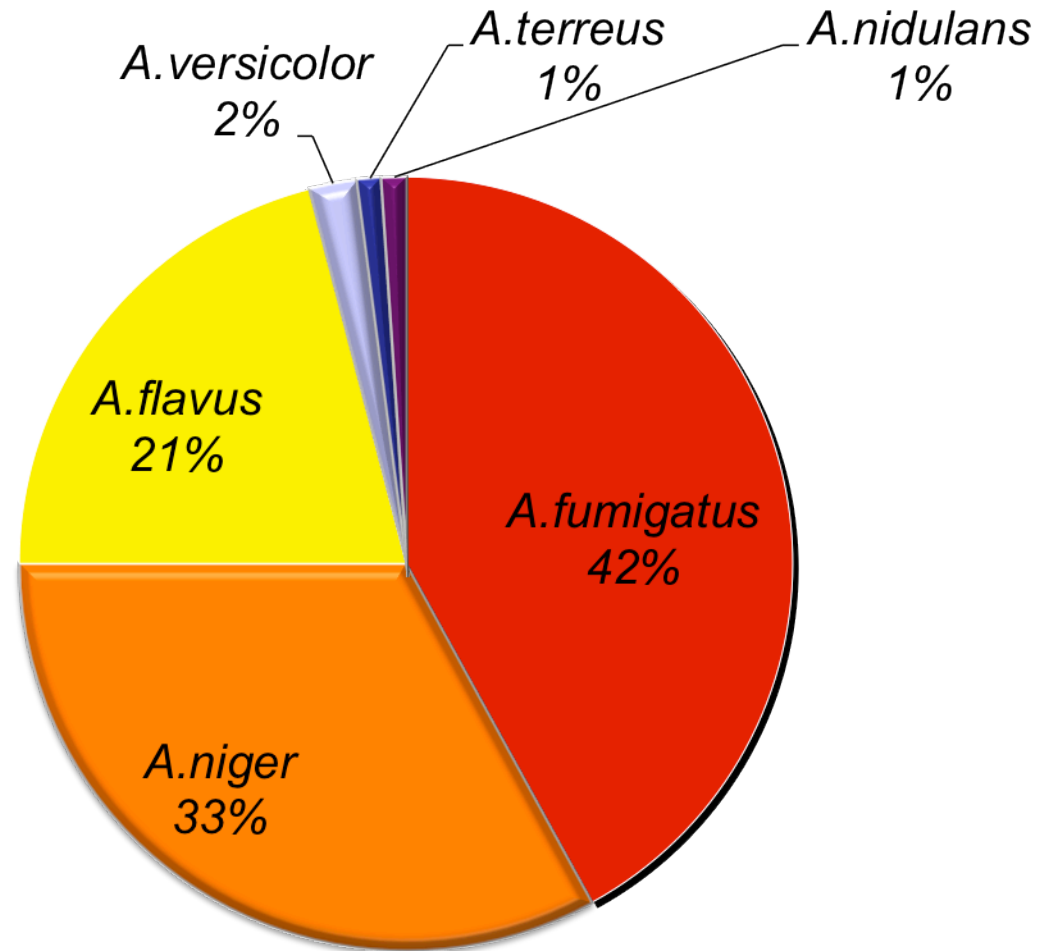


Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / грипп А/Н1N1

- 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

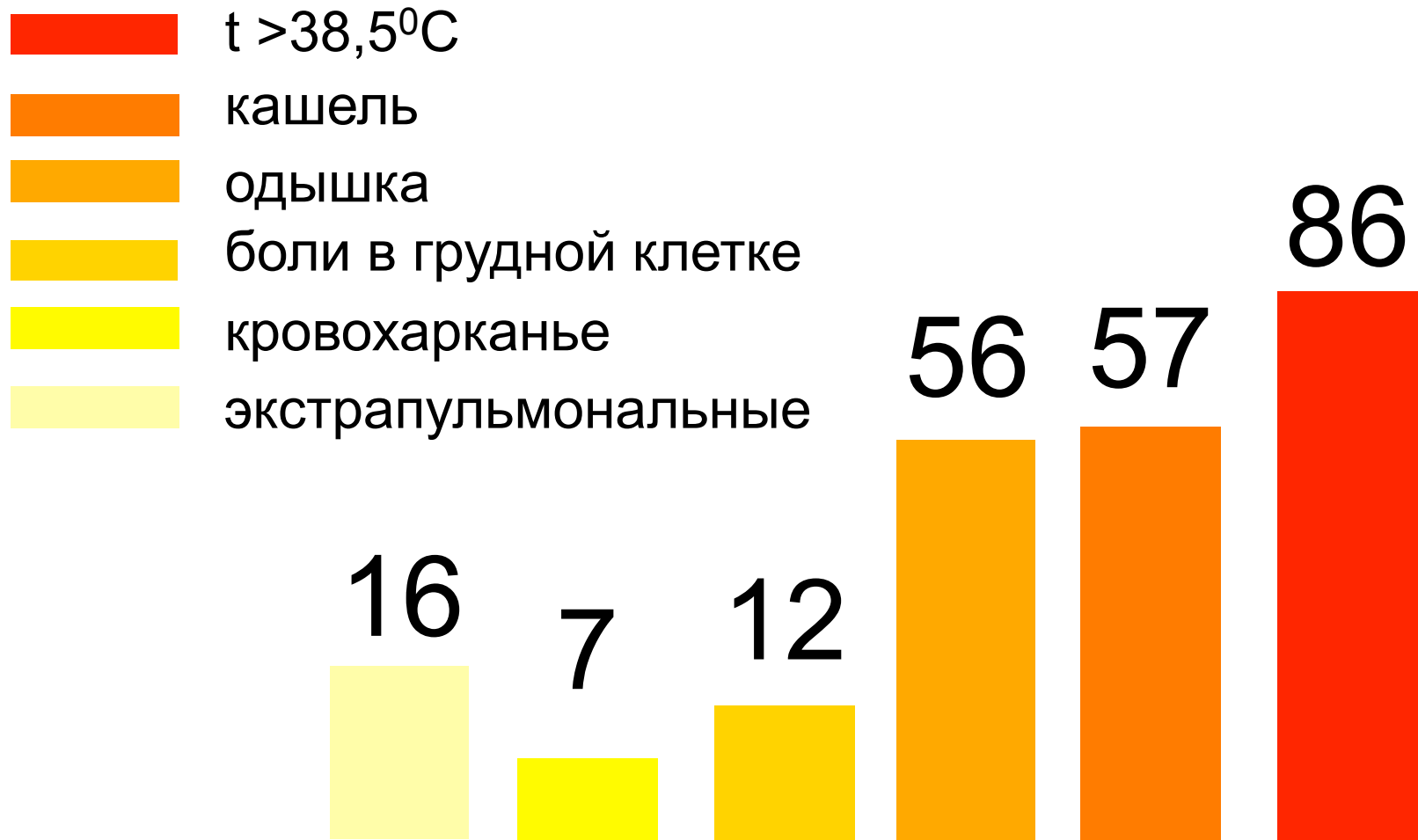
	амфо В	флуконазол	итраконазол	вориконазол	позаконазол	кандины
<i>C.albicans</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч
<i>C.tropicalis</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч
<i>C.parapsilosis</i>	ч	ч	ч	ч	ч	ч/р
<i>C.glabrata</i>	ч	ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч
<i>C.krusei</i>	ч/р	р	ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч
<i>C.lusitaniae</i>	ч/р	ч	ч	ч	ч	ч
<i>Cryptococcus</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%

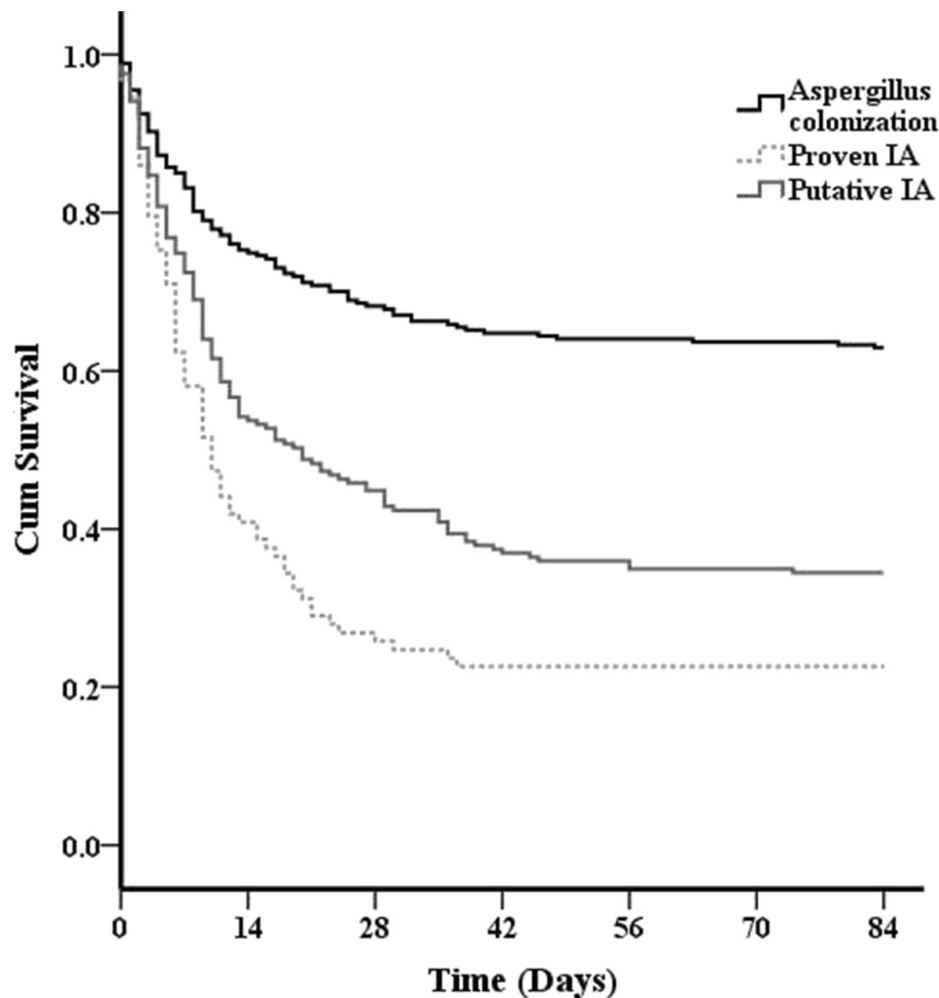


Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге клинические признаки (%)



Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

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



Инвазивный аспергиллез

диагностический алгоритм



EFISG

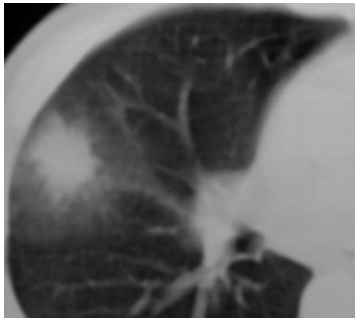
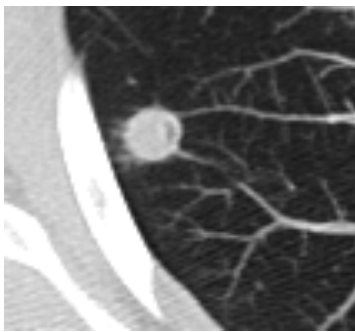

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

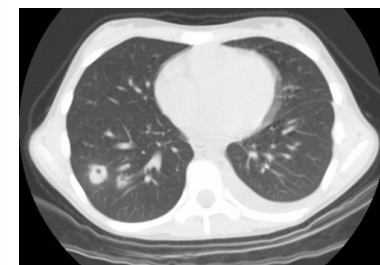
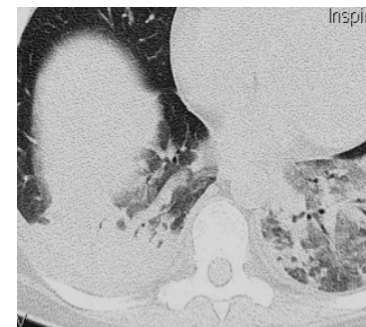
ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP



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
Очаговое поражение	67	59	0,129261
Двустороннее поражение	65	66	0,858346
Инфильтративное поражение	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

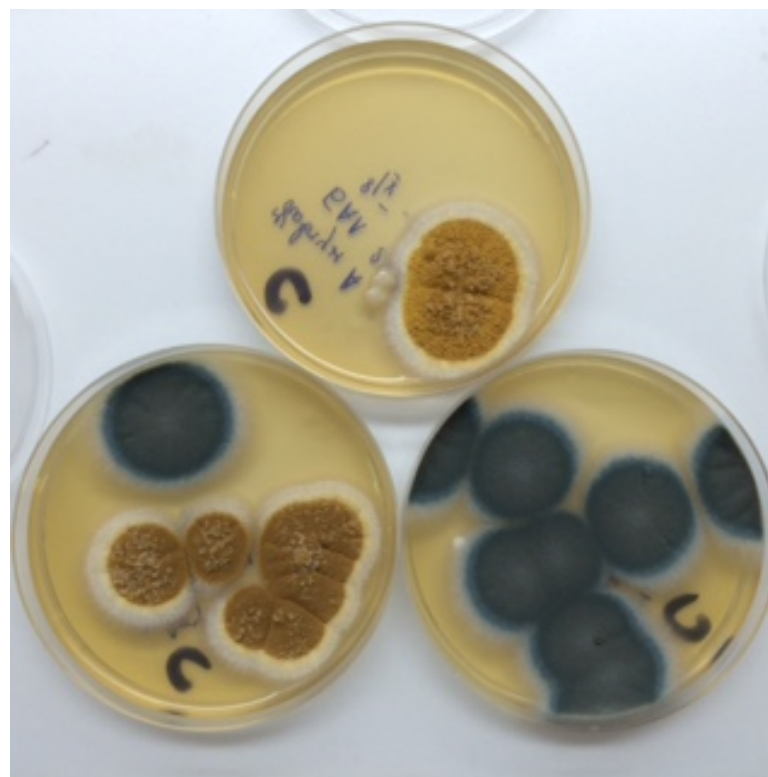
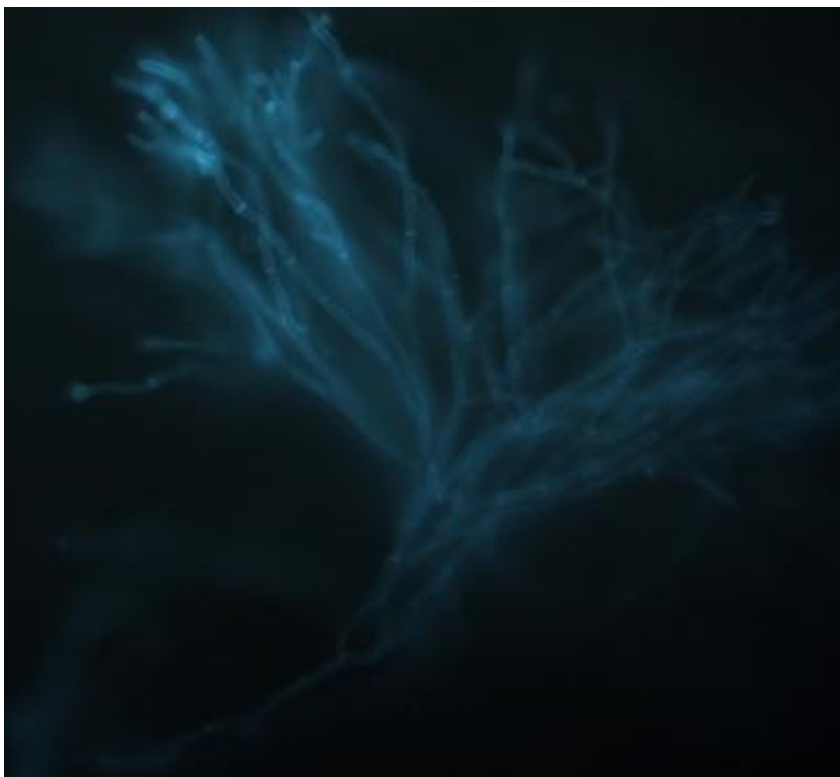


Инвазивный аспергиллез

лабораторная диагностика / IDSA, ASM 2013

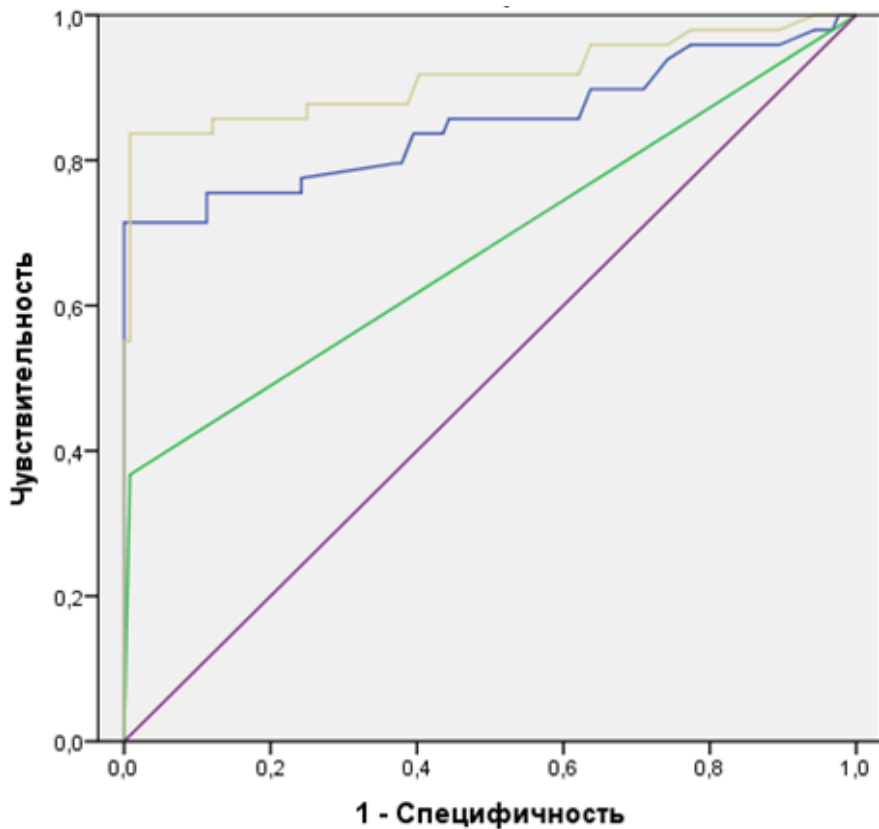
методы диагностики	оптимальный субстрат	доставка, время
микроскопия: КОН + калькофлюор, др. методы	эндотрахеальный аспират БАЛ	стерильный флакон, 2 ч; 4 ⁰ С – 2-24 ч
посев на микологические среды	БАЛ	
гистология	ткань легкого	стерильный флакон, 2 ч; формалин – 2-14 д
галактоманнан, 1-β-D-глюкан	сыворотка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

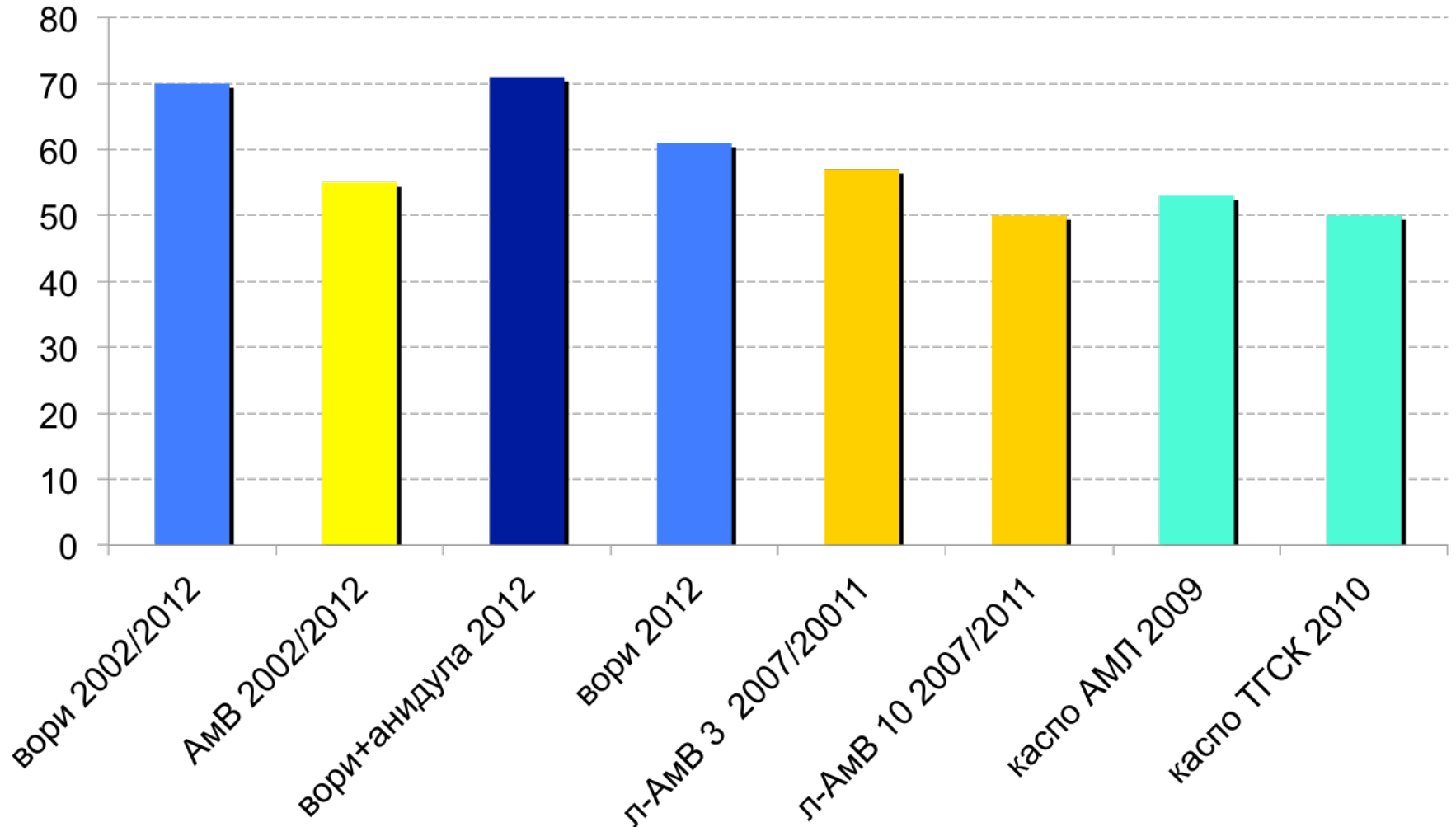
специфичность ГМ БАЛ – 98%

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**

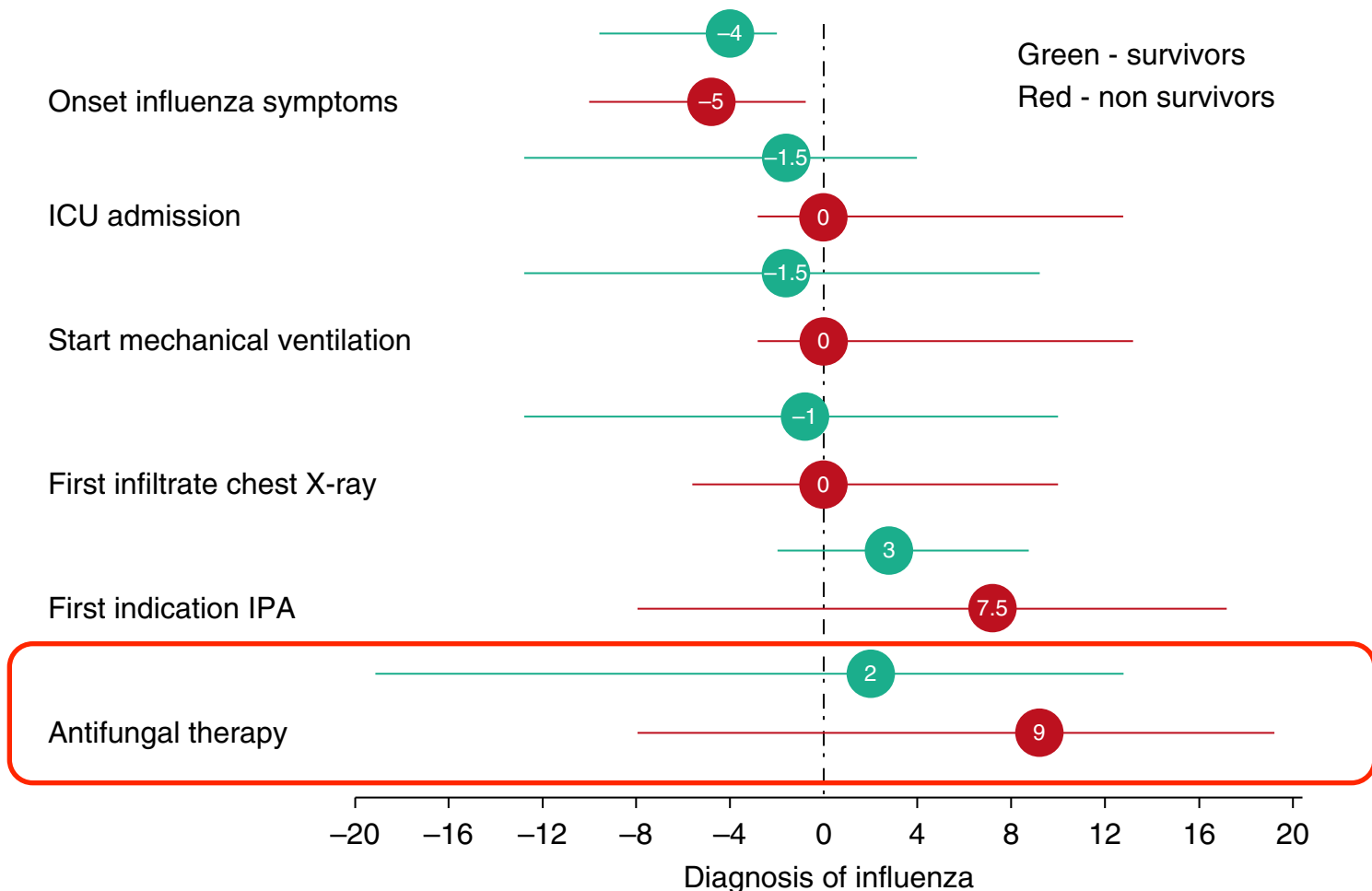
Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / грипп А/Н1N1

- 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%

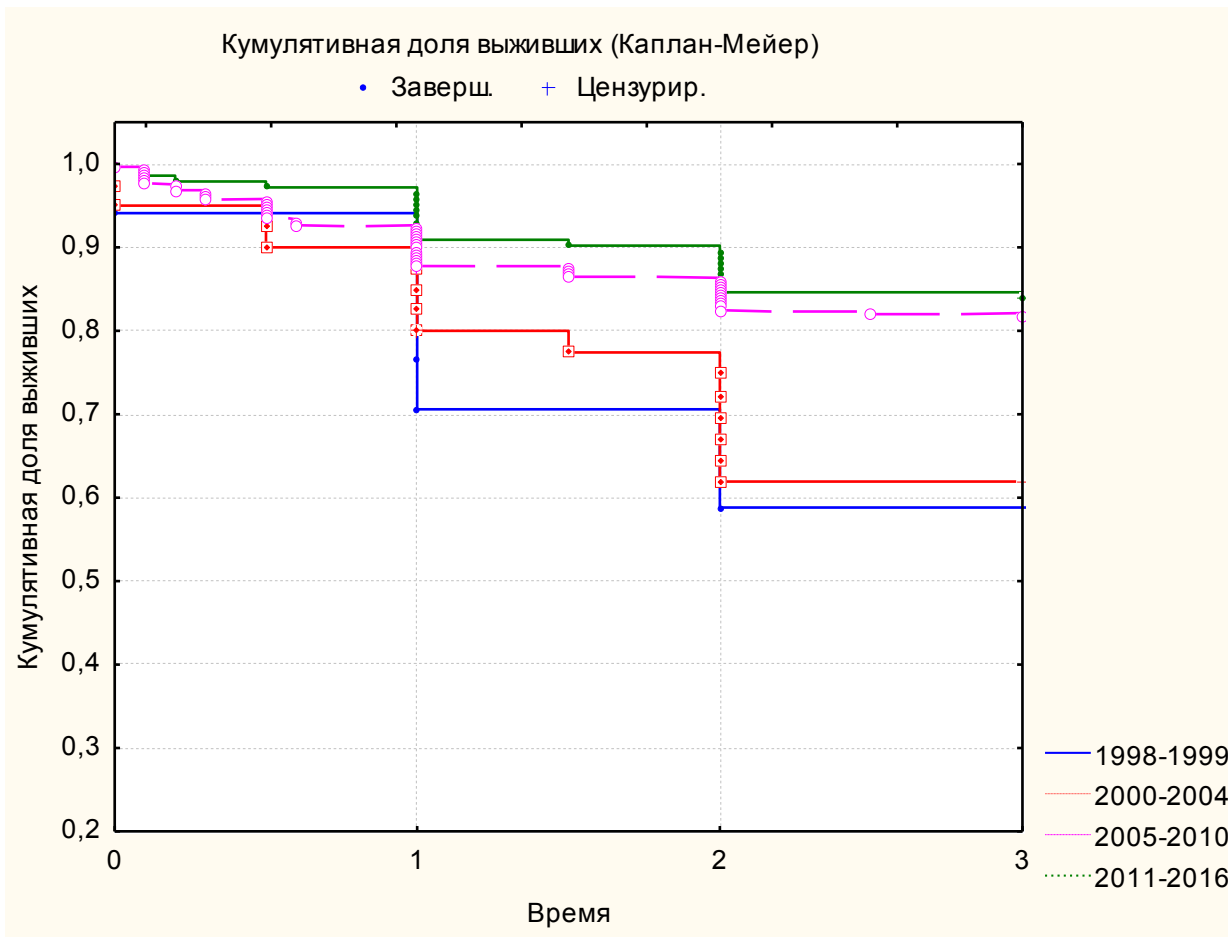
Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / грипп А/Н1N1

- 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 ОРИТ грипп А/Н1N1 / Нидерланды, n=23



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