

Н.Н.Климко

Кафедра клинической микологии,
аллергологии и иммунологии

Северо-западный государственный
медицинский университет
им.И.И.Мечникова

Инвазивные микозы в ОРВИТ: алгоритмы диагностики и лечения

77-й Форум АААР
II пленум правления АААР
Москва
29 октября 2017 г.



Н.Н.Клишко

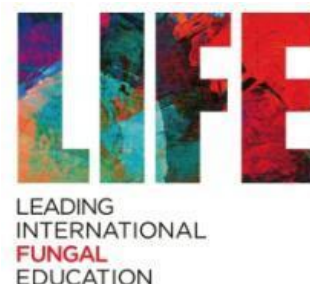
Кафедра клинической микологии,
аллергологии и иммунологии
Северо-западный государственный
медицинский университет
им.И.И.Мечникова



Инвазивные микозы в ОРВИ: алгоритмы диагностики и лечения



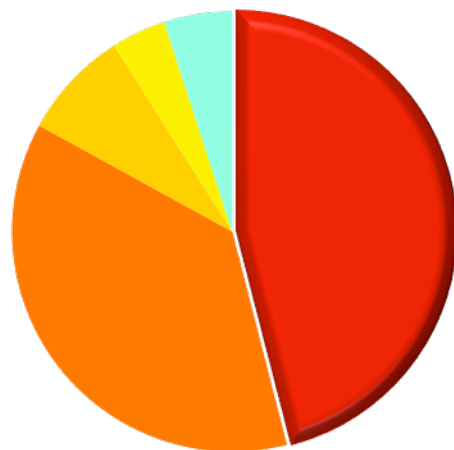
77-й Форум АААР
II пленум правления АААР
Москва
29 октября 2017 г.



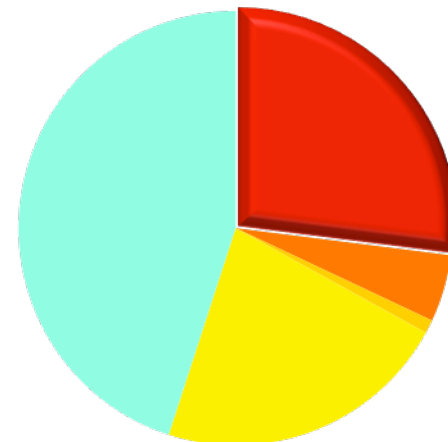
Инвазивные микозы / распространенность

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

■ «обычные»
больные
• 5%



■ СПИД
• 18%



■ гематология
• 25%



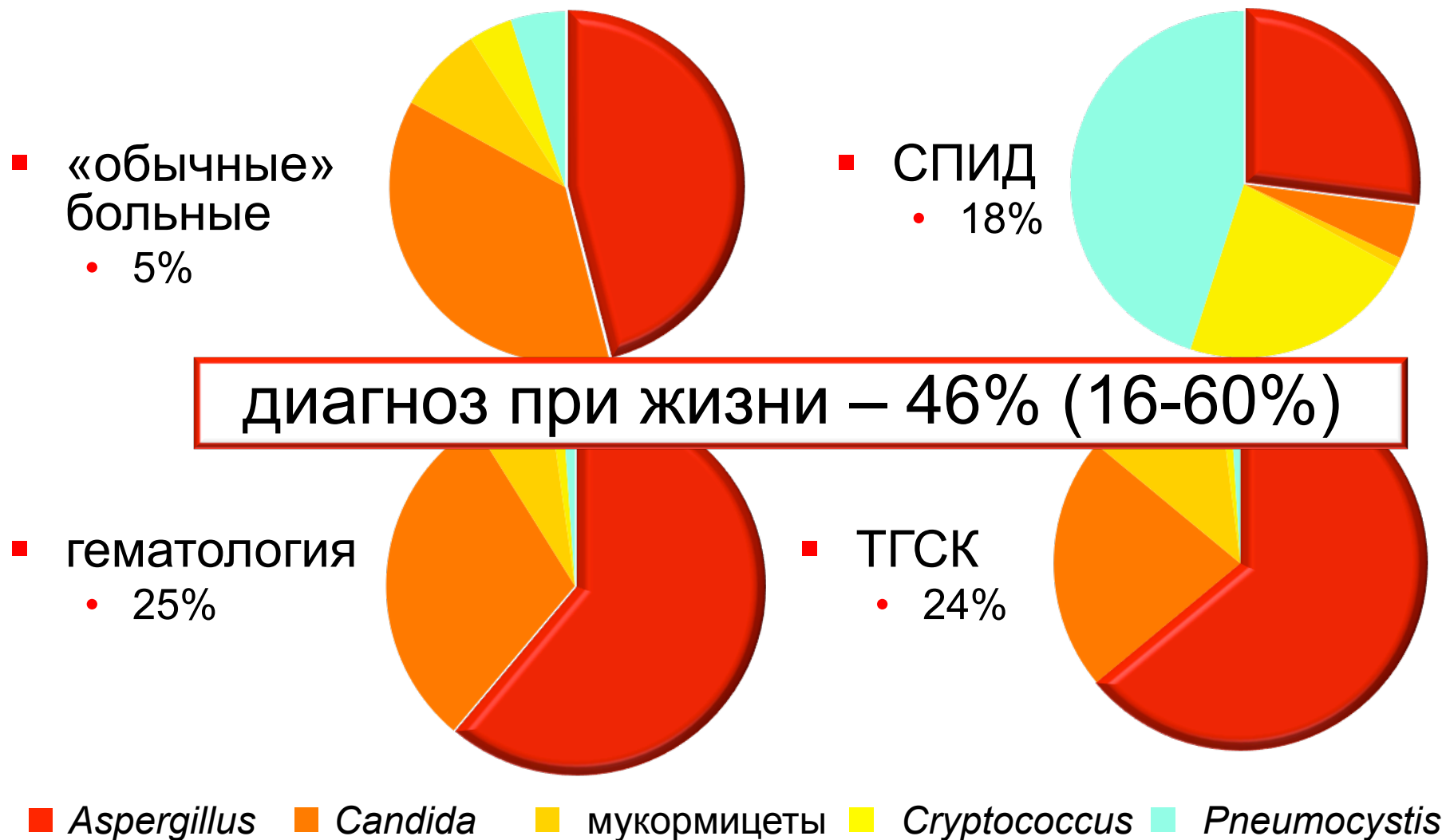
■ ТГСК
• 24%



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

Инвазивные микозы / распространенность

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



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*

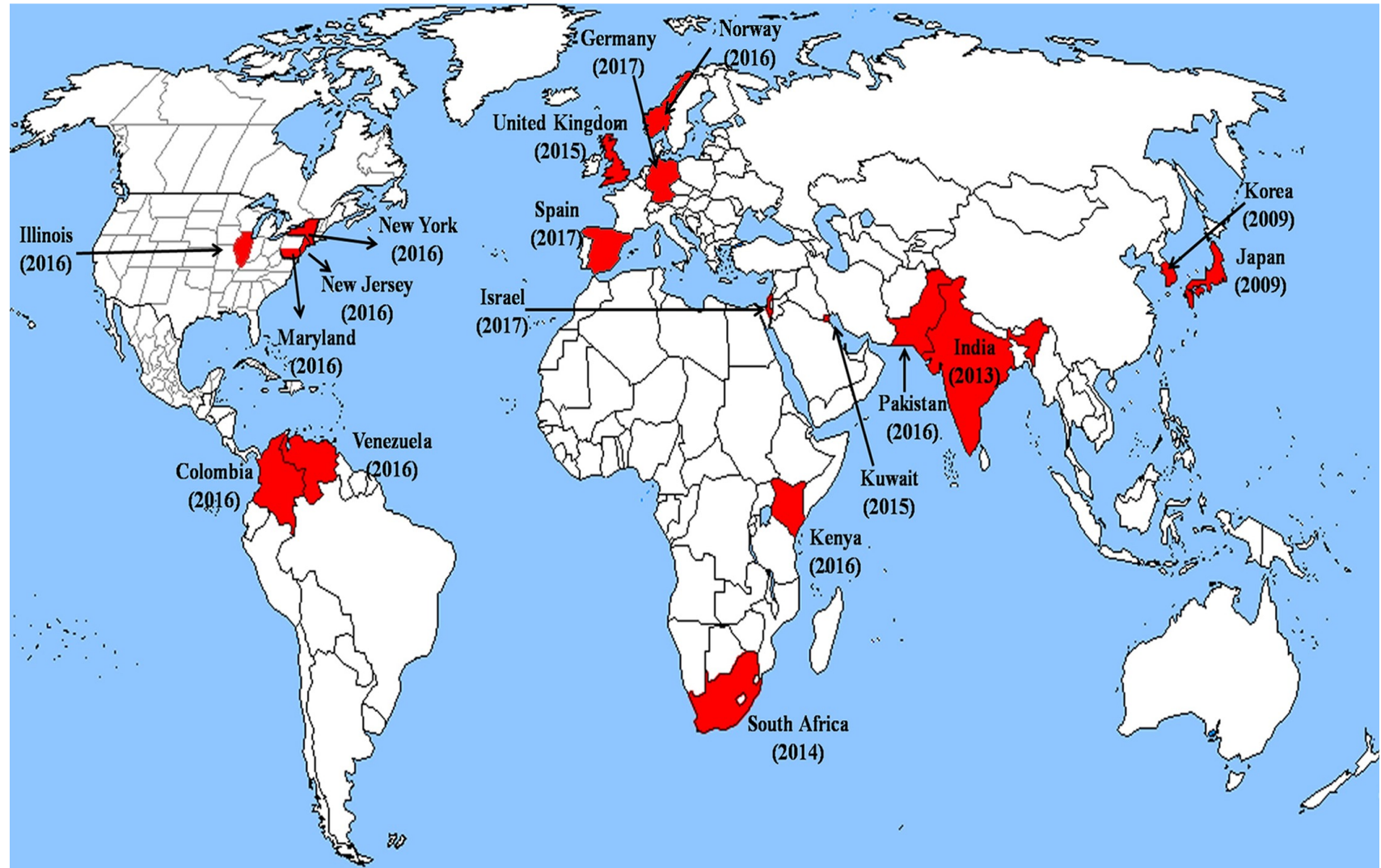
Summary: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has received reports from international healthcare facilities that *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant (MDR) yeast, is causing invasive healthcare-associated infections with high mortality. Some strains of *C. auris* have elevated 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)

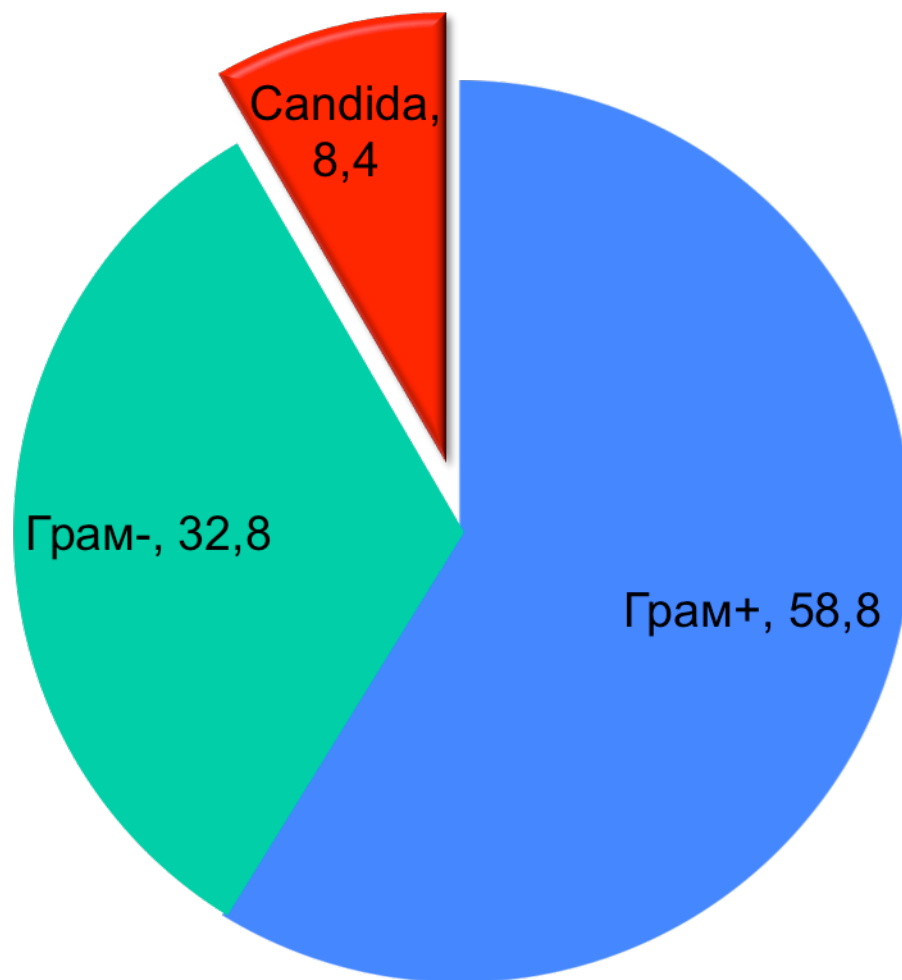
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

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

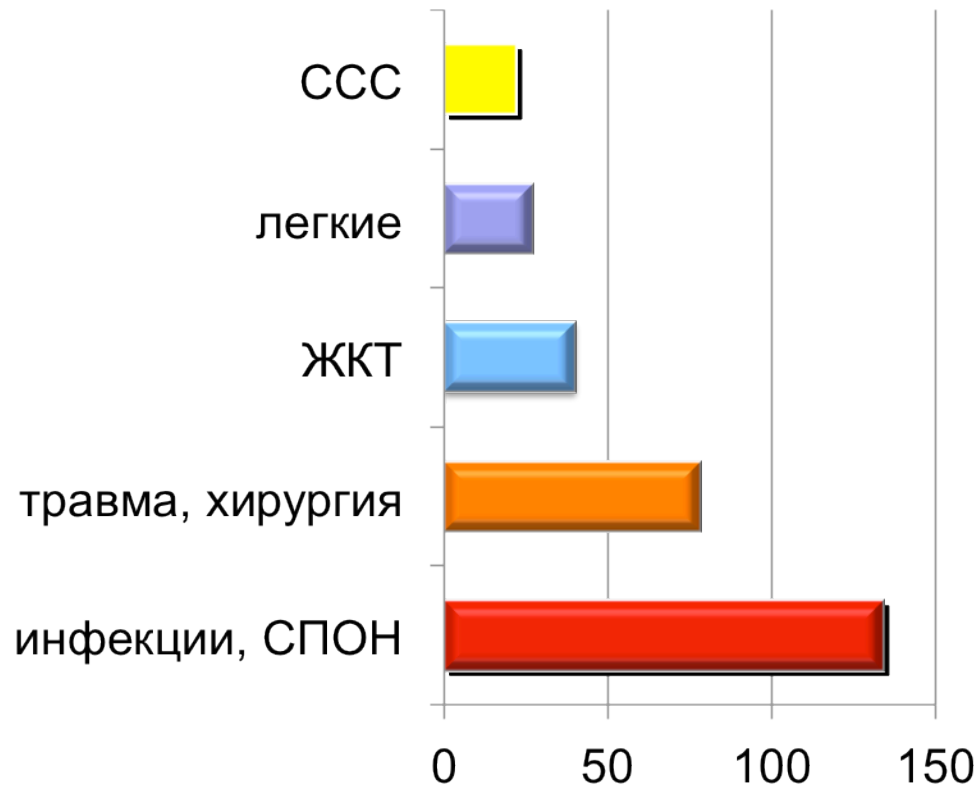
- взрослые пациенты (> 18 лет)
- > 48 часов в ОРИТ
- клинические проявления инфекции

- 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

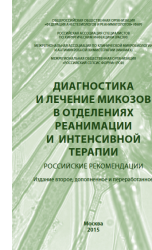
- n=211
- возраст: 18-85 л, медиана – 58
- м – 60%, ж – 40%



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

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 чувствительности 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%

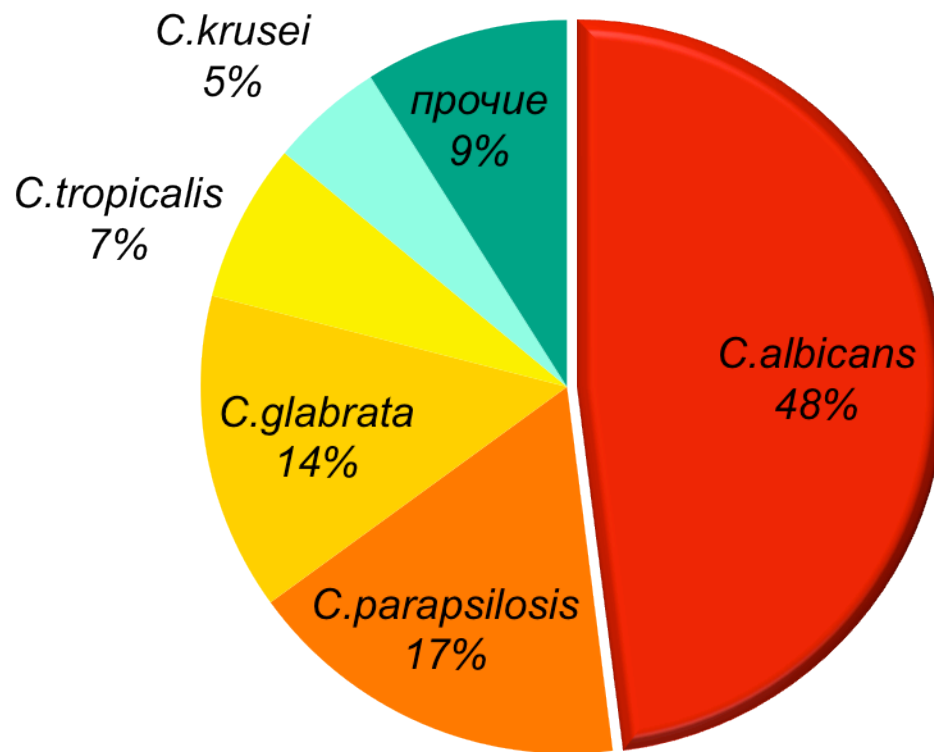
КРИТ

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%

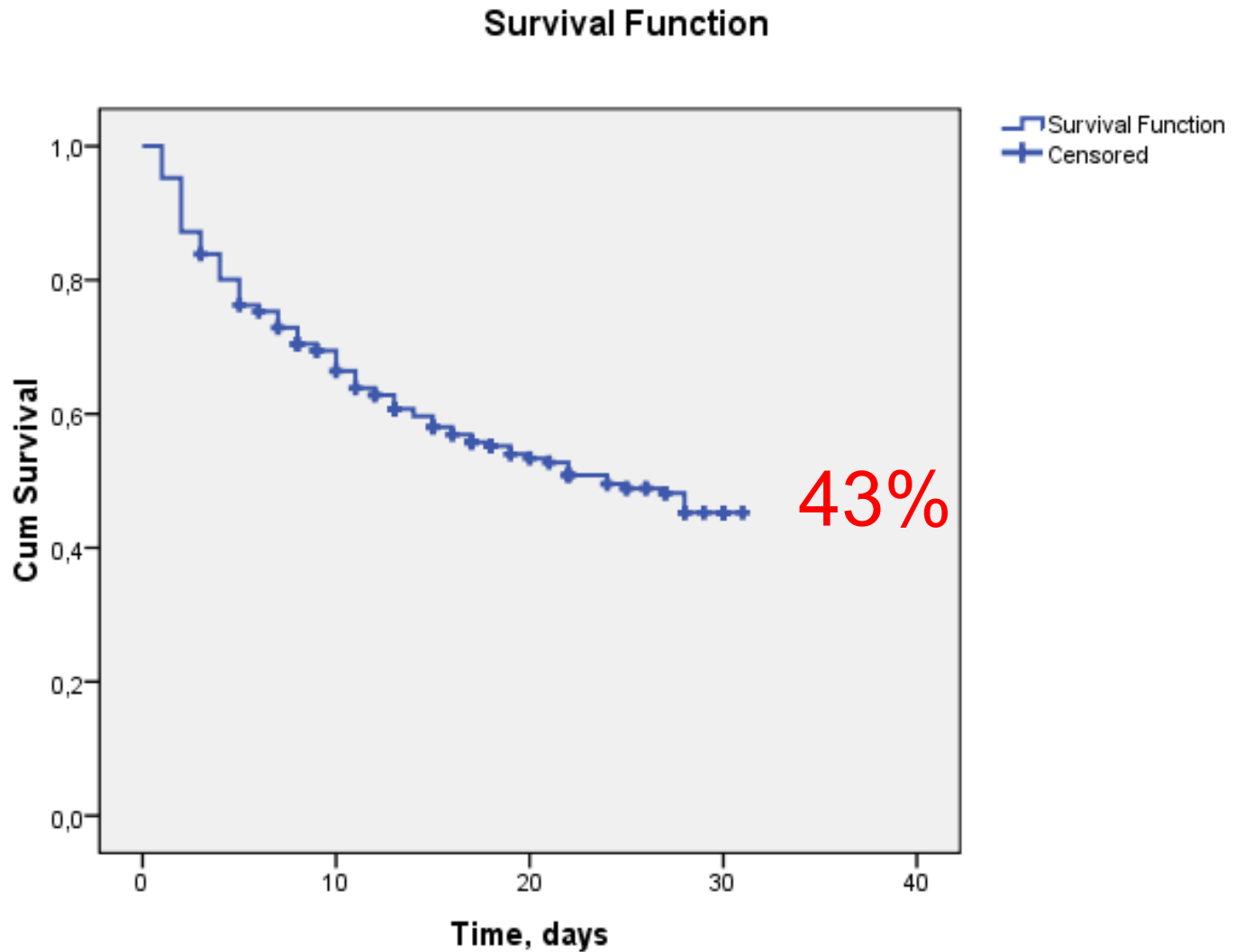
КРИТ

АНТИМИКОТИКИ

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

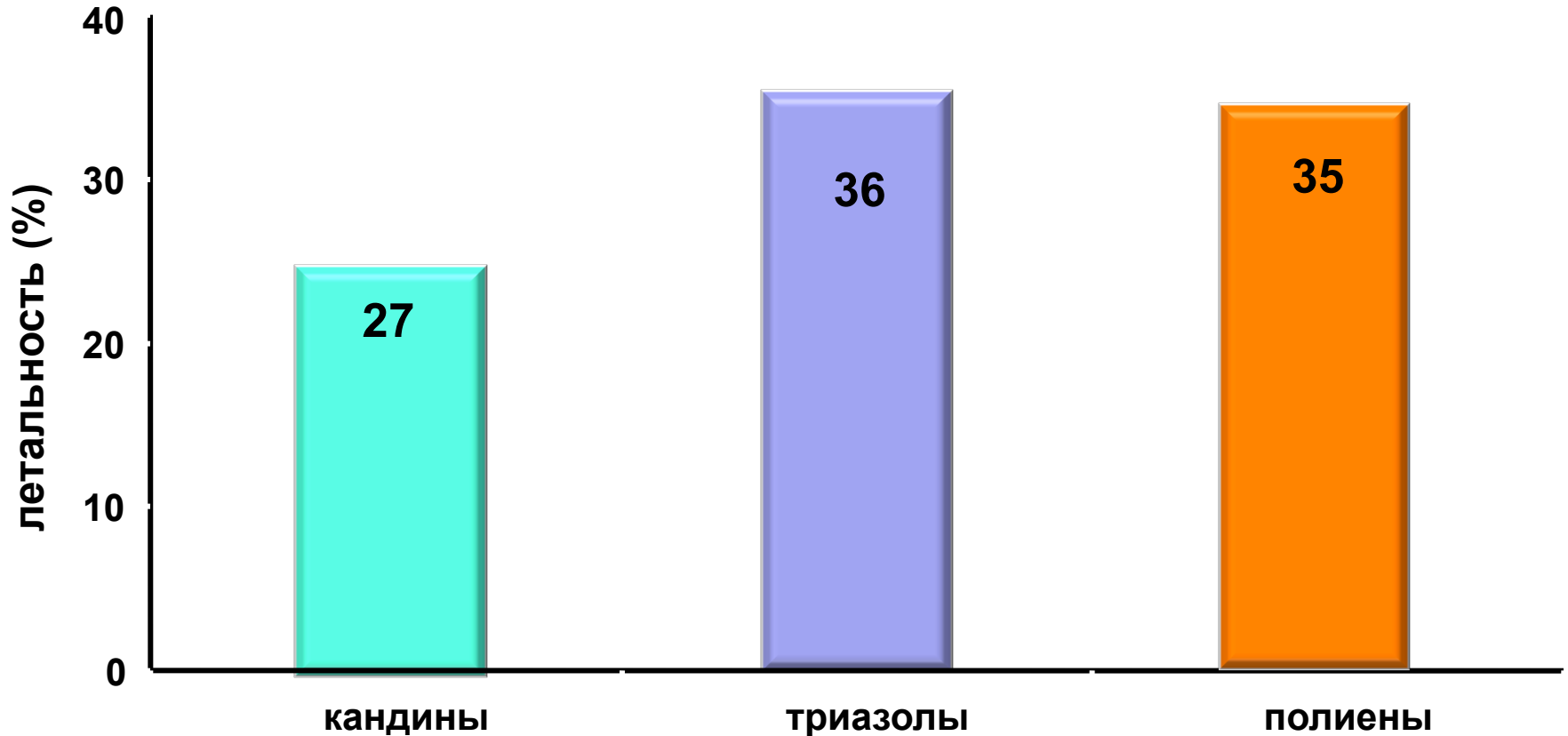
КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)

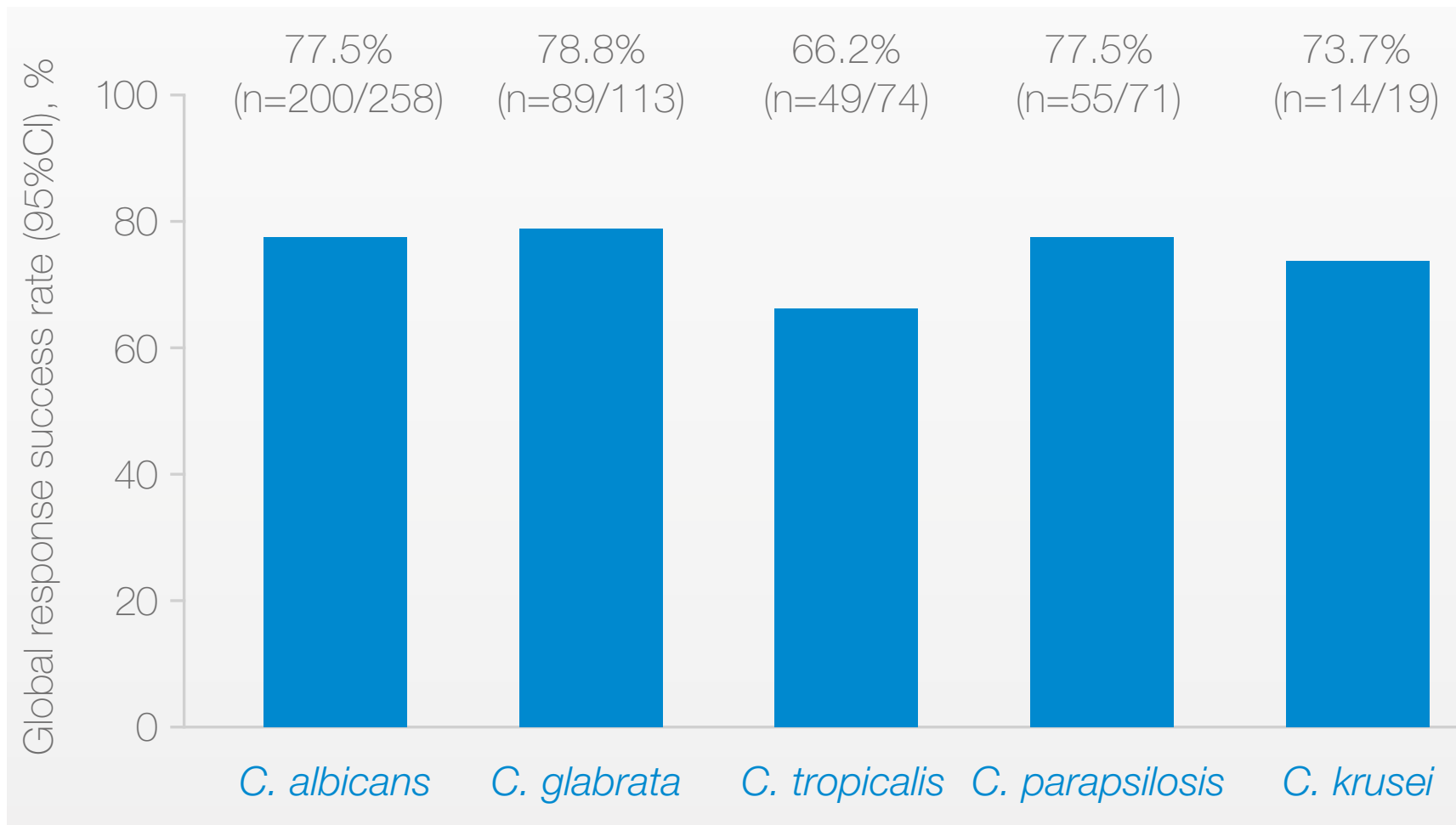


Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

- мета-анализ 7 клинических исследований, 1915 больных

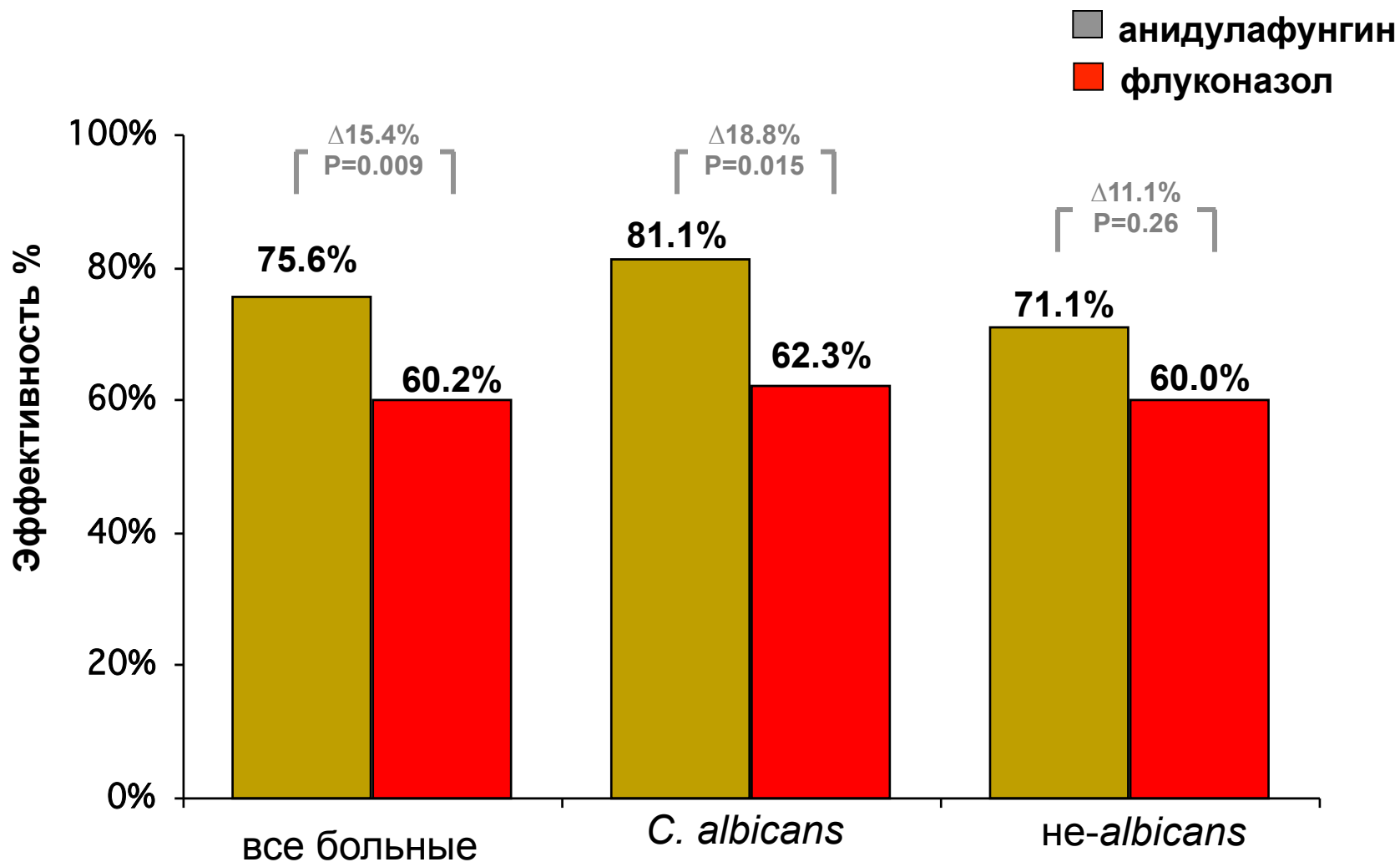


Лечение инвазивного кандидоза анидулафунгин (n=539)



Инвазивный кандидоз

анидулафунгин vs флуконазол



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

- 2015-2016 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%
Полное 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 анидулафунгина	24
SOFA при поступлении в ОРИТ	7
SOFA при назначении анидулафунгина	6

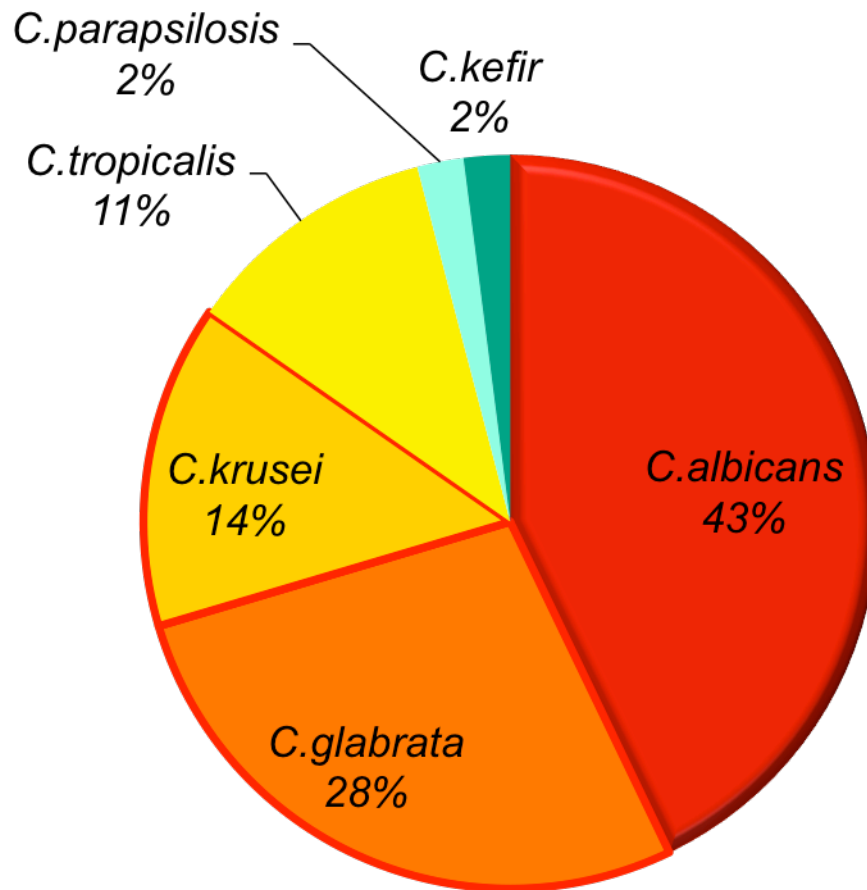
ЭРА

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

- инвазивный кандидоз лабораторно подтвержден – 24% пациентов

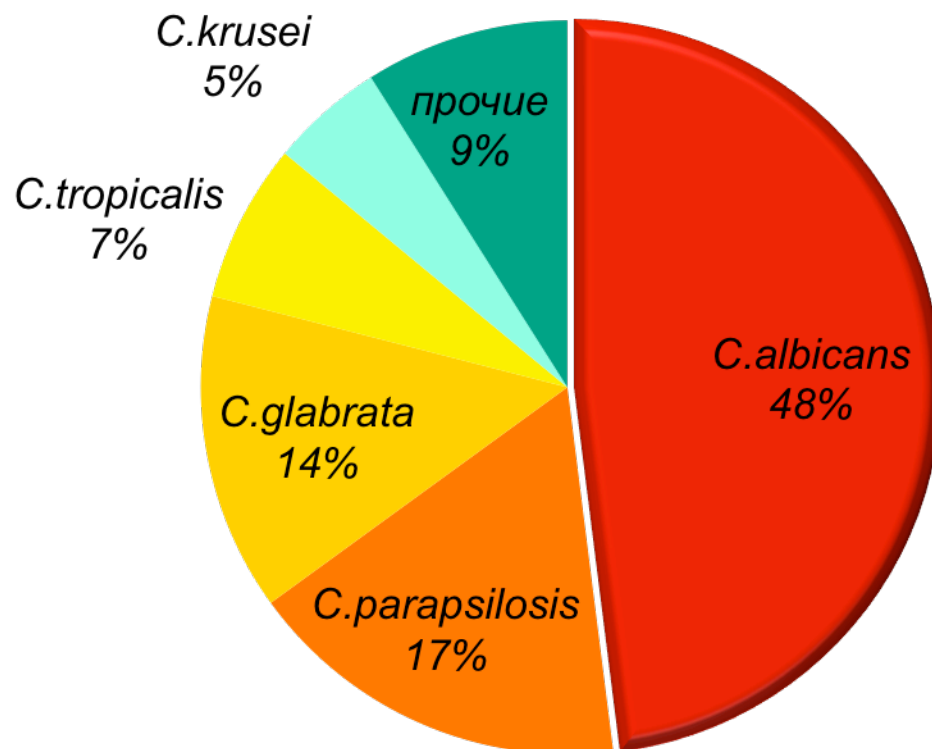
ЭРА

ЭТИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА



КРИТ

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



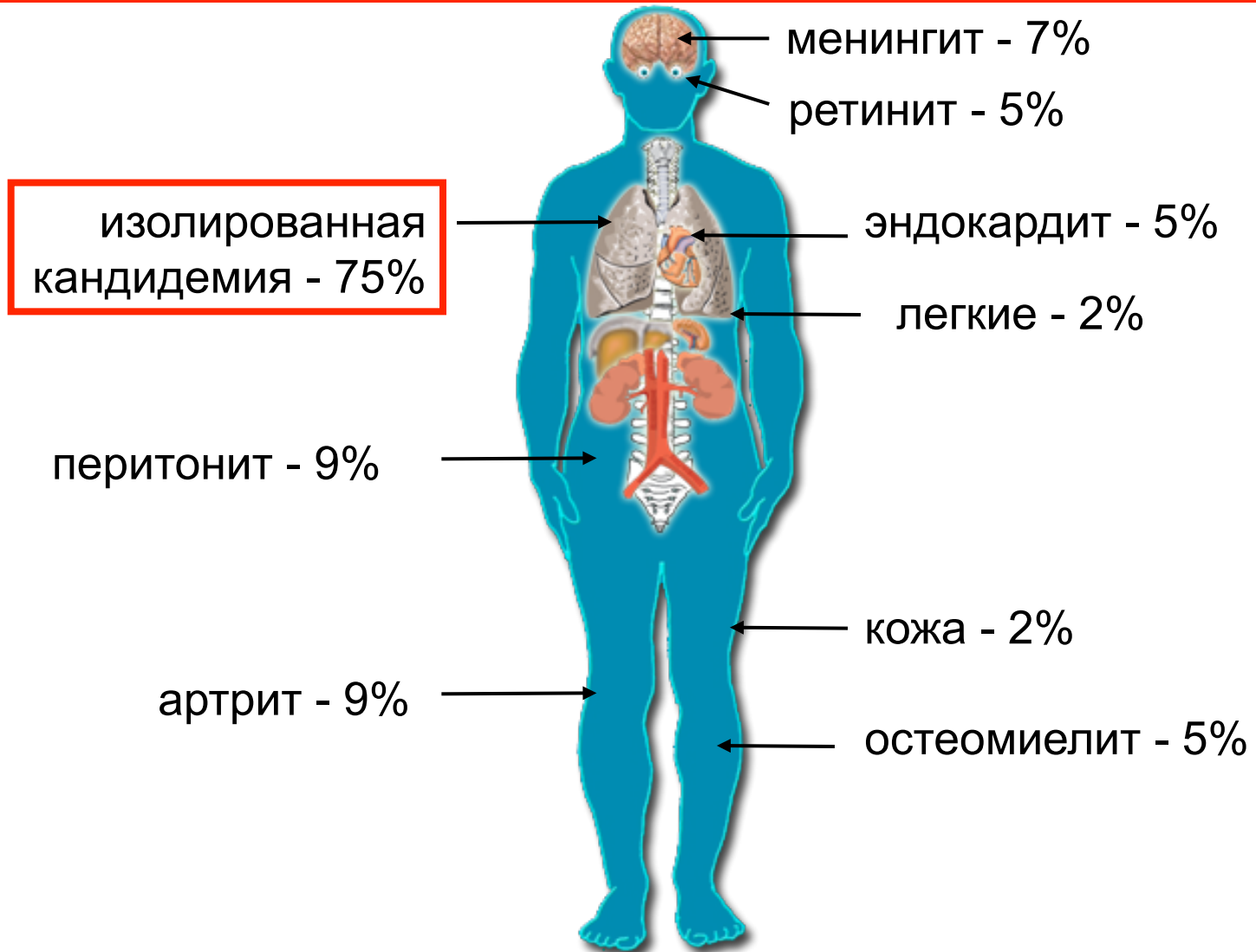
ЭРА

инвазивный кандидоз / клинические проявления

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

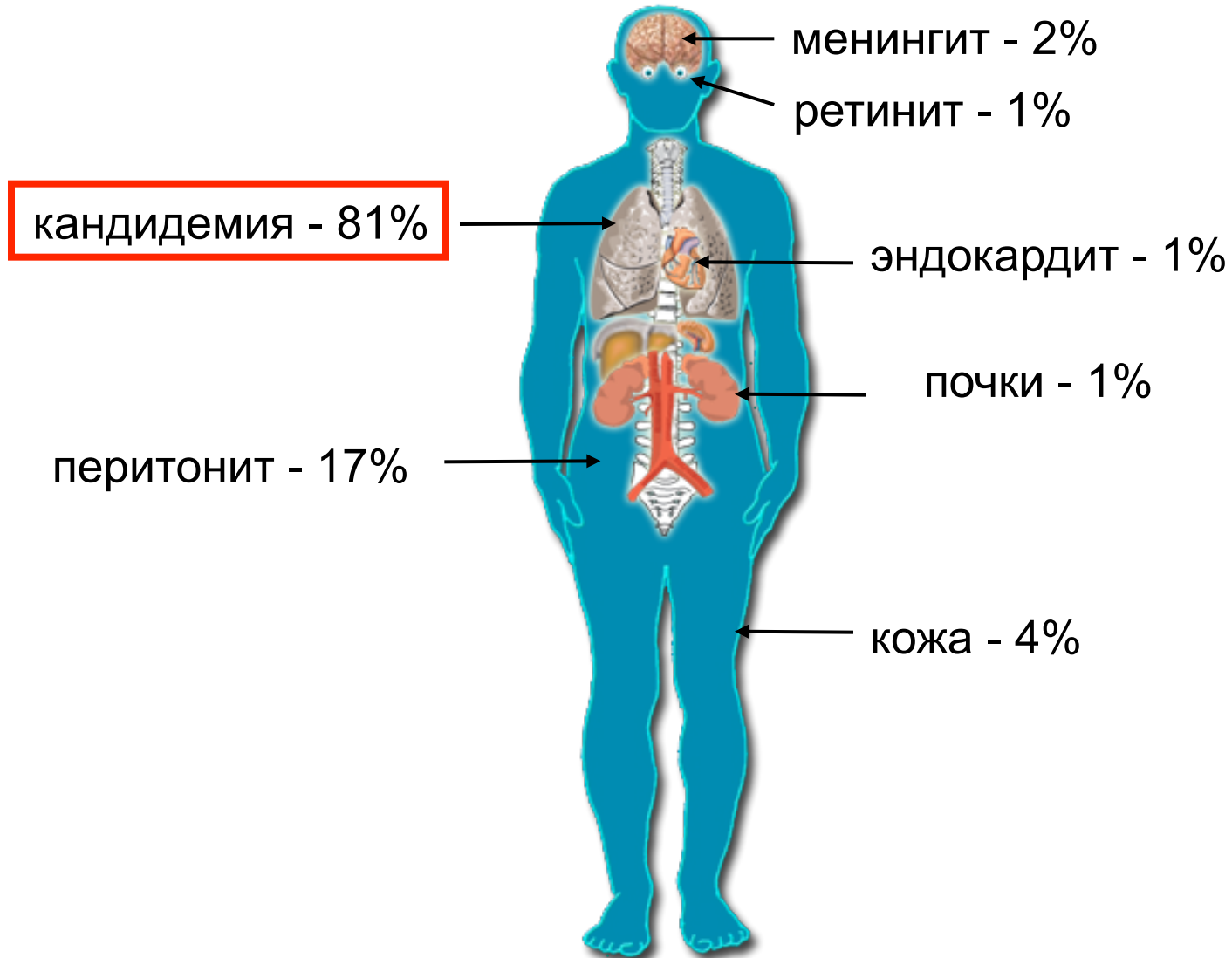
ЭРА

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%

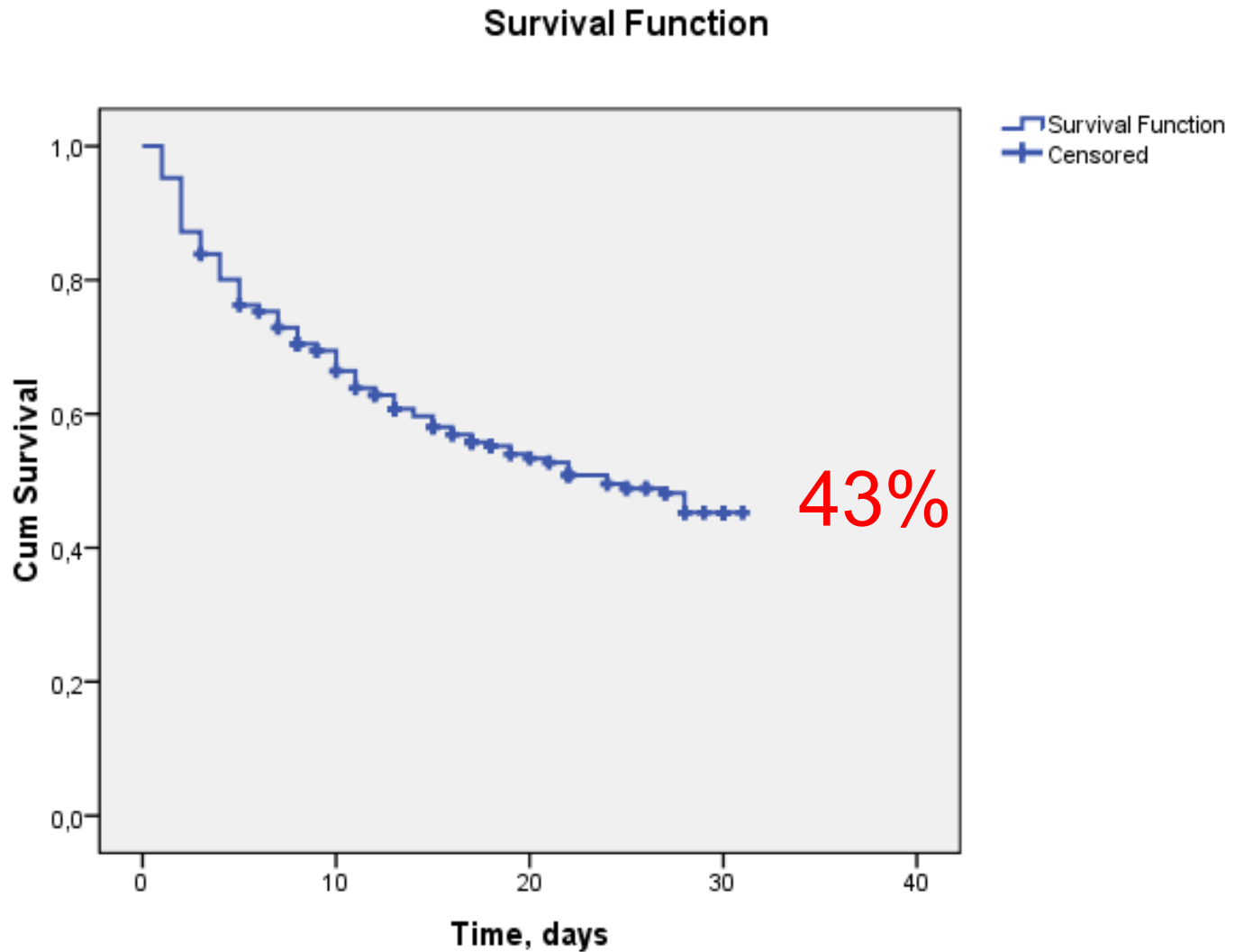
ЭРА

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

	летальность / время начала лечения от забора крови				
	< 12 ч	12 – 24 ч	24 - 48 ч	> 48 ч	> 72 ч
			23%		
Morrell, AAC 2005	11,1%	30%	32,6%	34,5%	
Garey, CID 2006		15,4%	23,7%	36,4%	41,4%
			26%		

Эмпирическая антифунгальная терапия

ОРИТ / IDSA 2016

Эмпирическую антифунгальную терапию назначают больным с факторами риска ИК и рефрактерной к АБ лихорадкой. Необходимо учитывать результаты серологических исследований и посевов 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:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 сут, 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, 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

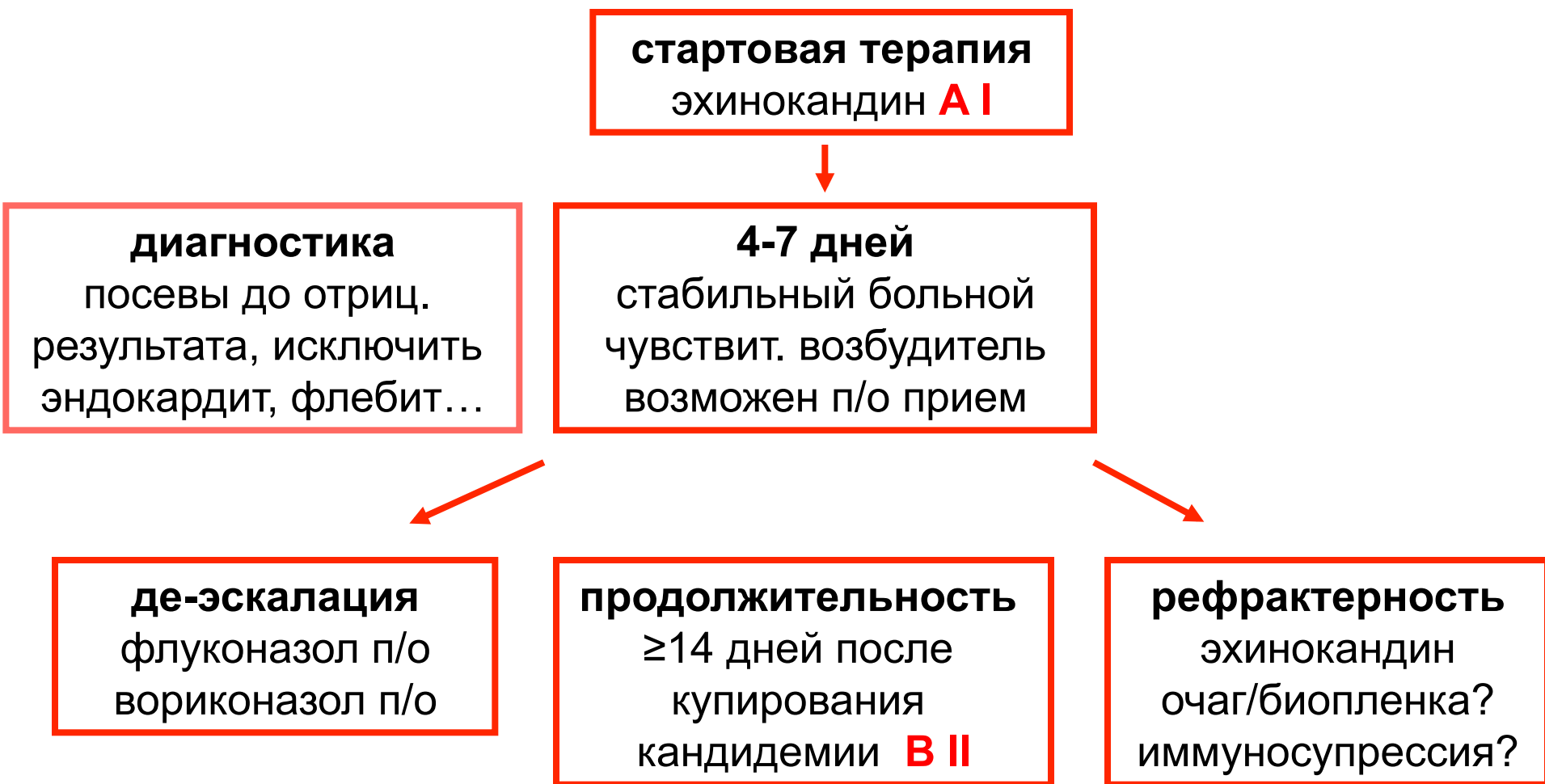
амфотерицин В **D I**

итраконазол **D II**

позаконазол **D II**

комбинации **D II**

Лечение инвазивного кандидоза алгоритм





Снижай резистентность!



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