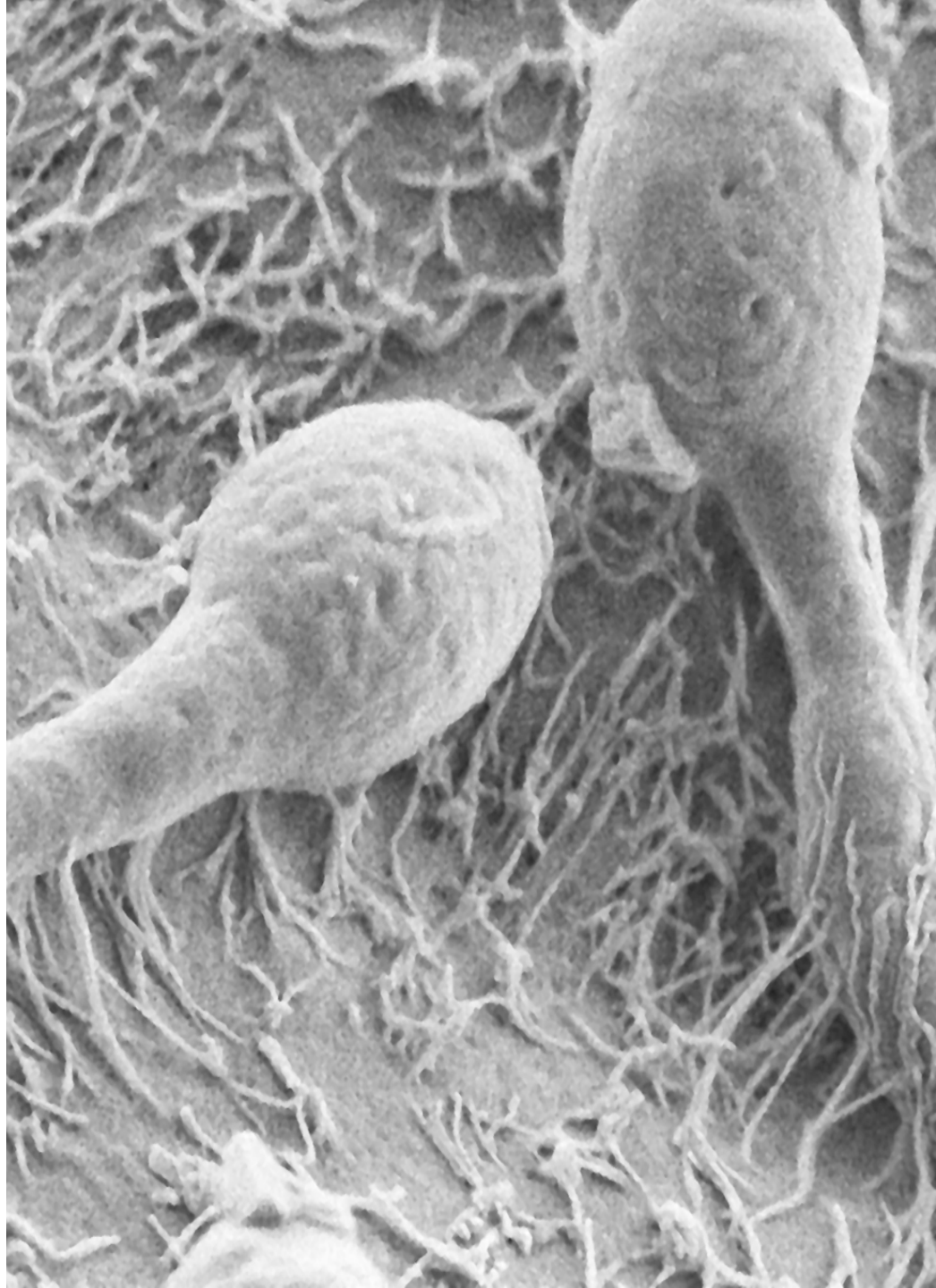


Н.Н.Климко

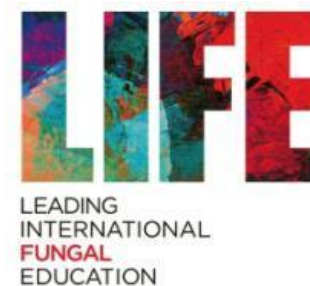
Кафедра клинической микологии,
аллергологии и иммунологии
Северо-западный государственный
медицинский университет
им.И.И.Мечникова

**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**

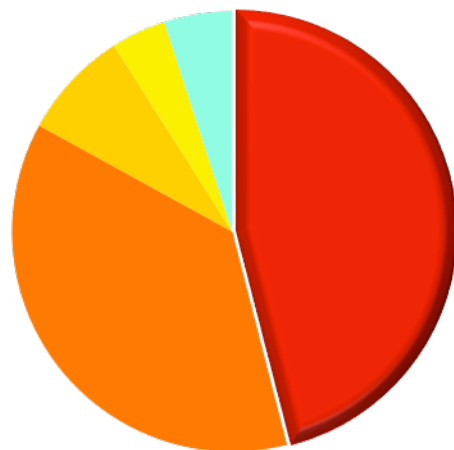


Презентация подготовлена при поддержке компании Пфайзер.
Мнение докладчика может не совпадать с мнением компании
Пфайзер. Компания Пфайзер не несет ответственности за
правильность указания литературных источников

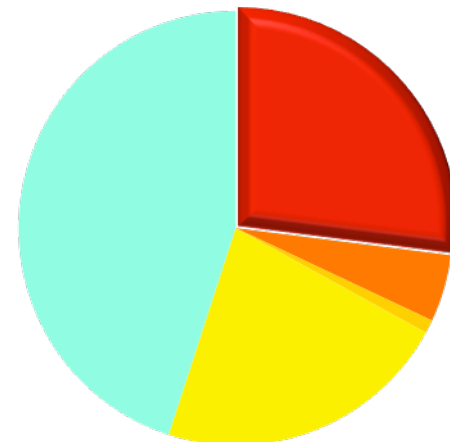
Инвазивные микозы / распространенность

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

■ «обычные»
больные
• 5%



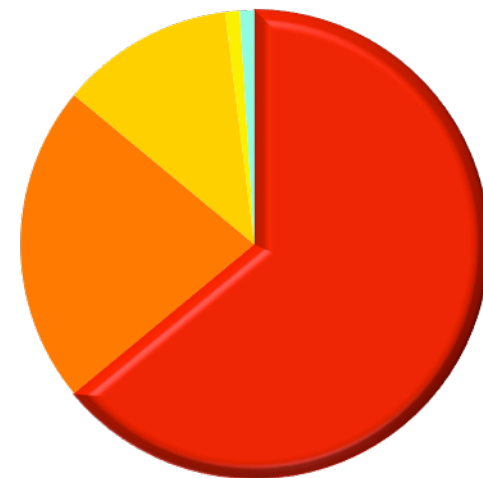
■ СПИД
• 18%



■ гематология
• 25%



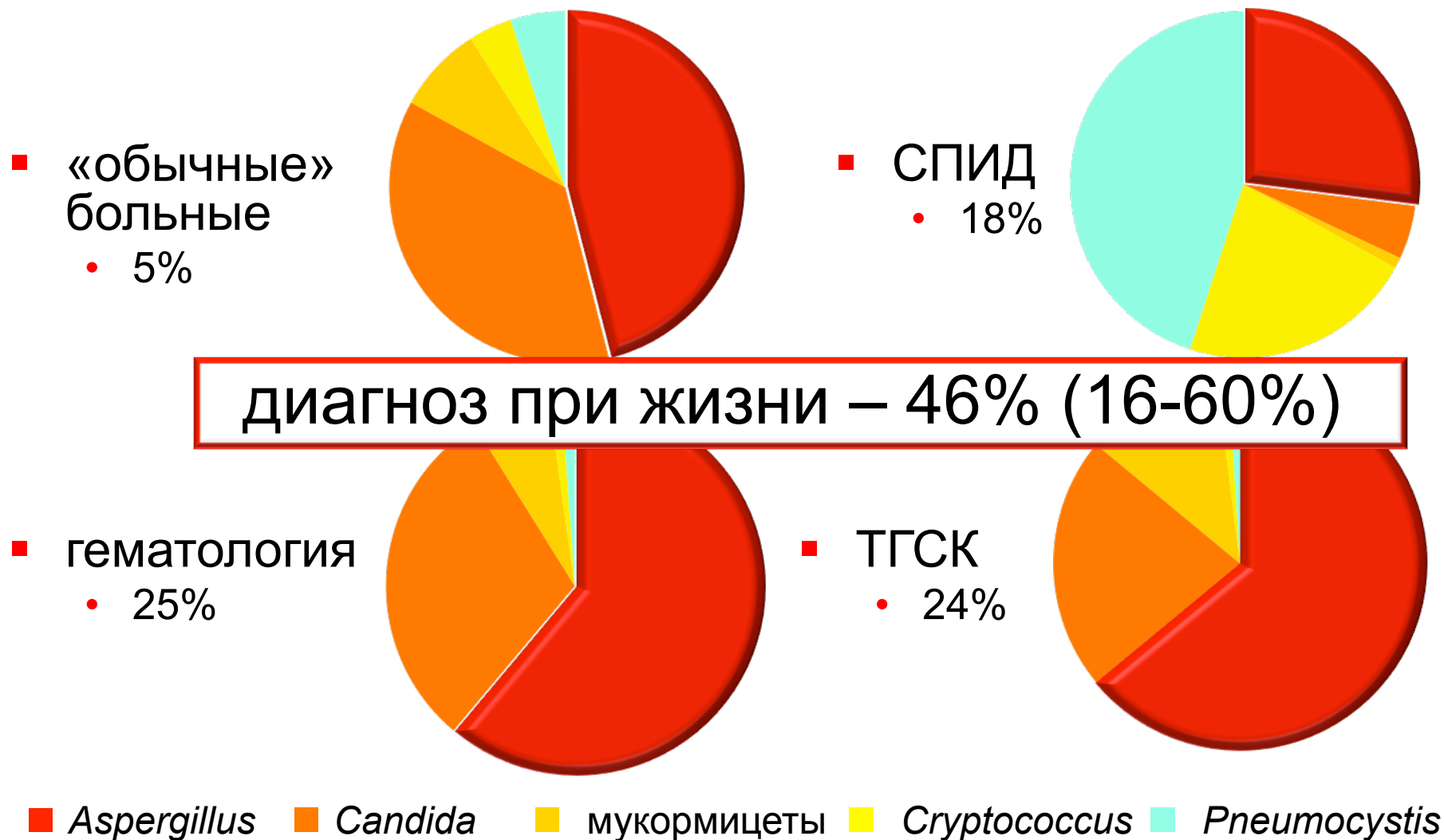
■ ТГСК
• 24%



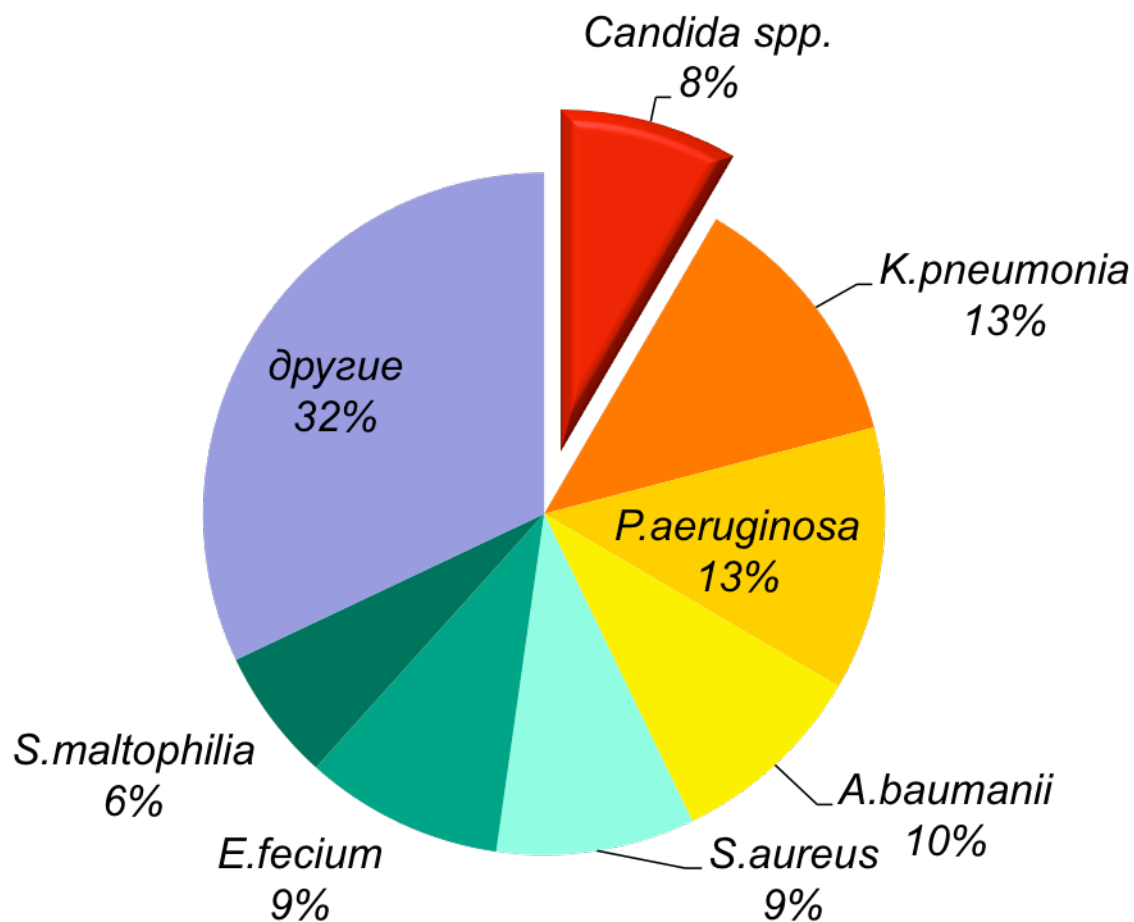
■ *Aspergillus* ■ *Candida* ■ мукормицеты ■ *Cryptococcus* ■ *Pneumocystis*

Инвазивные микозы / распространенность

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



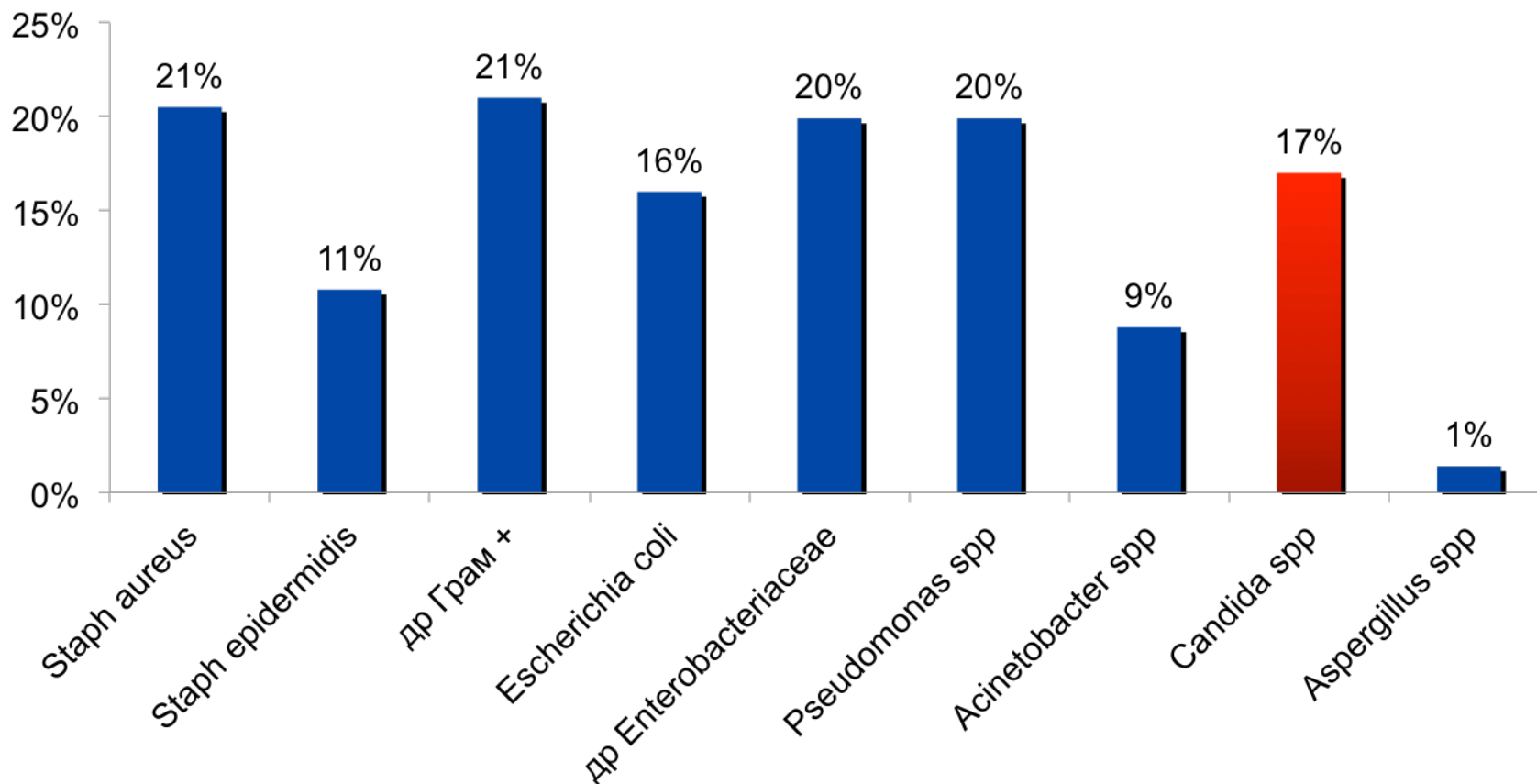
Этиология нозокомиальных инфекций в РФ 18 городов, 32 стационара (> 500 коек), 2013 г.



Распространенность инфекции в ОРИТ

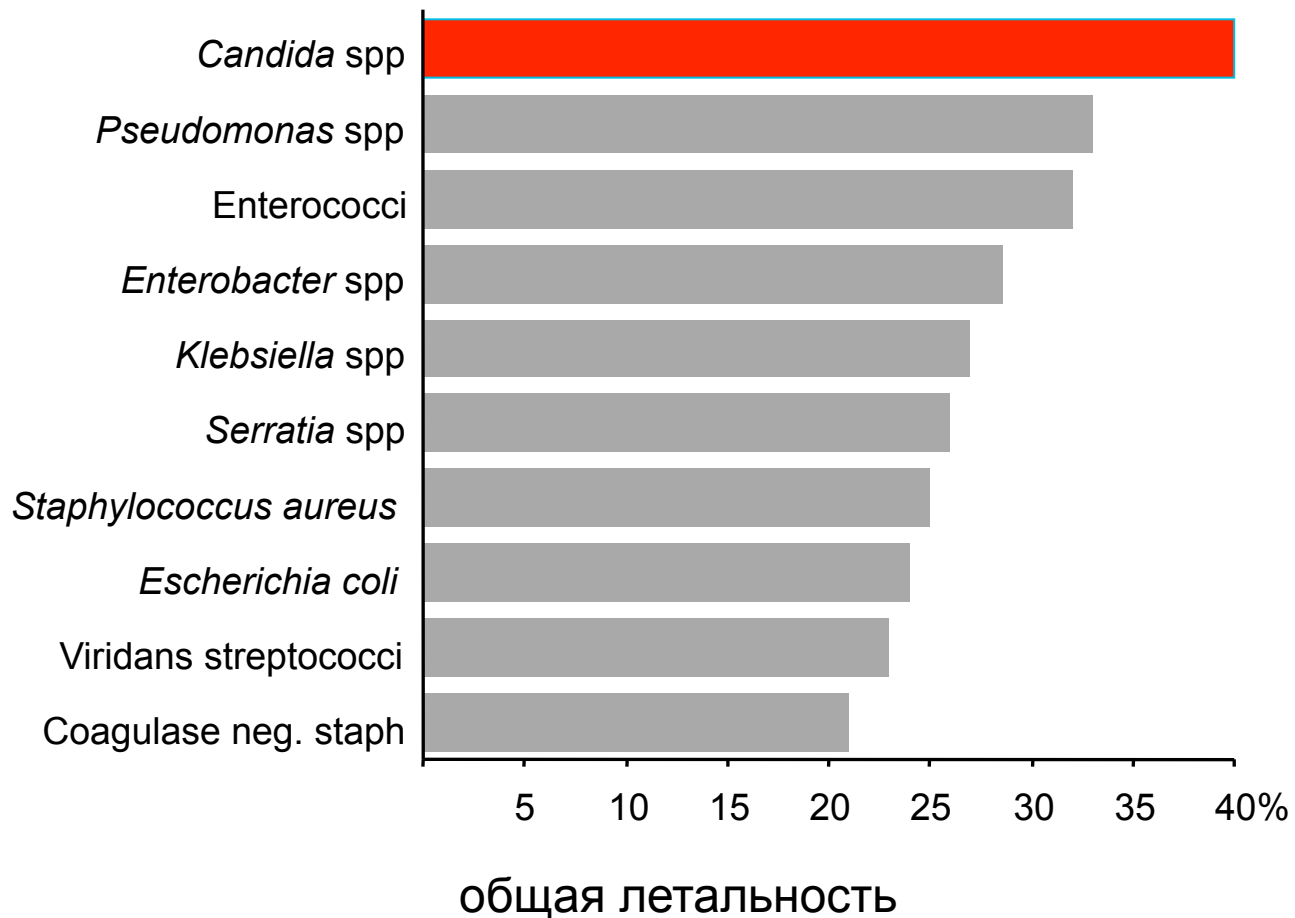
EPIC II

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



Инфекции кровотока

Candida – самый опасный патоген





BBC NEWS

Antifungal resistance 'a global issue'

Scientists warn this could lead to more outbreaks of disease and affect people who are already ill.

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*

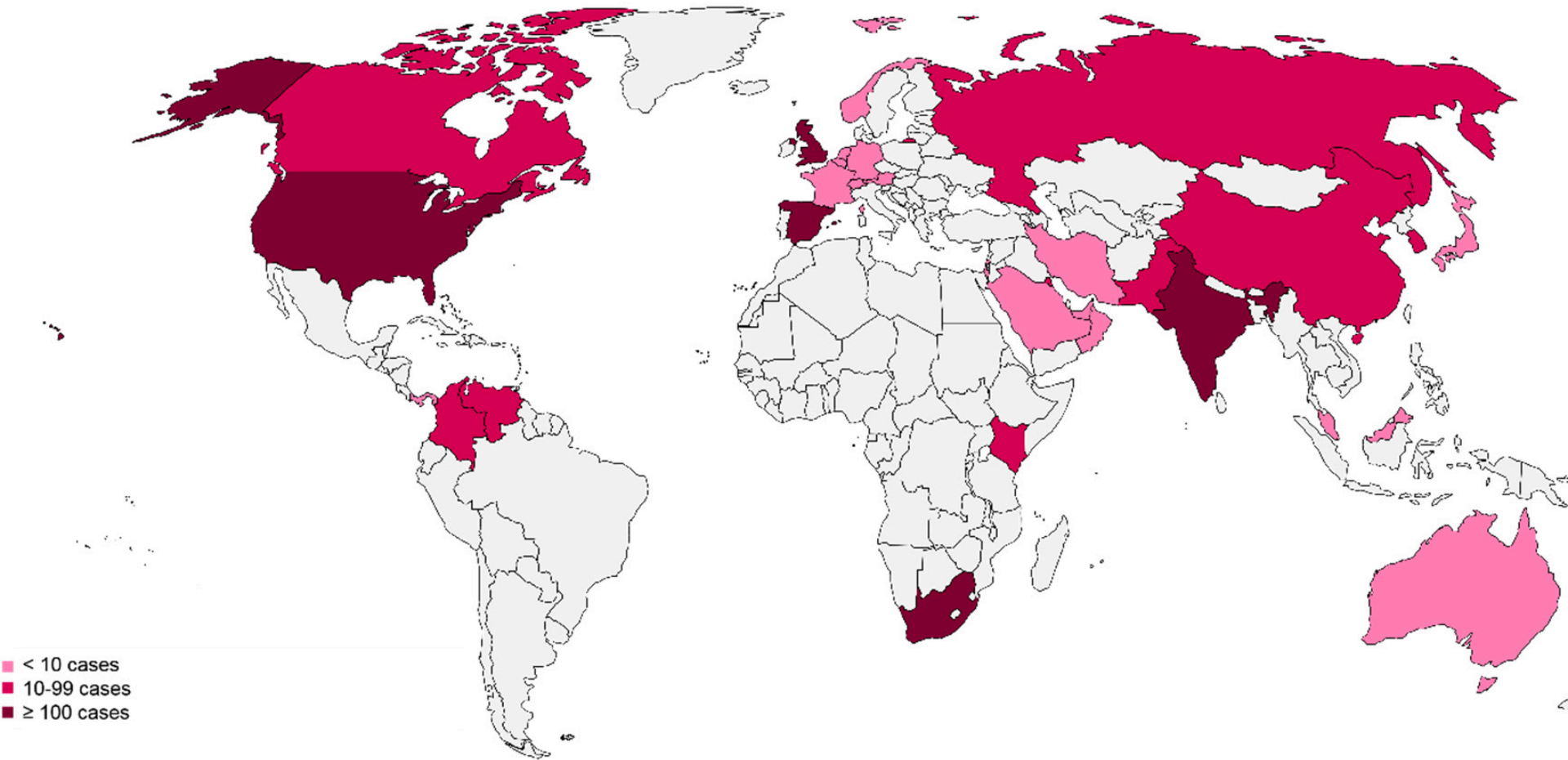
Summary: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has received reports from international healthcare facilities that *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant (MDR) yeast, is causing invasive healthcare-associated infections with high mortality. Some strains of *C. auris* have elevated 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, июнь 2019



DEADLY GERMS, LOST CURES

A Mysterious Infection, Spanning the Globe in a Climate of Secrecy

The rise of *Candida auris* embodies a serious and growing public health threat: drug-resistant germs.



TIMES INSIDER

Candida Auris: The Fungus Nobody Wants to Talk About



DEADLY GERMS, LOST CURES

What You Need to Know About Candida Auris

C. auris is a mysterious and dangerous fungal infection that is among a growing number of germs that have evolved defenses against common medicines. Here are some basic facts about it.



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

2019

Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019

Edited by Jean-Louis Vincent

 Springer

Part XI

Infection and Antibiotics

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**

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Программа СКАТ
(Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)
при оказании стационарной
медицинской помощи

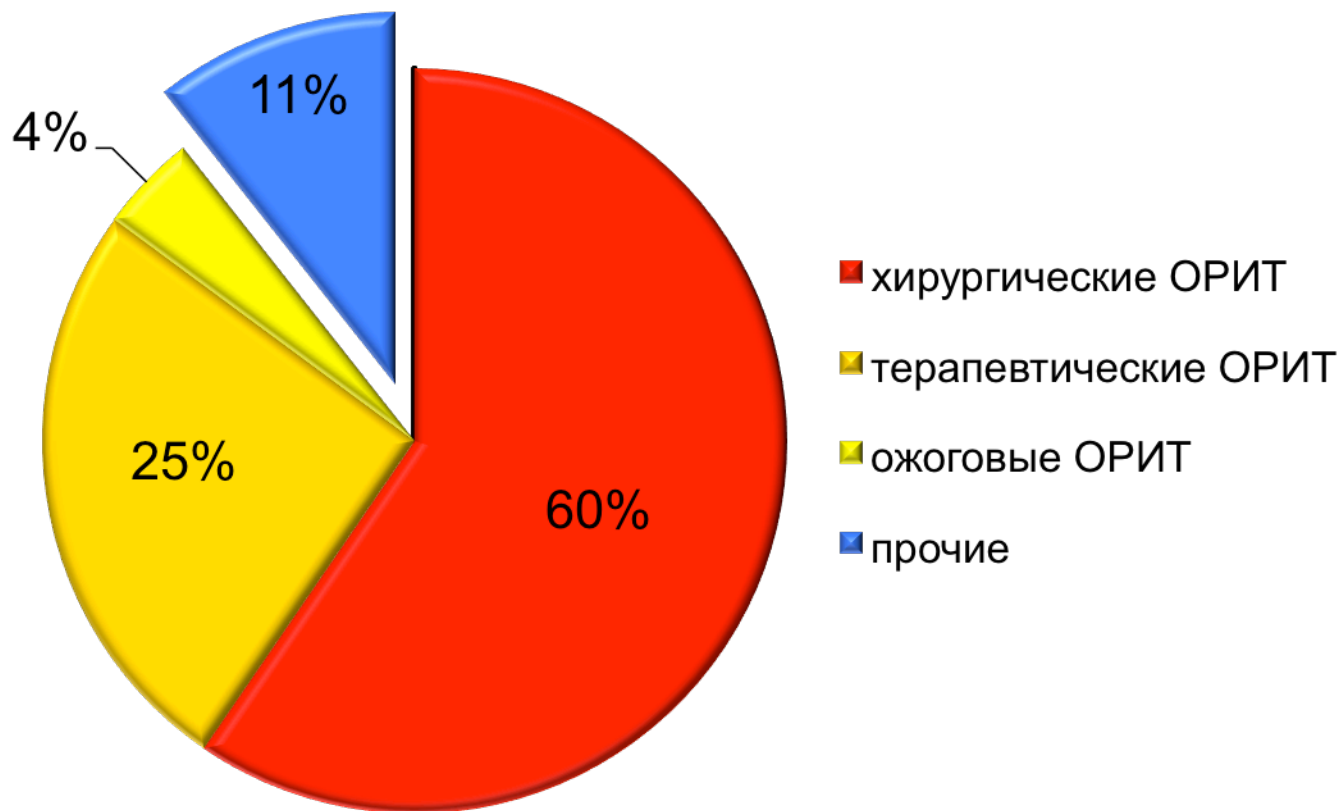
Российские клинические рекомендации

Москва
2018

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



КРИТ

лечение

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

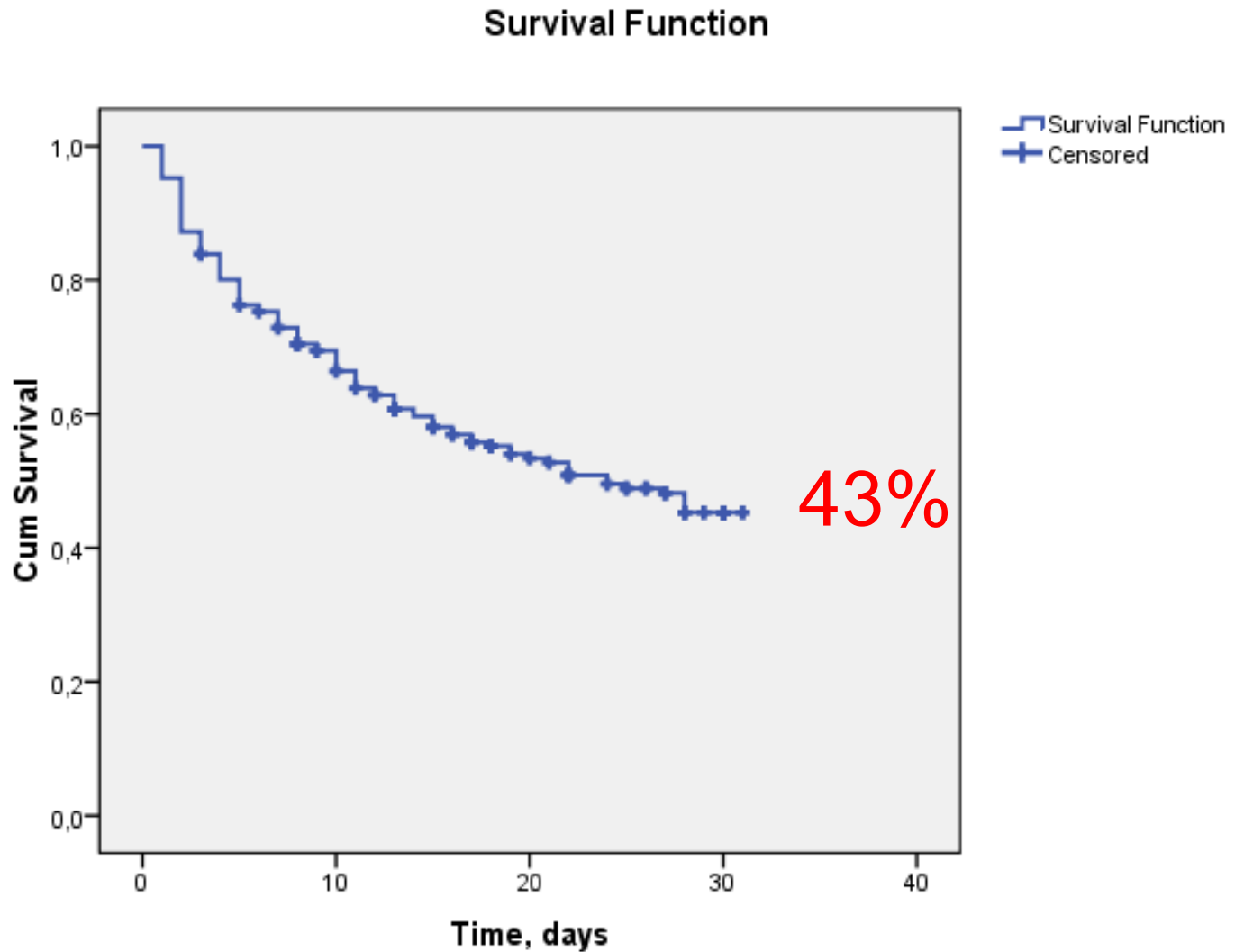
КРИТ

АНТИМИКОТИКИ

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

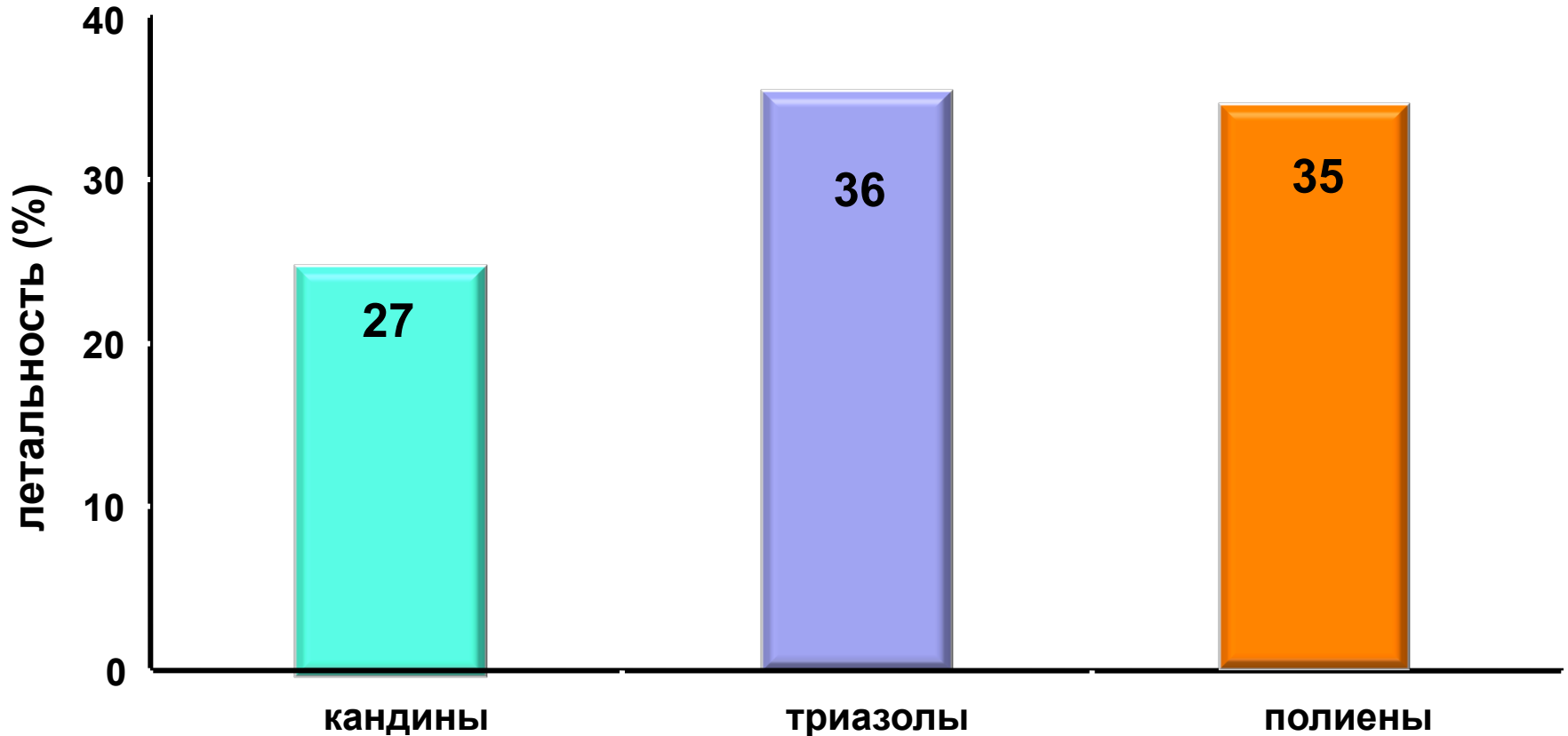
КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)

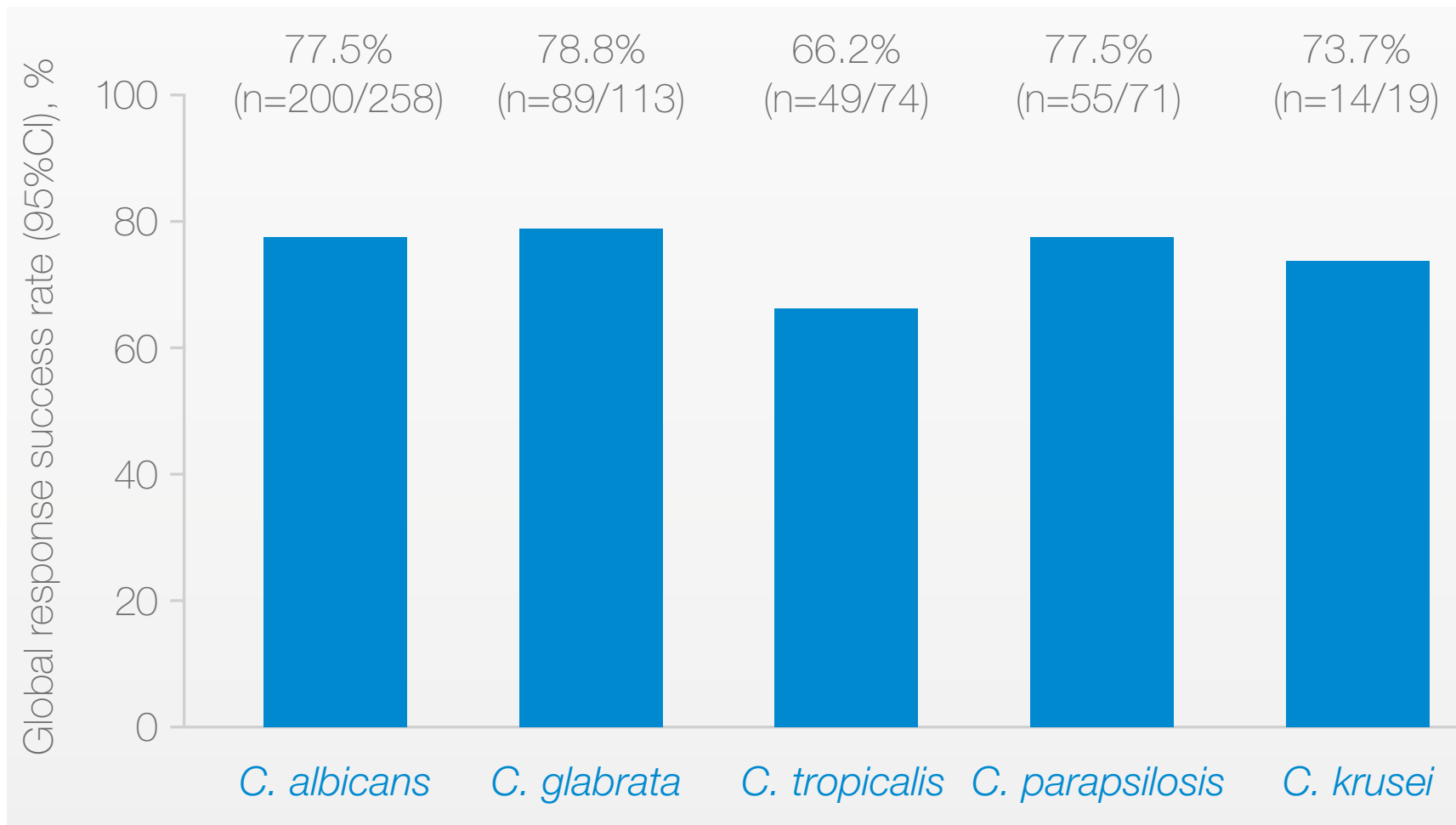


Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

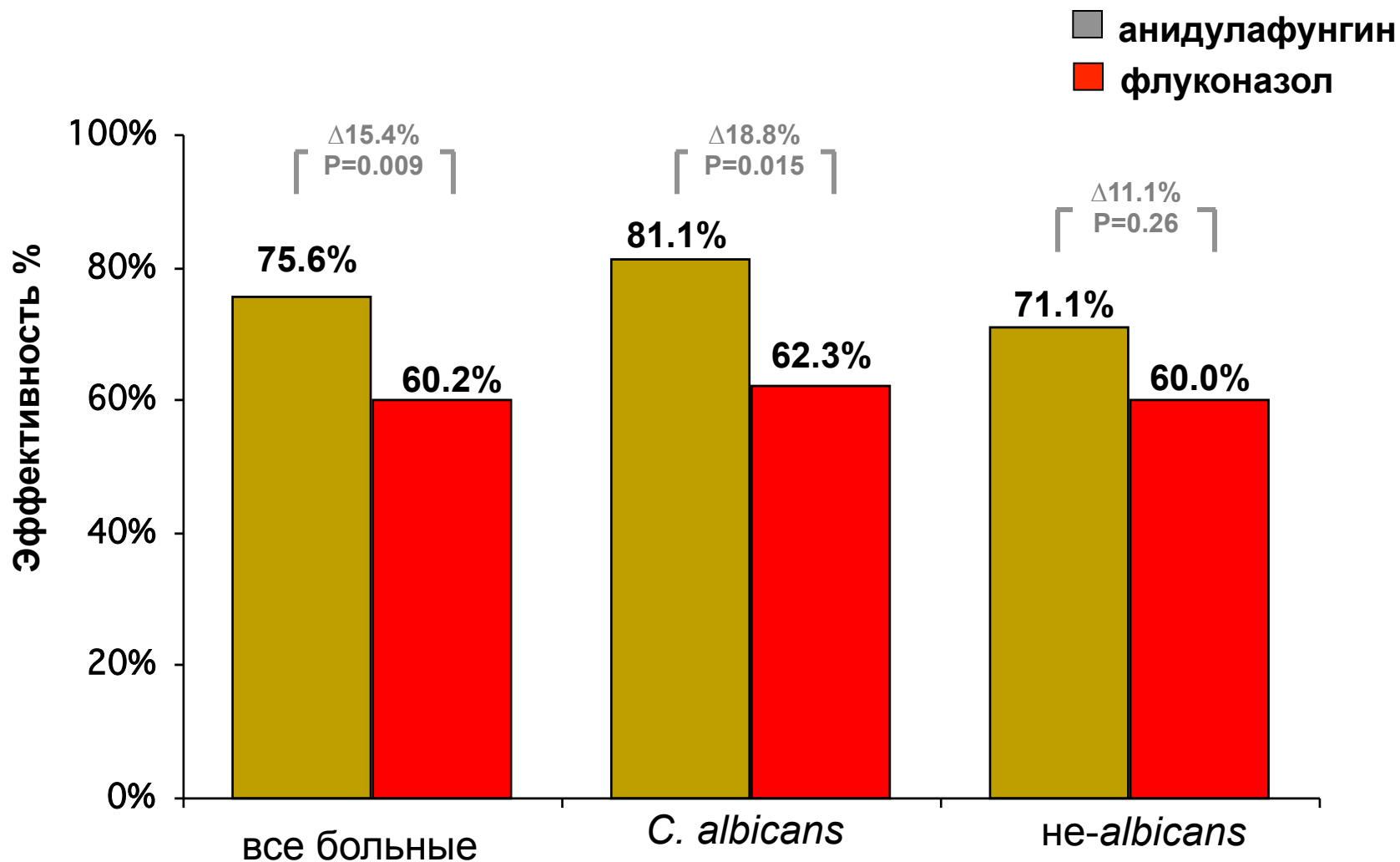
- мета-анализ 7 клинических исследований, 1915 больных



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%	<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>

ИСЕ: подгруппы, анидулафунгин	эффект, n / % (ЕОТ)
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

- 2015-2017 г.
- 23 стационара



ЭРА

Эраксис в Российской Федерации

Цель исследования

- провести оценку эффективности и безопасности применения анидулафунгина для лечения инвазивного кандидоза в условиях реальной клинической практики учреждений здравоохранения Российской Федерации

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

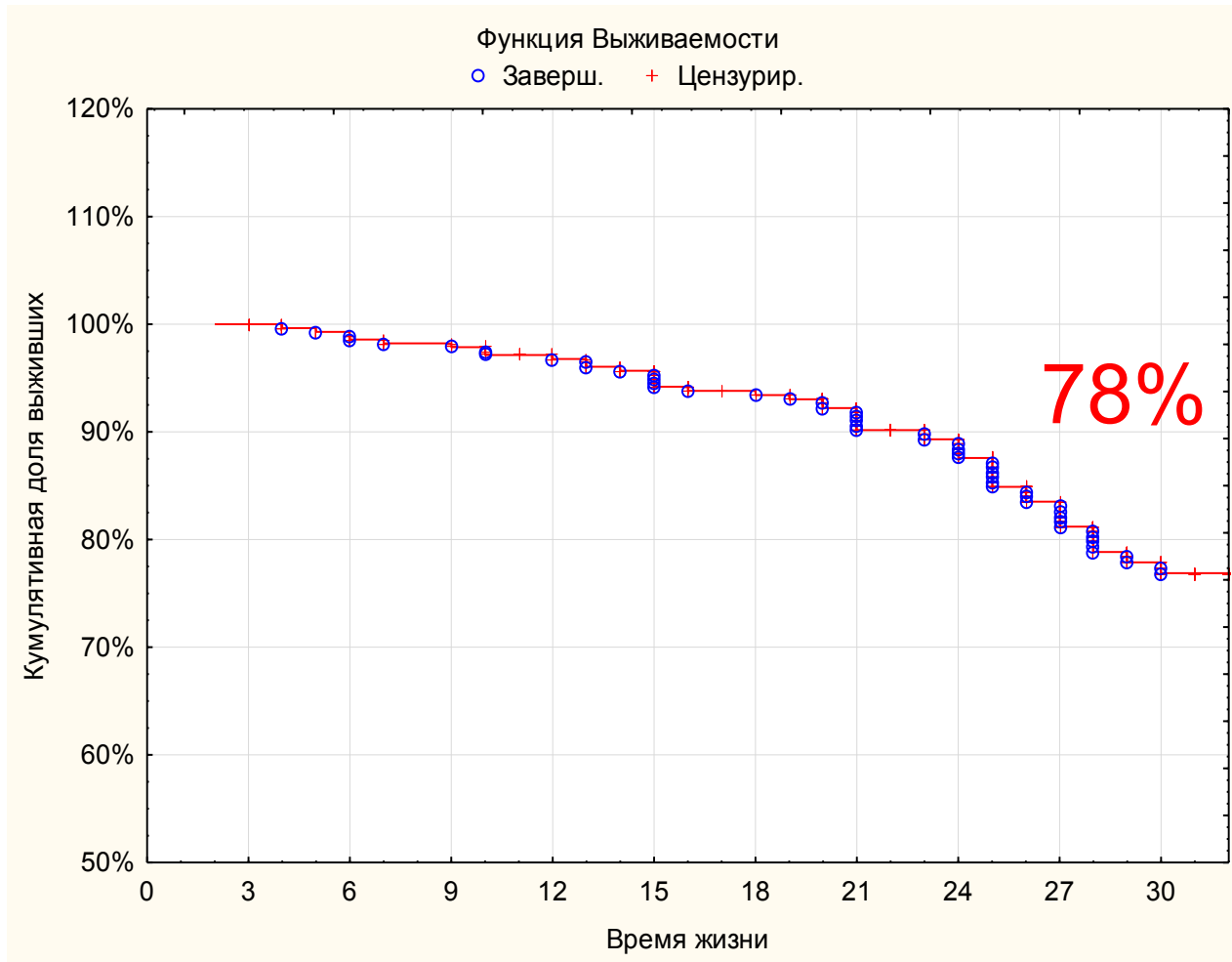
ЭРА

пациенты

- 300 больных
- мужчин – 57%, женщин – 43%
- возраст – 18-98 лет (медиана 49±17)
- медиана продолжительности пребывания в стационаре: 18 дней (1-144)

ЭРА

общая выживаемость (30 дней)



ЭРА

безопасность анидулафунгина

- нежелательные явления – 1,5% пациентов
- не было случаев отмены препарата

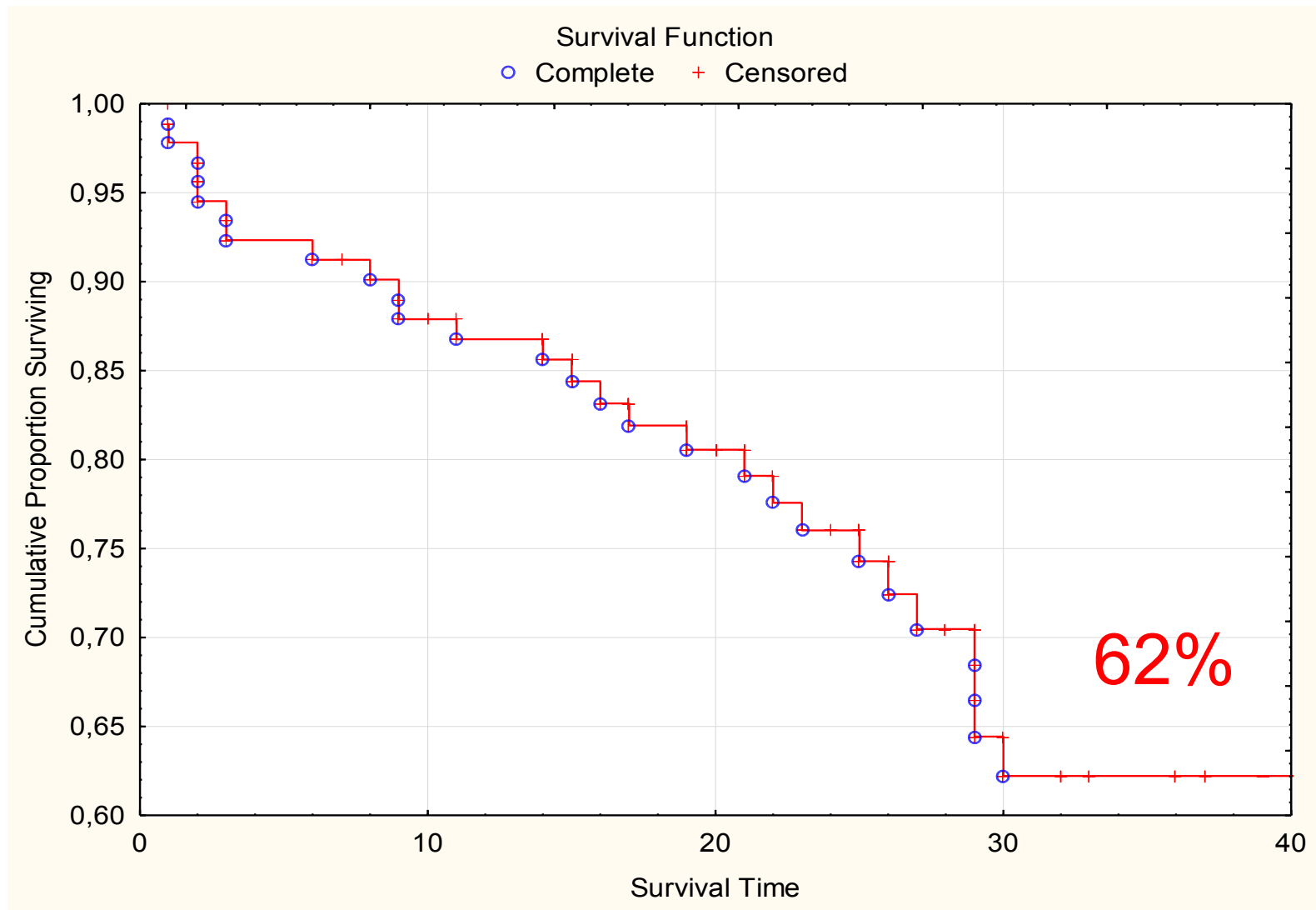
ЭРА

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

- инвазивный кандидоз лабораторно подтвержден – 92 пациента

ЭРА

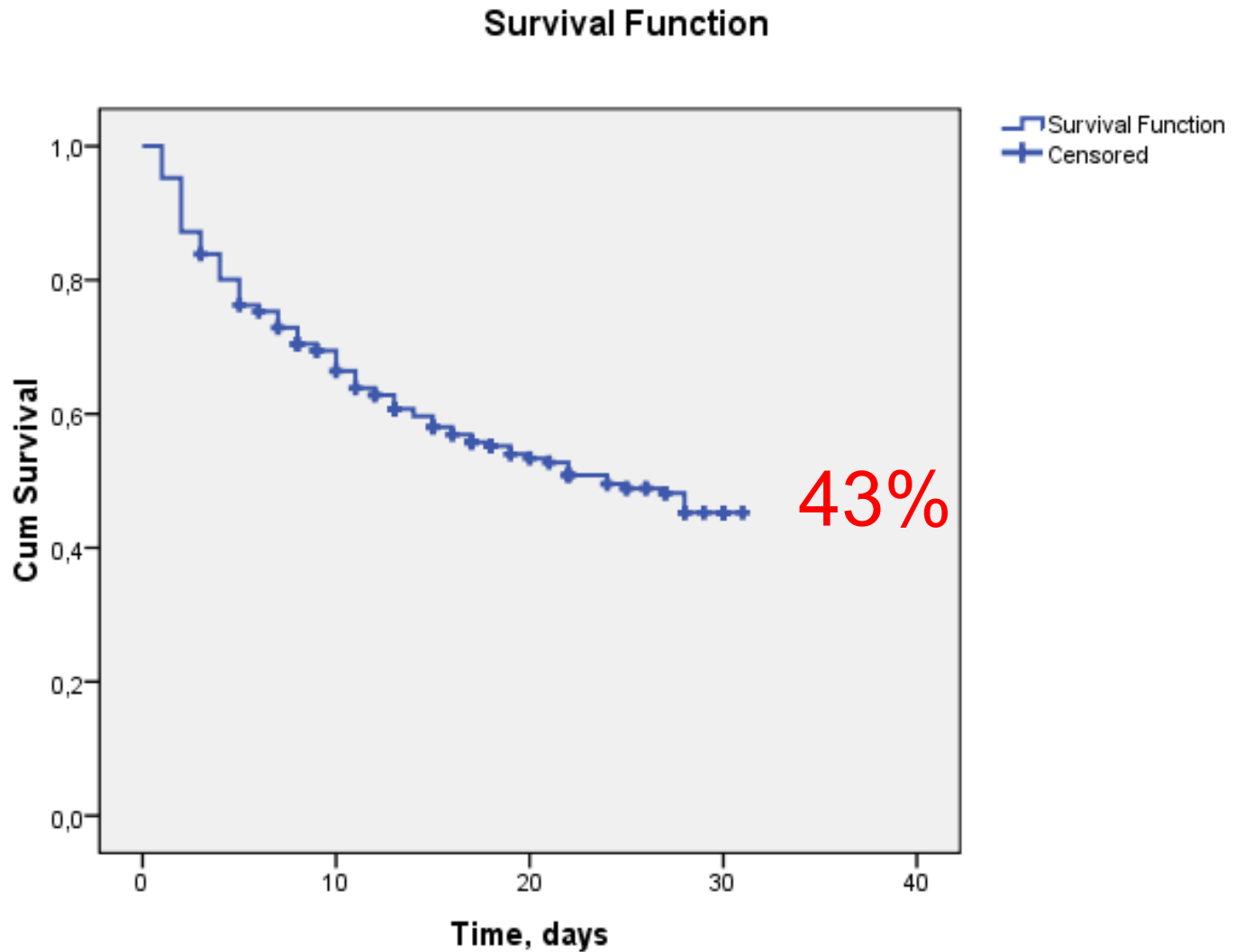
общая выживаемость (30 дней)



62%

КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)



ЭРА

инвазивный кандидоз/назначение анидулафунгина

	эмпирическая	этиотропная
количество больных	52	40
медиана возраста	50,5 (19-75)	47,2 (18-98)
мужчины	62%	65%

ЭРА

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ/ФАКТОРЫ РИСКА

Фактор риска Risk factor	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Антибактериальные лекарственные средства широкого спектра действия Broad-spectrum antibacterial drugs	94	100
Центральный венозный катетер Central venous catheter	94	98
Полное парентеральное питание Complete parenteral nutrition	65	53
Хирургическое вмешательство в течение последних 2 нед Surgery within the past 2 weeks	29	23
Гемодиализ Hemodialysis	25	33
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	21	13
Трансплантация органов или тканей Organ and tissue transplantation	23	5
Перфорация желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal Perforation	15	10
Инфицированный панкреонекроз Infected pancreatic necrosis	4	3

Климко Н. Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА. Клиническая онкогематология, 2019

ЭРА

медианы APACHE II и SOFA

	эмпирическая	этиотропная
APACHE II при назначении анидулафунгина	20,5	17,9
SOFA при назначении анидулафунгина	7	7,4

ЭРА

инвазивный кандидоз / поражение органов

Поражение органов и систем Organs and systems involvement	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Кандидемия Candidemia	70	86
Поражение почек Kidney involvement	27	40
Поражение легких Lung involvement	19	20
Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	20	10
Эндокардит Endocarditis	12	13
Артрит Arthritis	6	5
Перитонит Peritonitis	4	5
Остеомиелит Osteomyelitis	4	3
Эндофтальмит Endophthalmitis	4	0
Поражение кожи и подкожной клетчатки Skin and subcutaneous tissue damage	4	0
Поражение ≥ 2 органов ≥ 2 organs involvement	40	45

Климко Н. Эмпирическое применение повышает эффективность аниоулафунгина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА. Клиническая онкогематология, 2019

ЭРА

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ / ДИАГНОСТИКА

Субстрат Substrate	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
Кровь Blood	70	85
Спинномозговая жидкость Cerebrospinal fluid	20	10
Перитонеальная жидкость Peritoneal fluid	4	5
Биоптат кожи Skin biopsy	4	0
Аутопсийный материал Autopsy material	2	0

ЭРА

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ / ЭТИОЛОГИЯ

Вид возбудителя Pathogens	Эмпирическая терапия (n = 52) Empirical therapy (n = 52)	Этиотропная терапия (n = 40) Etiotropic therapy (n = 40)
<i>Candida albicans</i>	38	48
<i>Candida glabrata</i>	19	30
<i>Candida krusei</i>	19	13
<i>Candida tropicalis</i>	17	8
<i>Candida parapsilosis</i>	2	3
<i>Candida kefir</i>	0	3
<i>Candida famata</i>	0	3
<i>Candida lusitania</i>	2	0
Не определен Not detected	8	0
≥2 возбудителей ≥2 pathogens	6	5

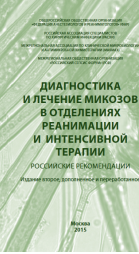
Климко Н. Эмпирическое применение повышает эффективность анидулафунгина в лечении инвазивного кандидоза: анализ результатов исследования ЭРА. Клиническая онкогематология, 2019

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

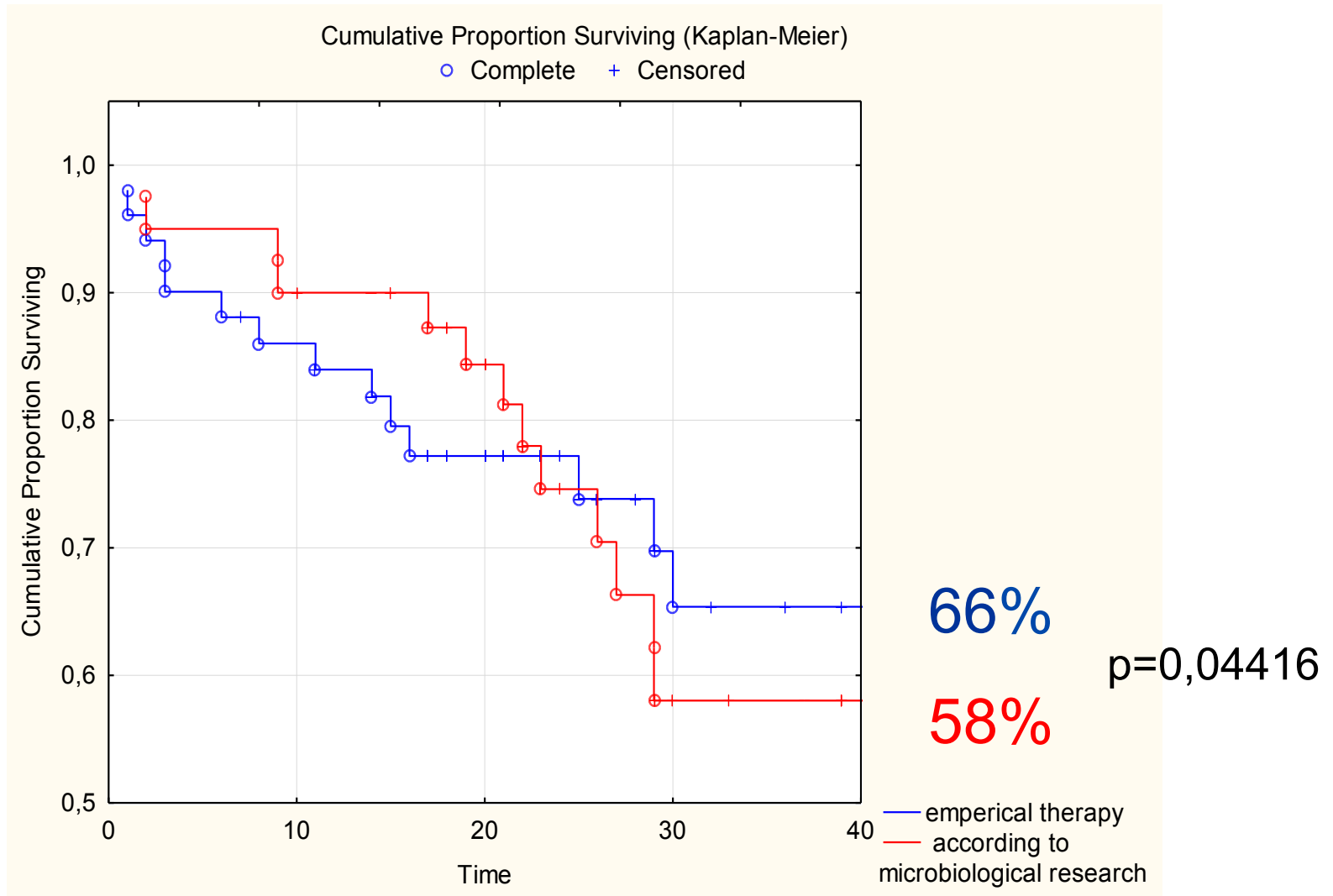
Диагностика инвазивного кандидоза рекомендации



- 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

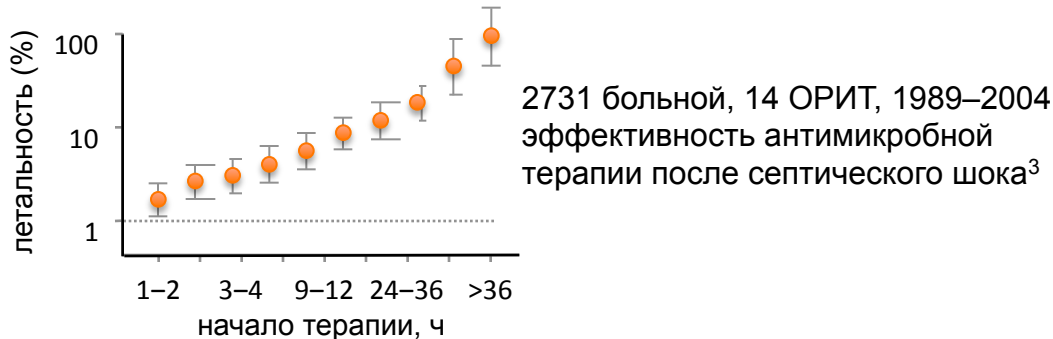
ЭРА

общая выживаемость: эмпирическая vs этиотропная

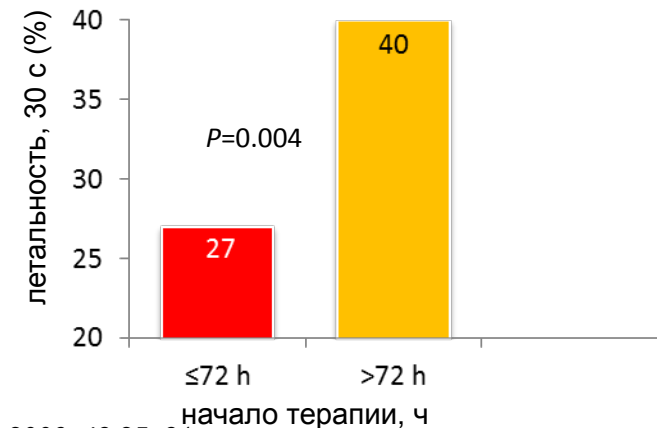


Инвазивный кандидоз

эффективна ранняя терапия



446 больных, 2001–2009

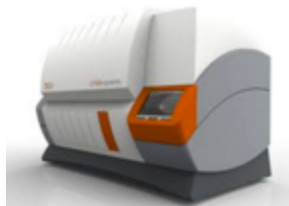


1. Morrell M, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–5; 2. Garey KW, et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31; 3. Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–96. 4. Grim SA, et al. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:707–14.

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.

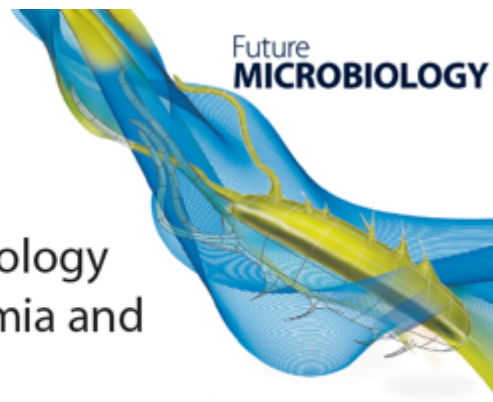


REVIEW

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Future
MICROBIOLOGY

T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis



Michael A Pfaller^{1,2}, Donna M Wolk³ & Thomas J Lowery¹

Table 1. Comparison of the *Candida* spp. time to detection between the BACTEC 9050 automated blood culture system and the T2Candida Panel (T2).

Species	Test method	Samples (n)	Detection of <i>Candida</i> spp. (% positive)	p-value	Median time to detection (h)	p-value
<i>C. albicans</i>	BC	20	100	1.0	106	<0.001
	T2	20	100		3.9	
<i>C. glabrata</i>	BC	20	0.0	NA	NA [†]	NA [†]
	T2	20	100		3.6	
<i>C. parapsilosis</i>	BC	20	100	1.0	78.3	<0.001
	T2	18	100		3.6	
<i>C. tropicalis</i>	BC	20	100	1.0	30.6	<0.001
	T2	13	100		3.6	
<i>C. krusei</i>	BC	20	100	1.0	40.5	<0.001
	T2	19	100		3.8	

[†]NA, not applicable: No growth was detected after 7 days using the BACTEC BC system. Growth was found on terminal sub culture for all negative *C. glabrata* blood culture bottles.

Data taken from Beyda *et al.* [34].

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 / 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**

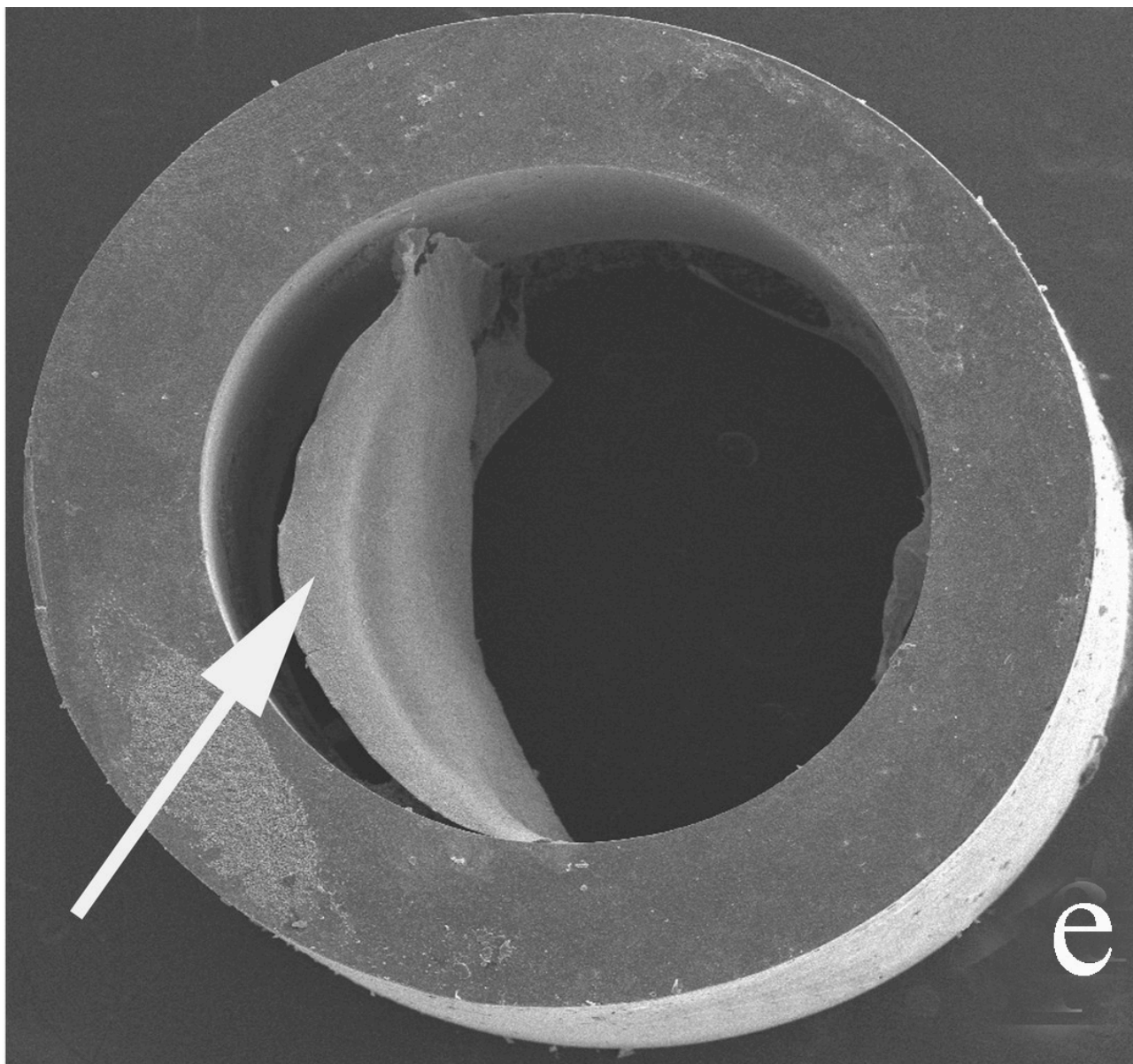
Альтернативный препарат - флуконазол 800 → 400 мг/сут (12 → 6 мг/кг/сут), если не применяли ранее и нет колонизации устойчивыми к азолам *Candida* spp. **A II**

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

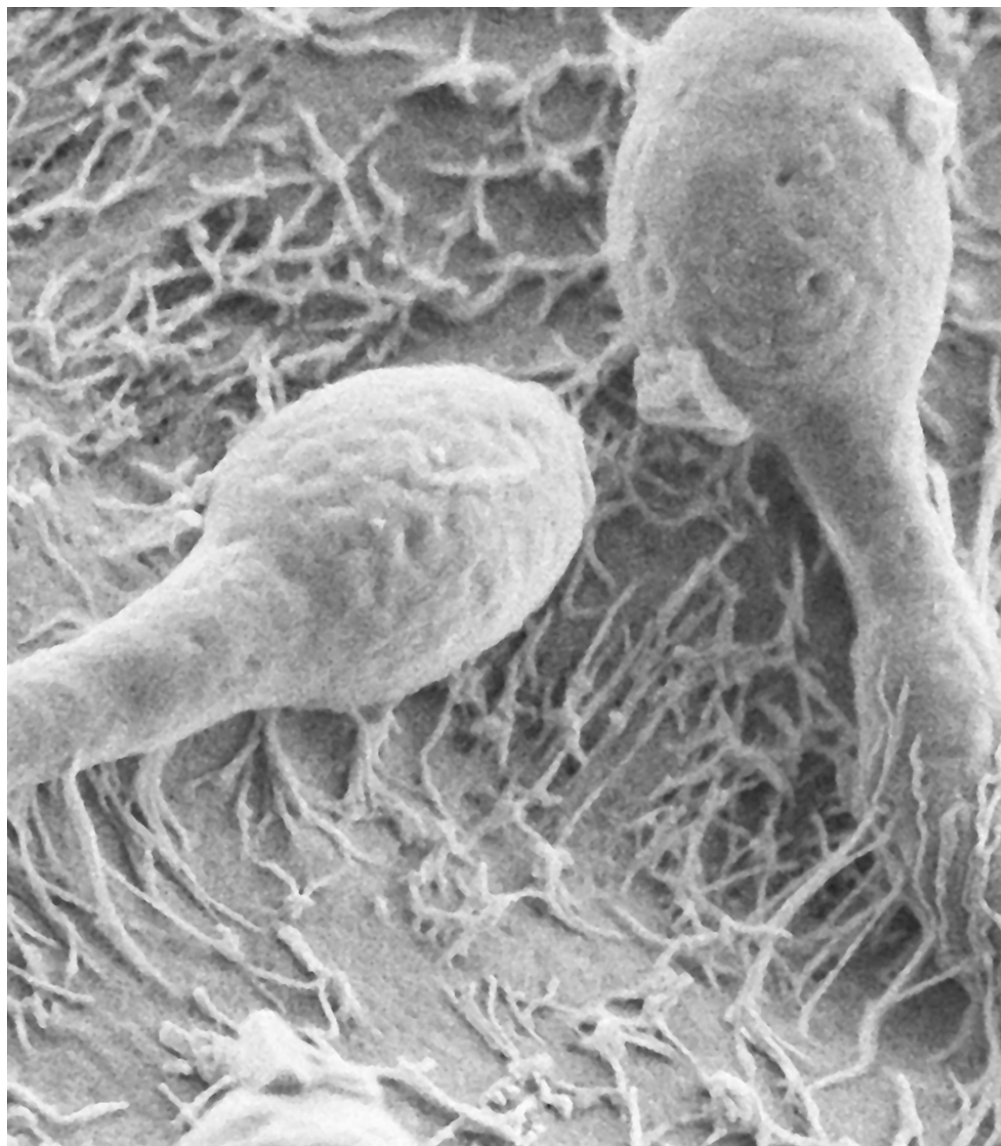
Продолжительность эффективной эмпирической терапии – 14 сут **B III**

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

Candida биопленка



Candida биопленка



Эмпирическая антифунгальная терапия алгоритм

показания для эмпирической терапии

посев крови (≥ 40 мл для взрослого) и материала из
очага поражения
удаление/замена ЦВК
эхинокандин (анидулафунгин и пр.)

посев *Candida* +
или улучшение состояния
больного

продолжение лечения
инвазивного кандидоза

через 5 сут: посев *Candida* -
состояние больного не
улучшилось

продолжение диагностики
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**

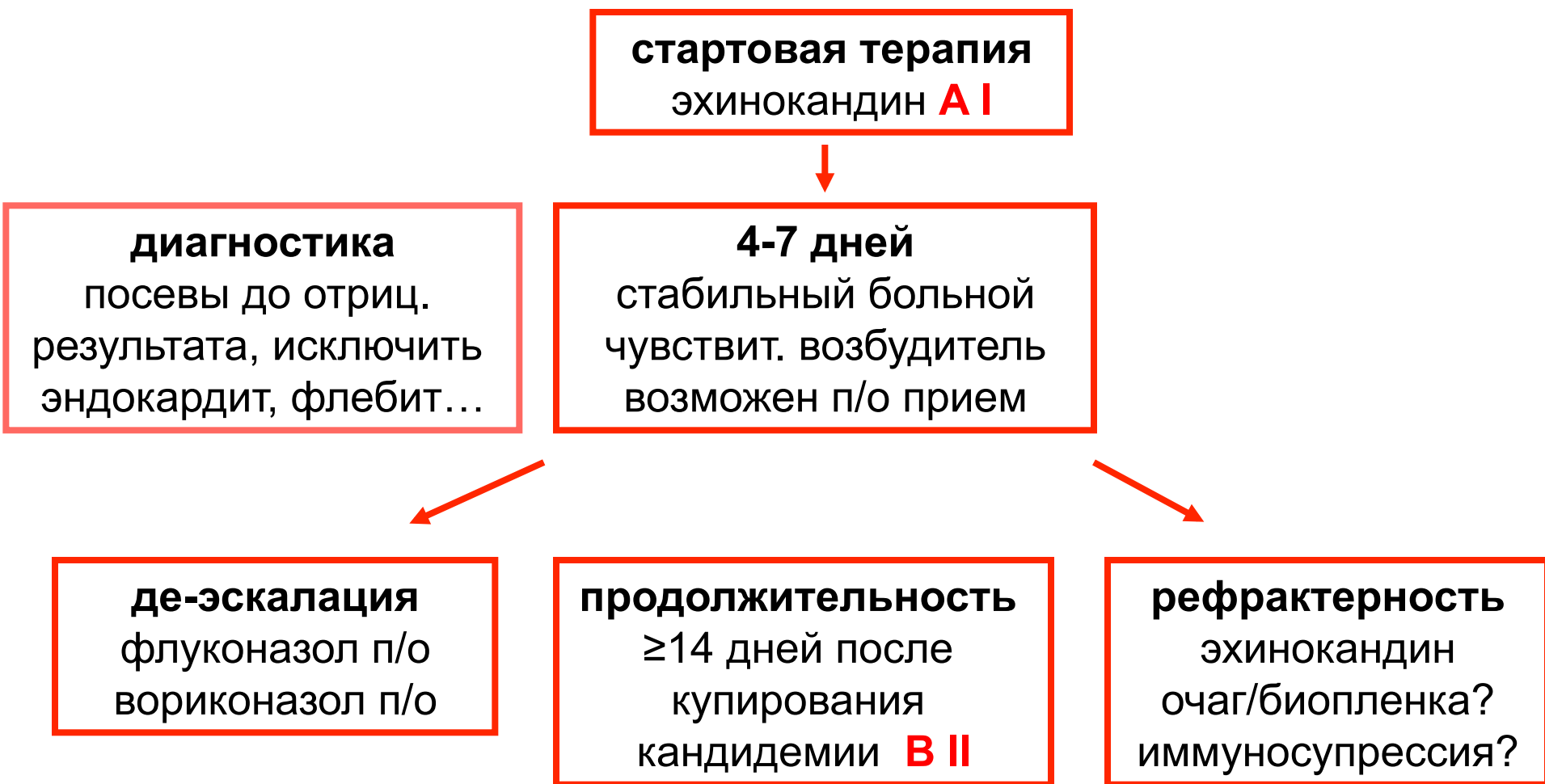
Лечение инвазивного кандидоза

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



www.ecmm.info

[EQUAL](#) [pocket cards](#) [on](#) [Candidiasis](#), [Aspergillosis](#), [and](#) [Mucormycosis](#) [now](#) [available](#) [in](#) [Russian](#)

Date | 22-08-2018

EQUAL pocket cards on Candidiasis, Aspergillosis, and Mucormycosis in Hematology Patients now are available in Russian. EQUAL Candida 2018 Sept ru final_DOI EQUAL Aspergillosis 2018 ru Sept

[More information](#)

www.ecmm.info

Кандидоз 2018^{1,2}

Диагноз

Посев крови (≥ 40 мл)^{3,4}

3

Определение вида *Candida*^{3,4}

3

Чувствительность *in vitro*^{3,4}

2

Эхокардиография^{3,5}

1

Офтальмоскопия^{5,6}

1

Лечение

Применение эхинокандина^{3,5}

3

Переход на флуконазол при чувствительности *Candida*^{3,5}

2

Лечение ≥ 14 сут после отрицательного посева крови^{3,5}

2

Удаление ЦВК^{3,5,7}

≤ 24 ч после диагноза

3

$> 24 < 72$ ч после диагноза

2

Контроль

≥ 1 посева крови в день до отрицательного результата^{3,5}

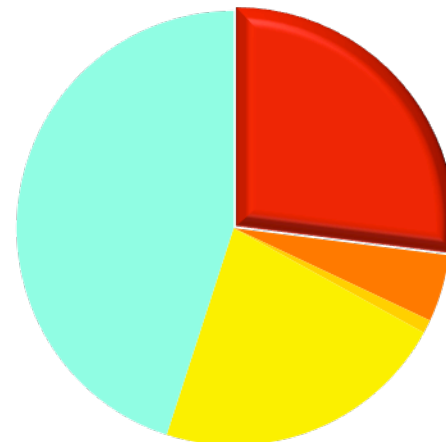
2

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

■ «обычные» больные
• 5%



■ СПИД
• 18%



■ гематология
• 25%



■ ТГСК
• 24%



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

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



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

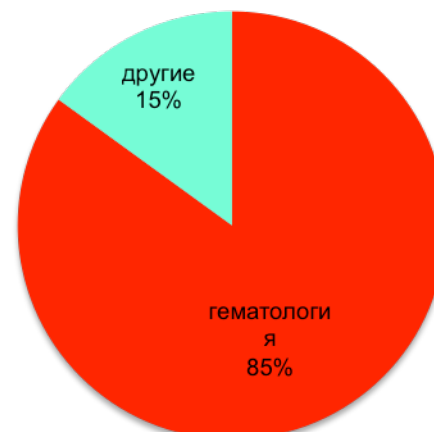
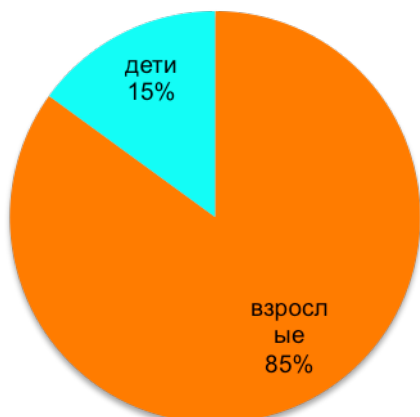
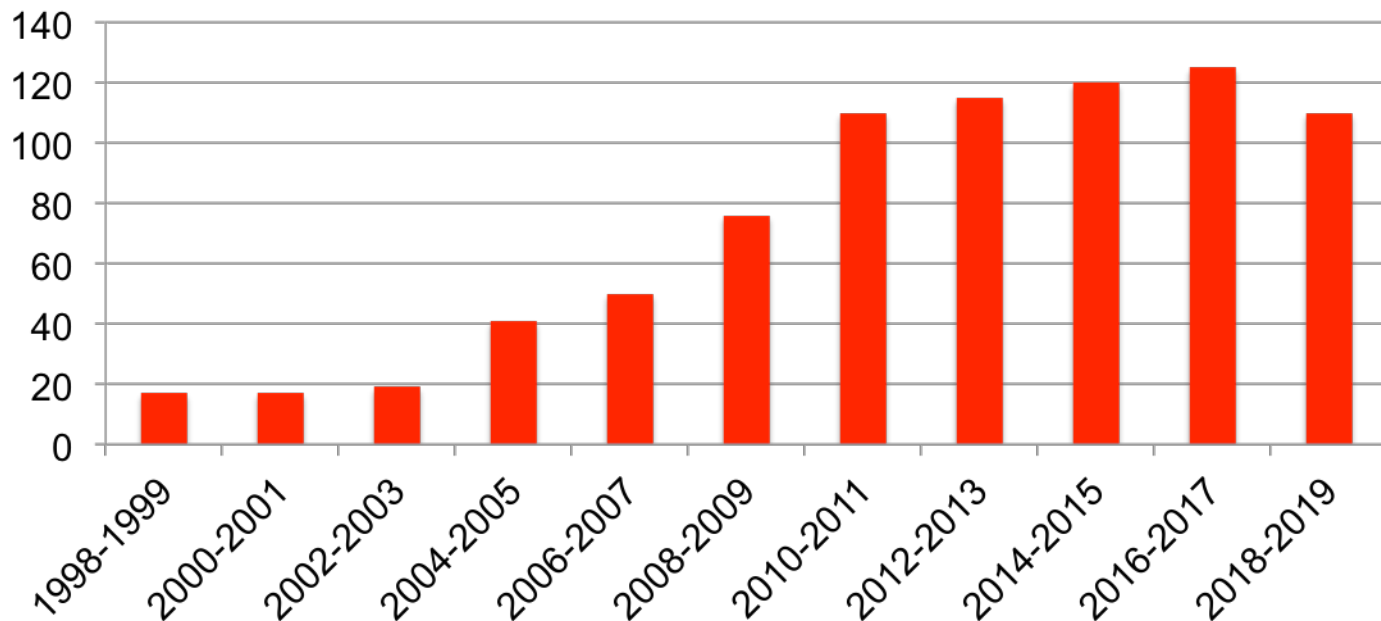
Original article

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, *}

Инвазивный аспергиллез регистр, 1998 – 2019, n=800

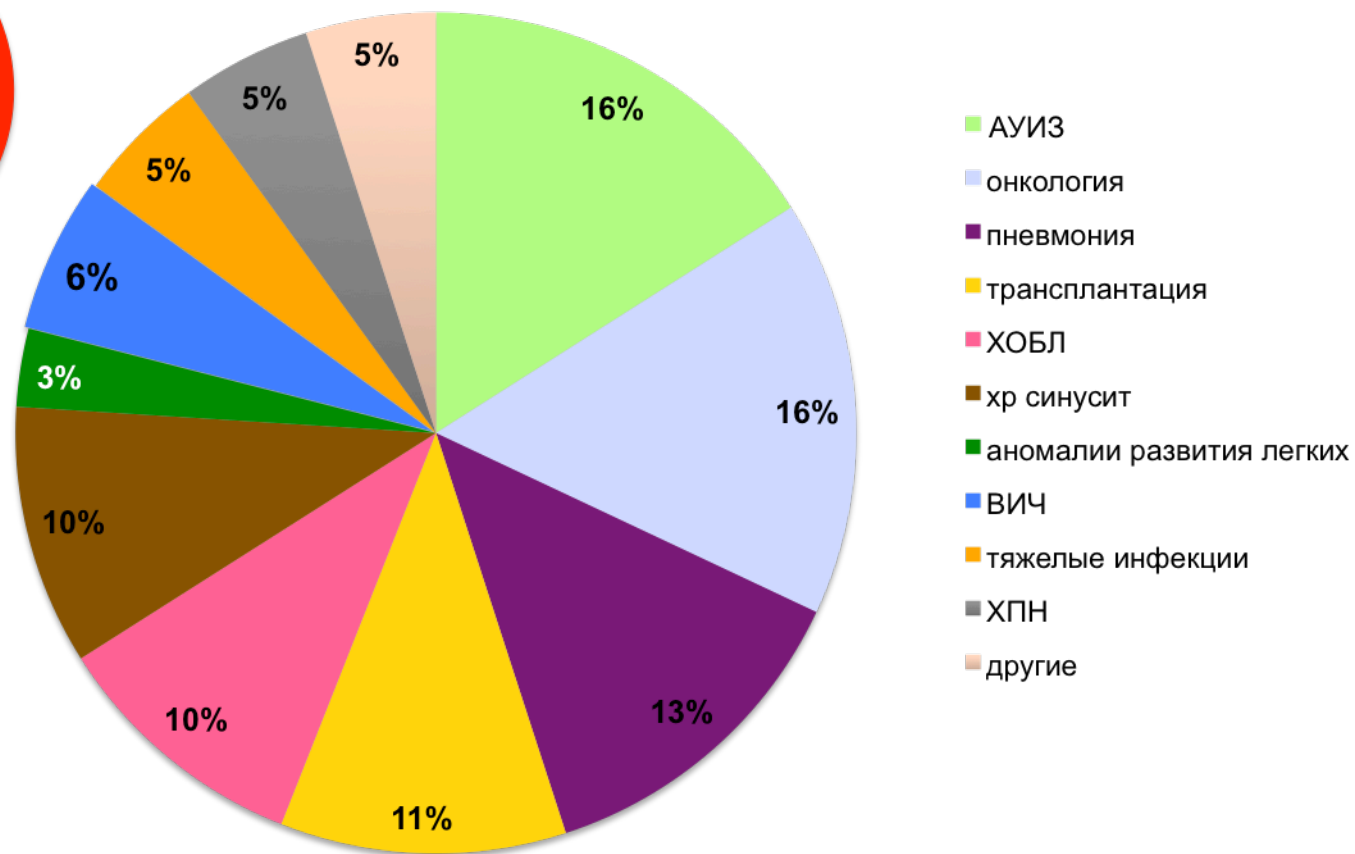
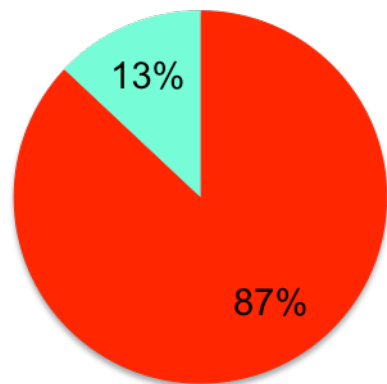
количество пациентов



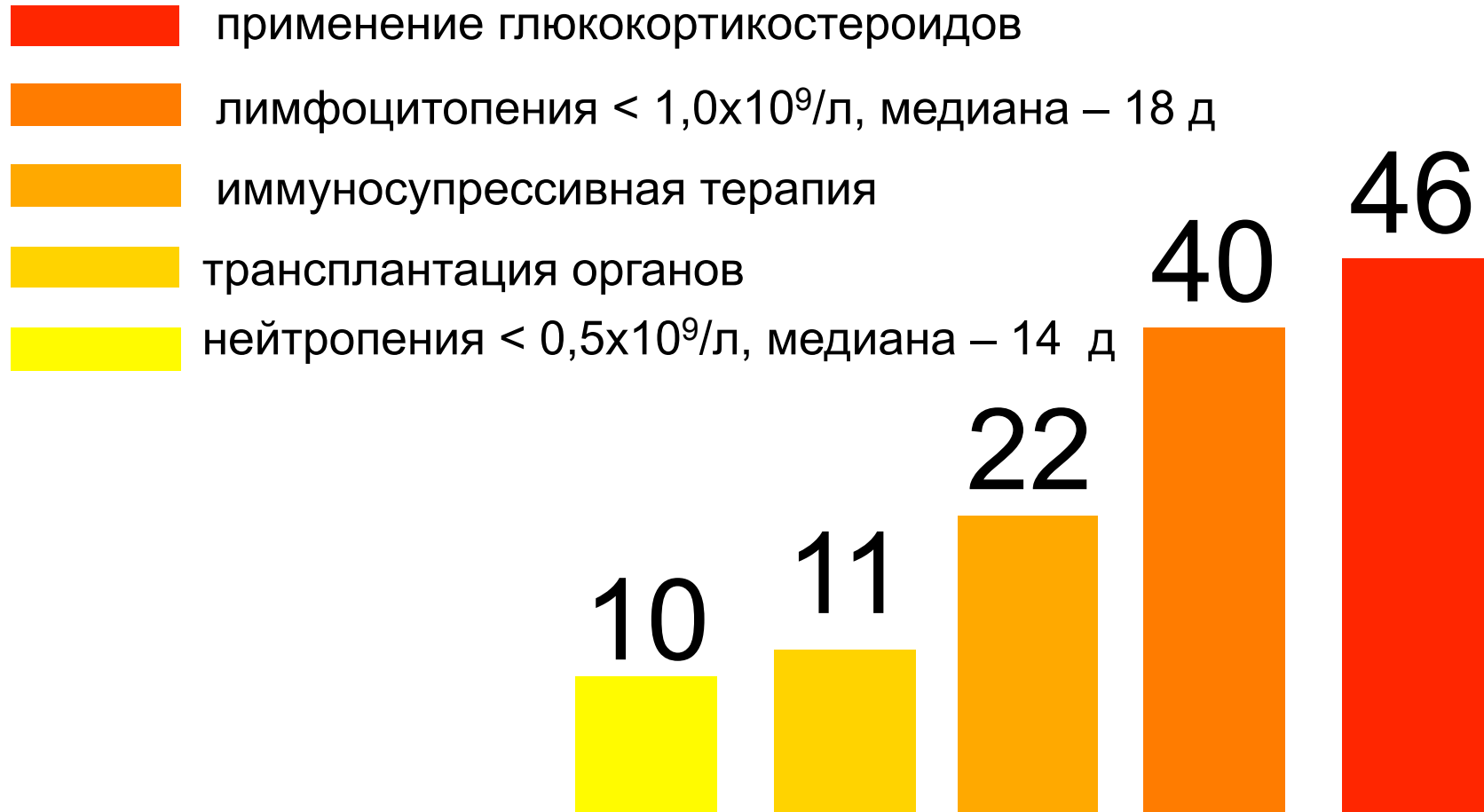
Инвазивный аспергиллез

регистр больных, 1998 – 2019, взрослые, n=678

■ онкогематология ■ не гем.



Инвазивный аспергиллез факторы риска / не-гематология (%)



Иммуноскопрометированный больной

критерии *EORTC* 2008

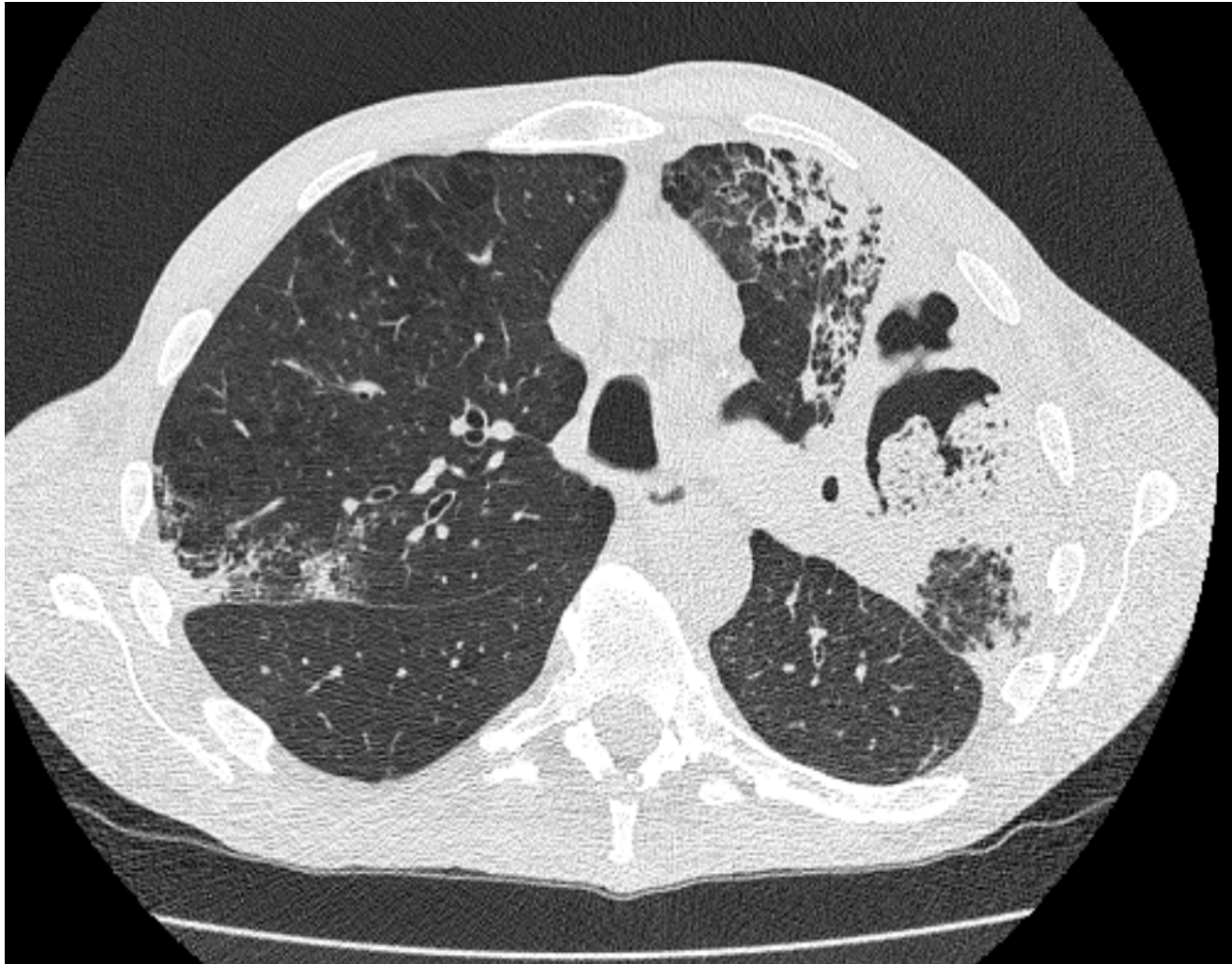
- первичный иммунодефицит
- СПИД
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении > 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней
 - длительное (> 3 недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолон $> 0,3$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

Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска

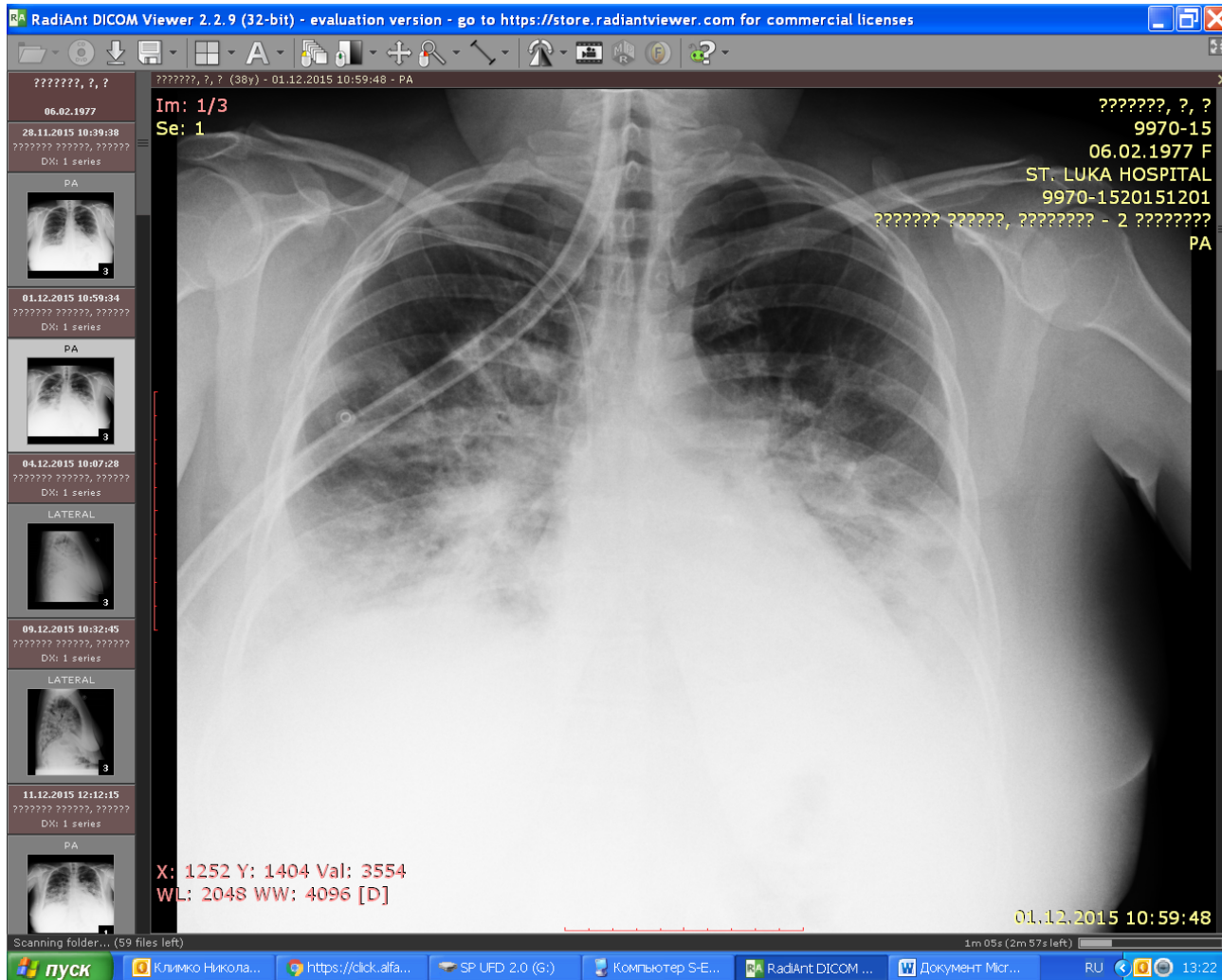


- ХОБЛ + системные ГКС
- респираторный дистресс-синдром
- хроническая печеночная недостаточность
- СПИД
- тяжелый грипп
- высокая концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении системы вентиляции и пр.

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



Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / тяжелый грипп

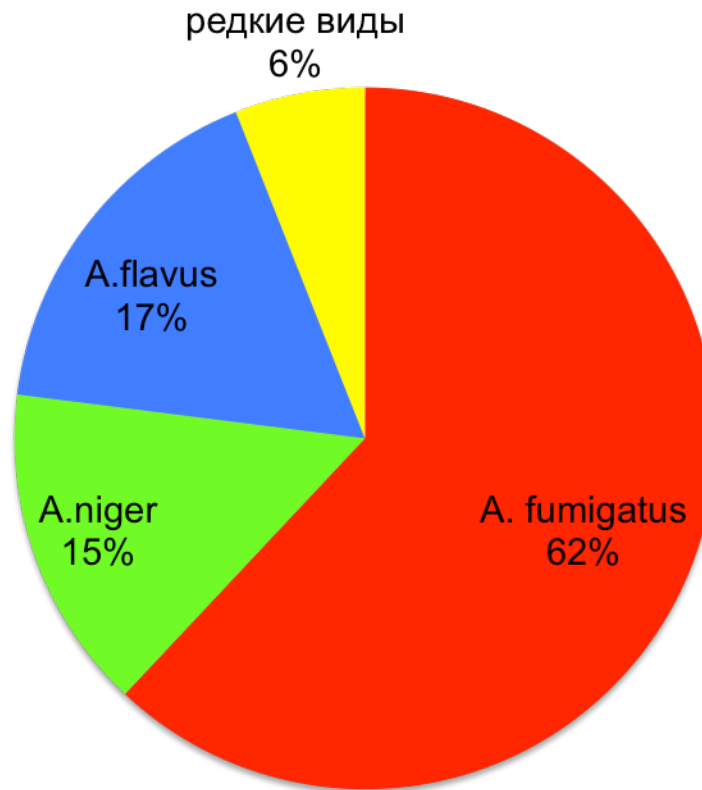


Инвазивный аспергиллез

факторы риска / тяжелый грипп

- ретроспективный анализ, январь 2009 – июнь 2016
- 432 больных гриппом в ОРИТ
- инвазивный аспергиллез – 19%
(иммуносупрессированные – 32%,
неиммуносупрессированные – 14%)
- нет различия между гриппом А и В
- грипп + аспергиллез: летальность (90 суток) – 51%
(без аспергиллеза – 28%, $p=0,0001$)
- тяжелый грипп – независимый фактор риска развития инвазивного аспергиллеза (adjusted odds ratio 5·19; 95% CI 2·63–10·26; $p<0,0001$), наряду с \uparrow APACHE II, мужским полом и применением стероидов

Инвазивный аспергиллез этиология / не-гематология (%)



сочетанные микозы – 11%

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 локализация / не-гематология

- легкие – 85%
- придаточные пазухи – 9%
- диссеминация – 17%
- ГОЛОВНОЙ МОЗГ – 11%



Инвазивный аспергиллез

клинические признаки / не-гематология (%)

↑ температуры тела

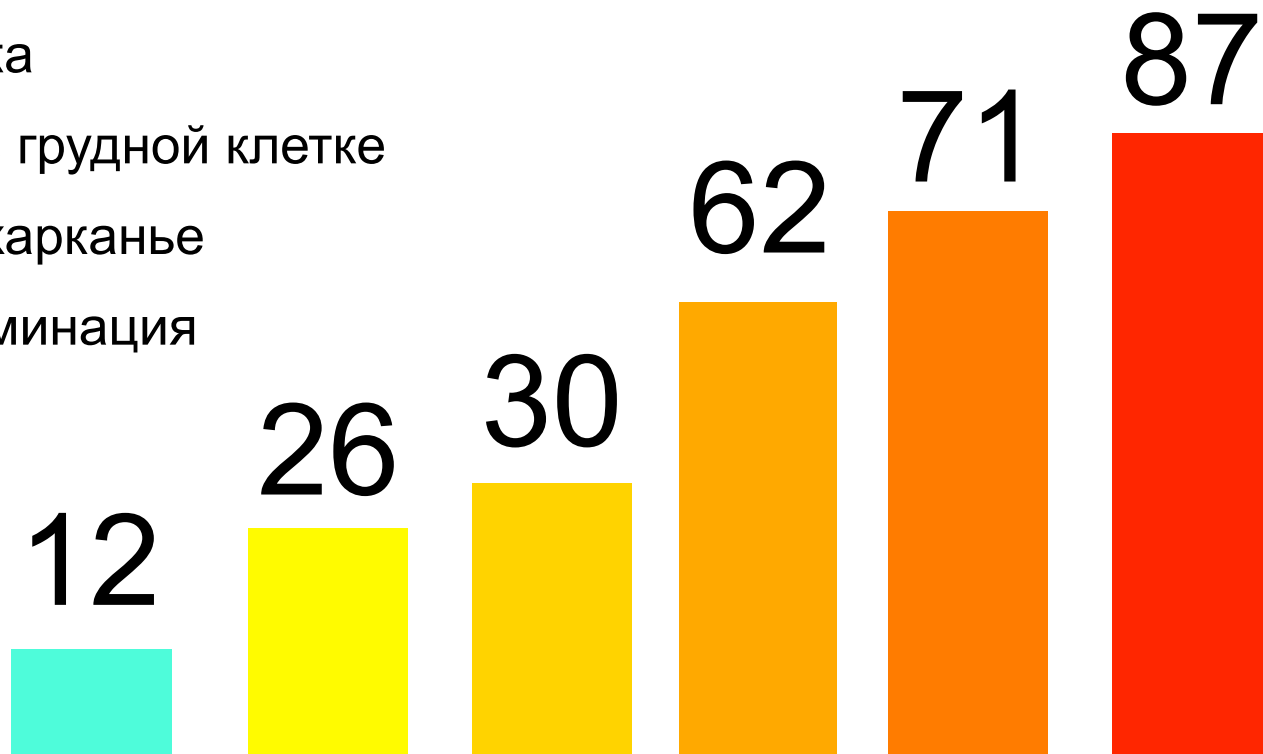
кашель

одышка

боли в грудной клетке

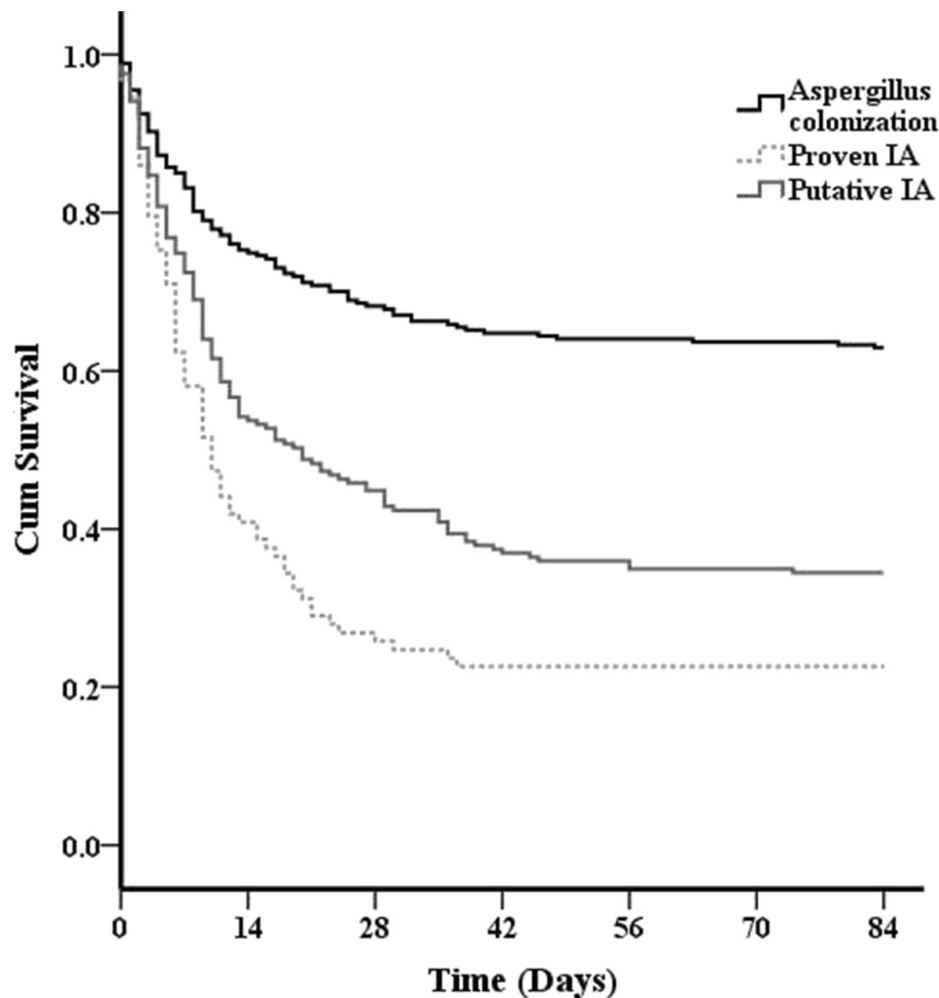
кровохарканье

диссеминация



Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

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



Инвазивный аспергиллез

диагностический алгоритм



EFISG

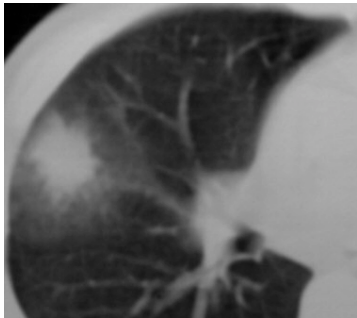
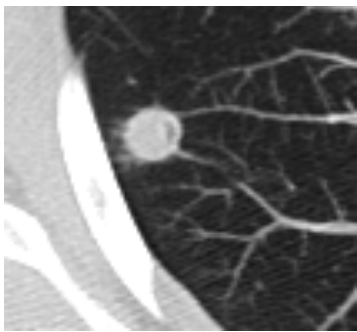

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP



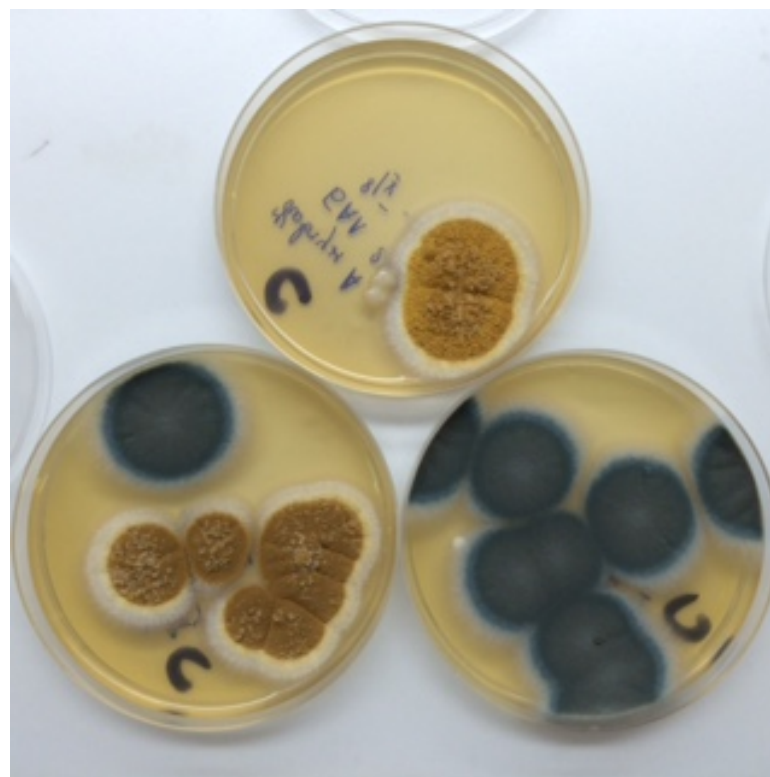
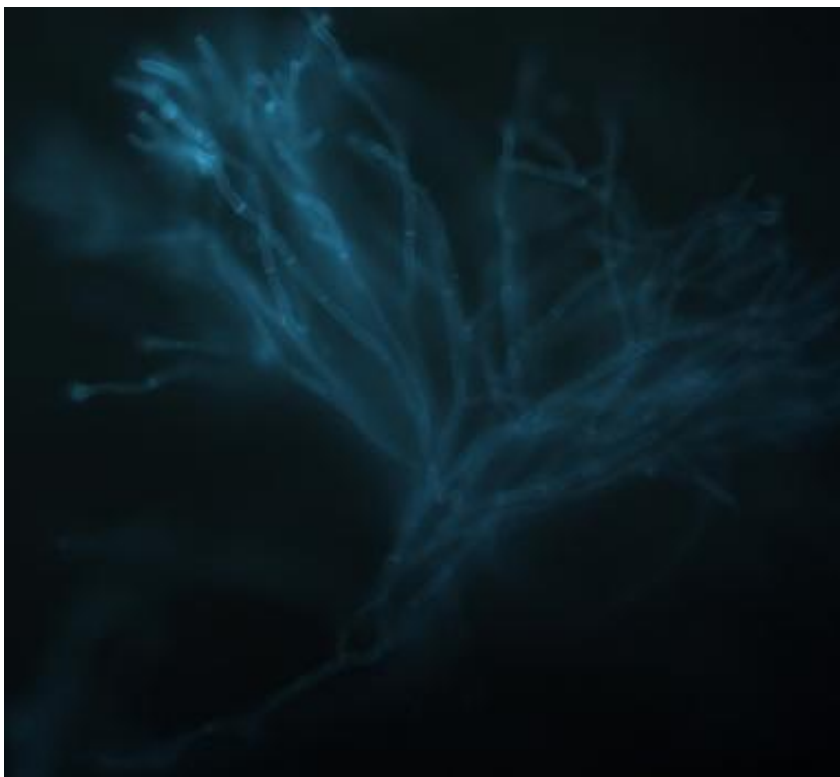
Инвазивный аспергиллез

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

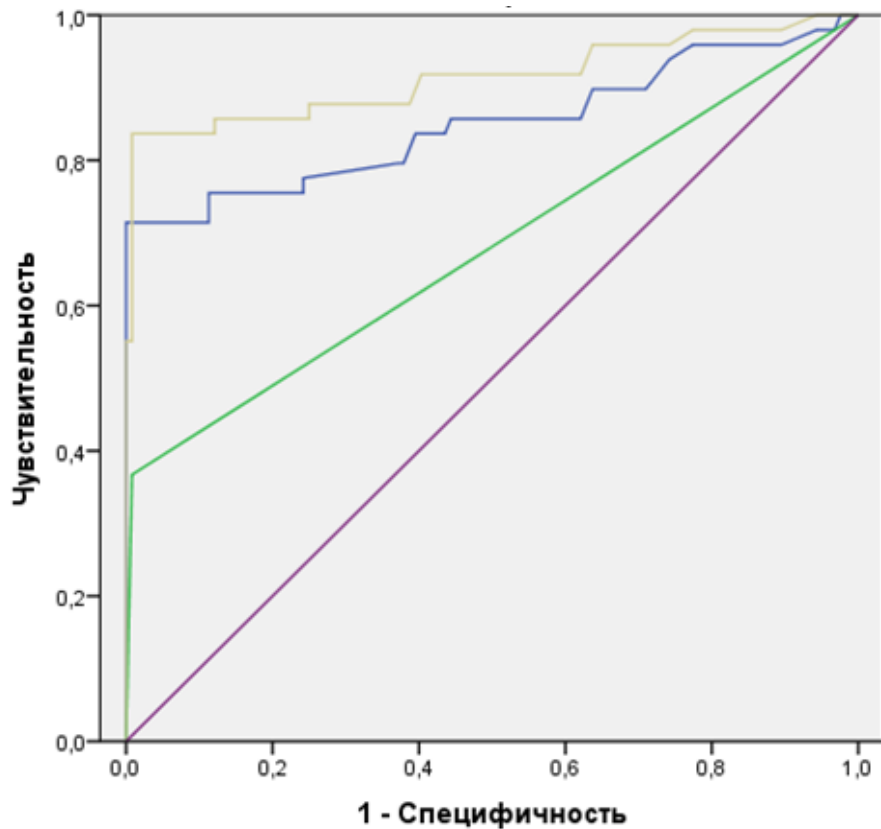


Инвазивный аспергиллез микроскопия / посев на среду Сабуро



Инвазивный аспергиллез

БАЛ: микроскопия, посев vs тест на ГМ



- ГМ —
- микроскопия + посев —
- комбинация —
- опорная линия —

чувствительность ГМ БАЛ – 73%

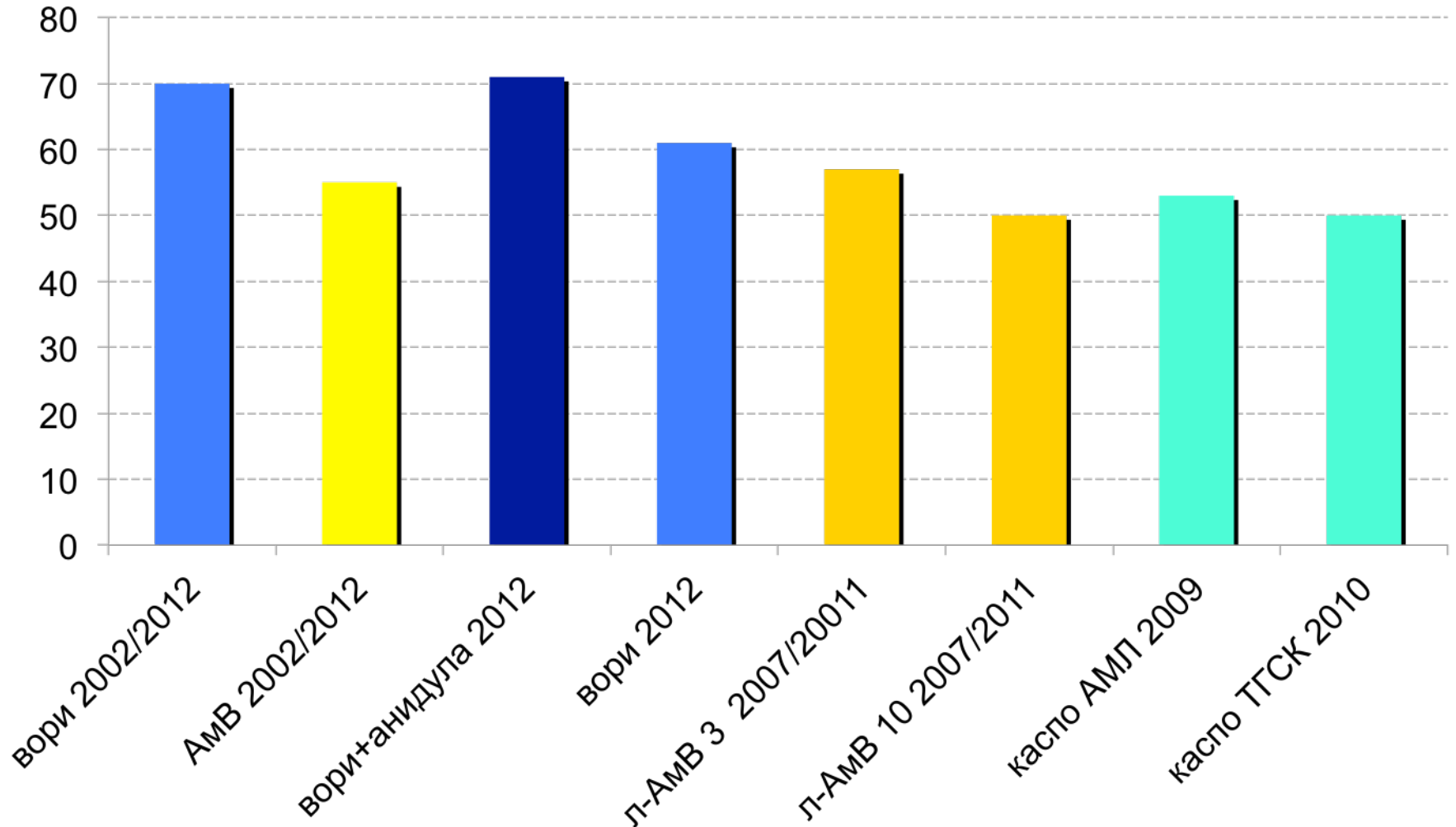
специфичность ГМ БАЛ – 98%

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

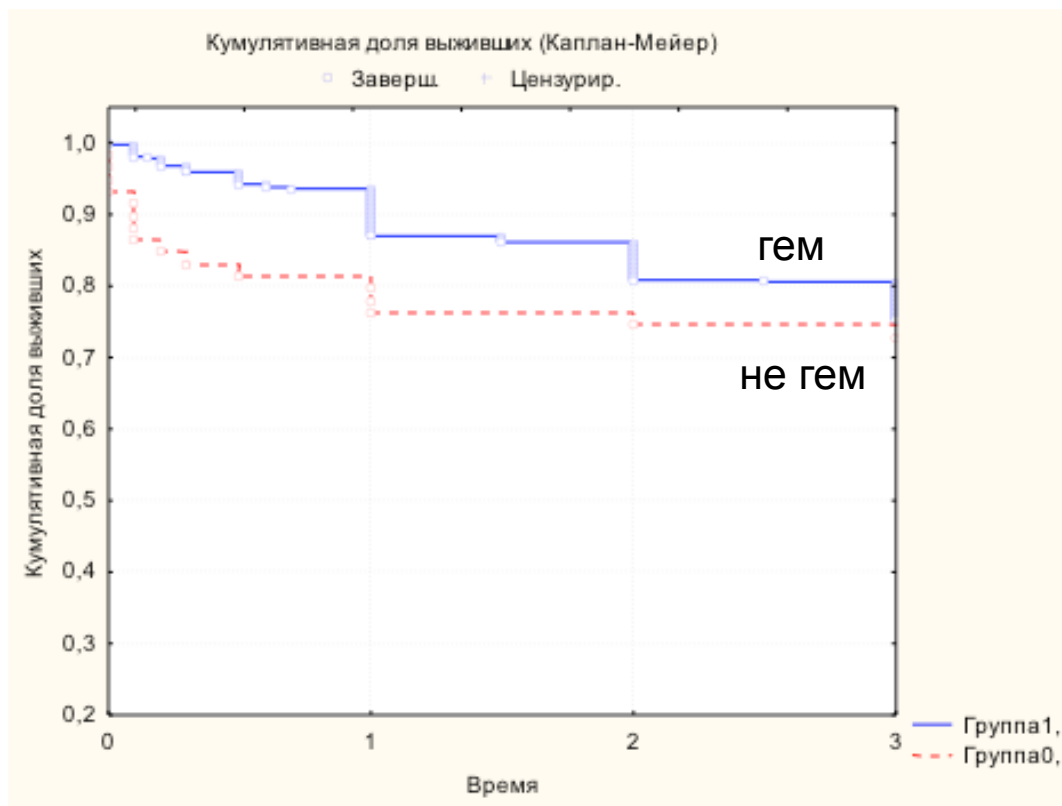
- эхинокандин **B II**
- липидный амфотерицин В 3-5 мг/кг/сут **B II**

При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

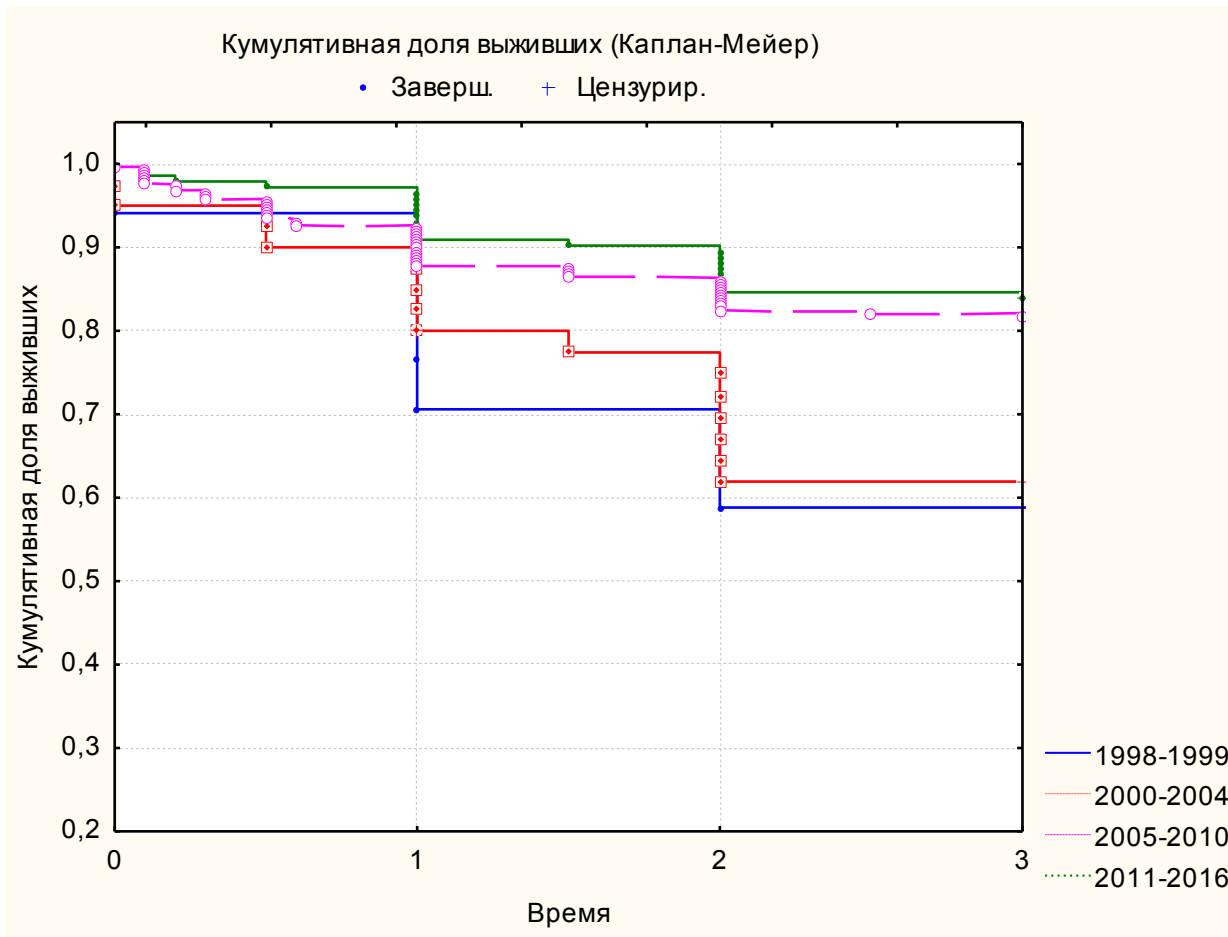
- вориконазол или липидный амфотерицин В в сочетании с эхинокандином **B II**
- позаконазол 800 мг/сут **B II**

Инвазивный аспергиллез

выживаемость / не-гематология vs гематология



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



- ранняя диагностика (ФБС), применение вориконазола и профилактика рецидива улучшают выживаемость больных

Аспергиллез 2018

Диагноз

Нейтропения >10 сут или алло-ТГСК → антиплесневая профилактика или скрининг ГМ

3

72-96 ч персистирующей лихорадки → КТ легких

3

Инфильтрат на КТ легких → БАЛ

- Тест на галактоманнан (ГМ)
- Микроскопия с окраской (калькофлюор белый, увитекс 2В или бланкофор)
- Посев
- ПЦР (панфунгальная, *Aspergillus*, Mucorales)

1

1

1

1

Aspergillus при посеве

- Определение вида
- Определение чувствительности *in vitro*

1

1

Рефрактерное течение → биопсия, гистология

- Окраска серебром
- PAS
- Выявлены гифы → молекулярная диагностика

1

1

1

Лечение

Стартовая терапия:

- Изавуконазол или вориконазол или (после антиплесневой профилактики) липосомальный амфотерицин В или каспофунгин
- Вориконазол без мониторинга концентрации в плазме (1-5.5 мг/л)

5

-1

Контроль

- КТ легких – 7-е сутки
- КТ легких – 14-е сутки
- КТ легких – 21-е или 28-е сутки

2

3

2

* изавуконазол не зарегистрирован в РФ



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