

*Н.Н.Климко*

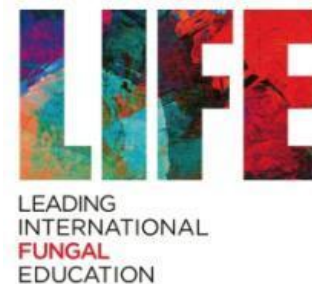
Кафедра клинической микологии,  
аллергологии и иммунологии  
Северо-западный государственный  
медицинский университет  
им.И.И.Мечникова

**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**

---

При поддержке компании

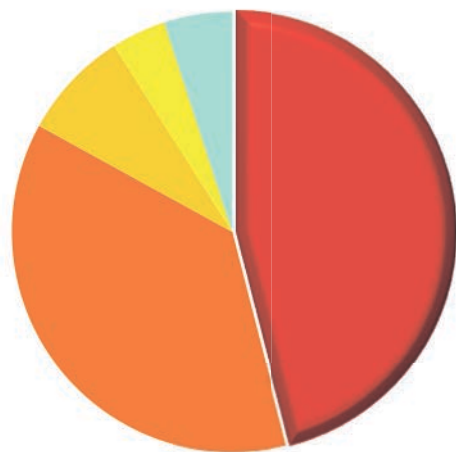


# Инвазивные микозы / распространенность

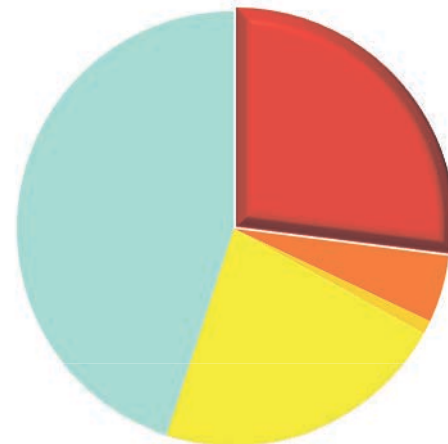
8 стран, 2008-13 гг., 193 095 аутопсий / 9 187 микозов

---

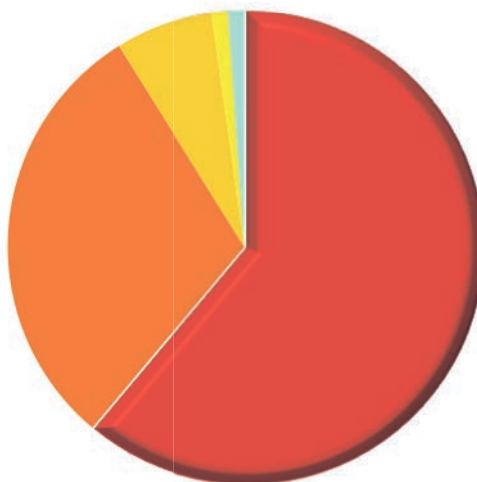
■ «обычные»  
больные  
• 5%



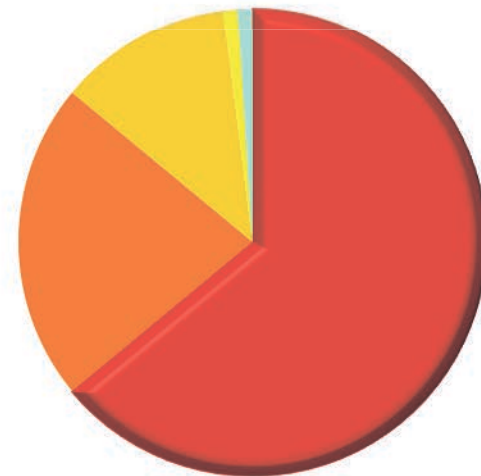
■ СПИД  
• 18%



■ гематология  
• 25%



■ ТГСК  
• 24%

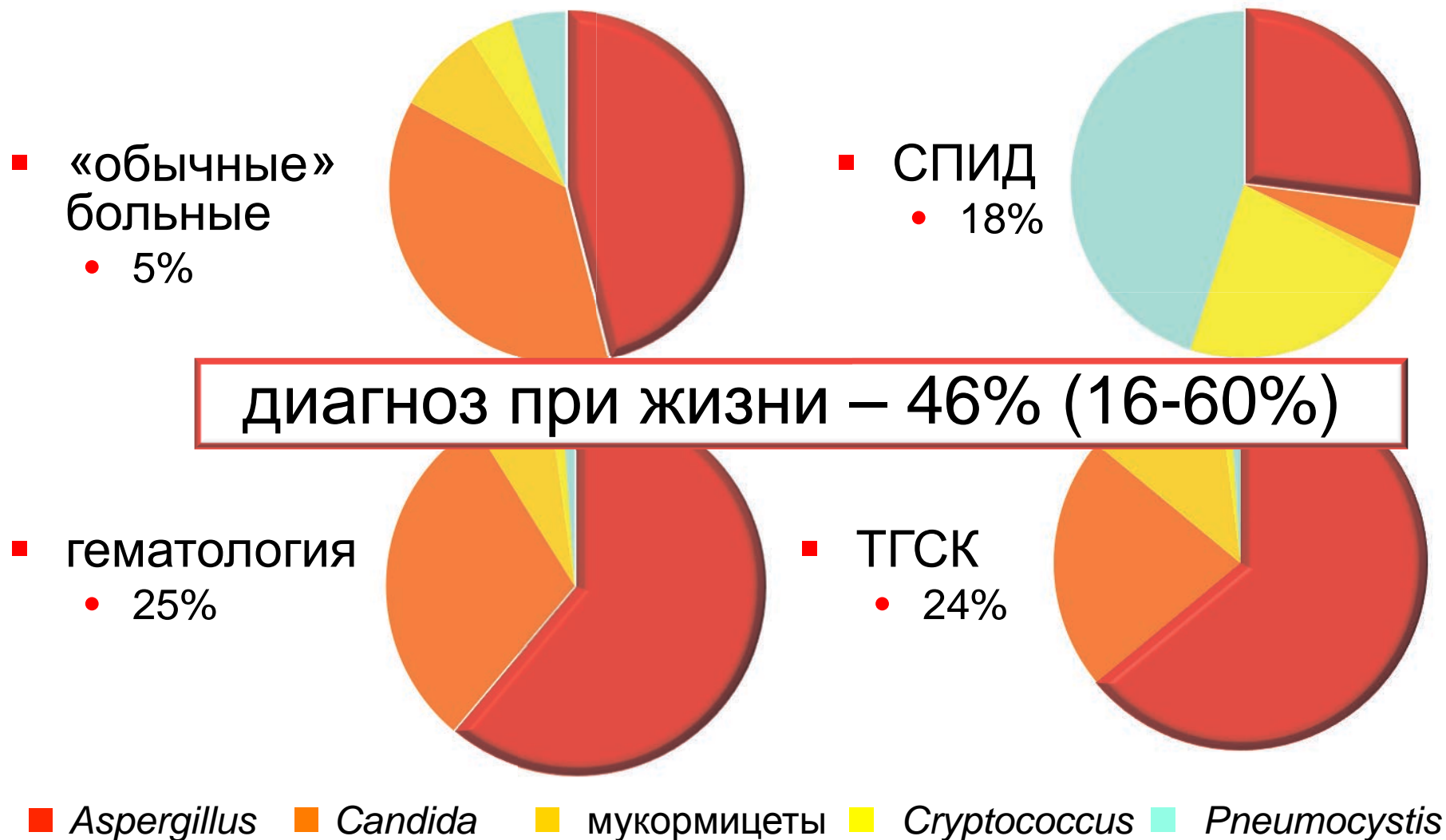


■ *Aspergillus* ■ *Candida* ■ мукормицеты ■ *Cryptococcus* ■ *Pneumocystis*



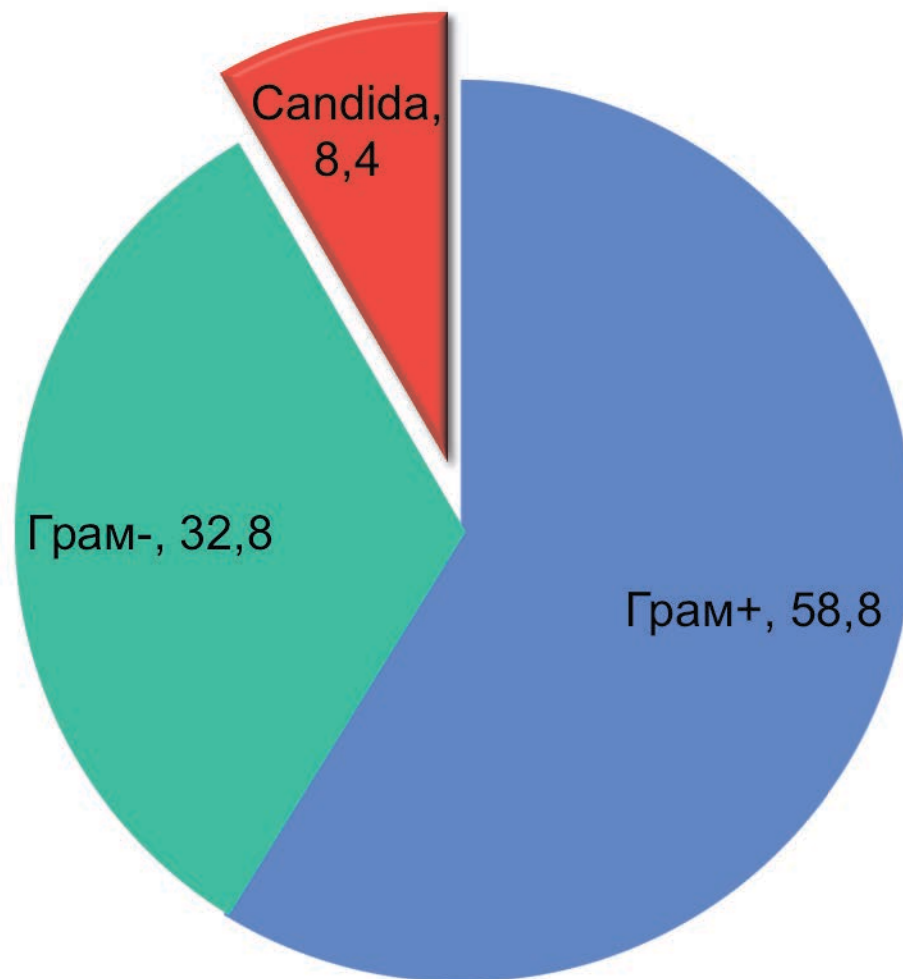
# Инвазивные микозы / распространенность

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



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

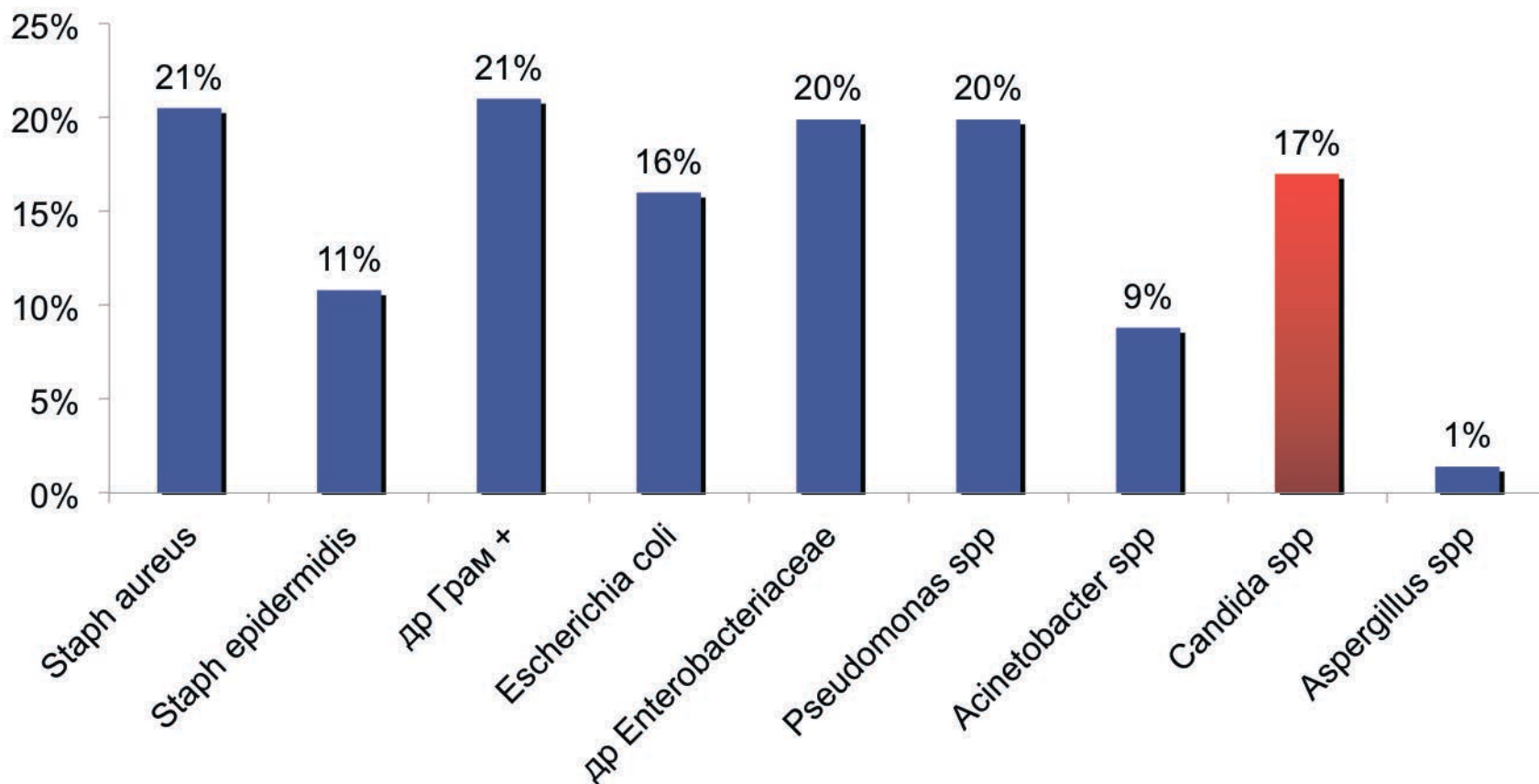
---



# Распространенность инфекции в ОРИТ

## EPIC II

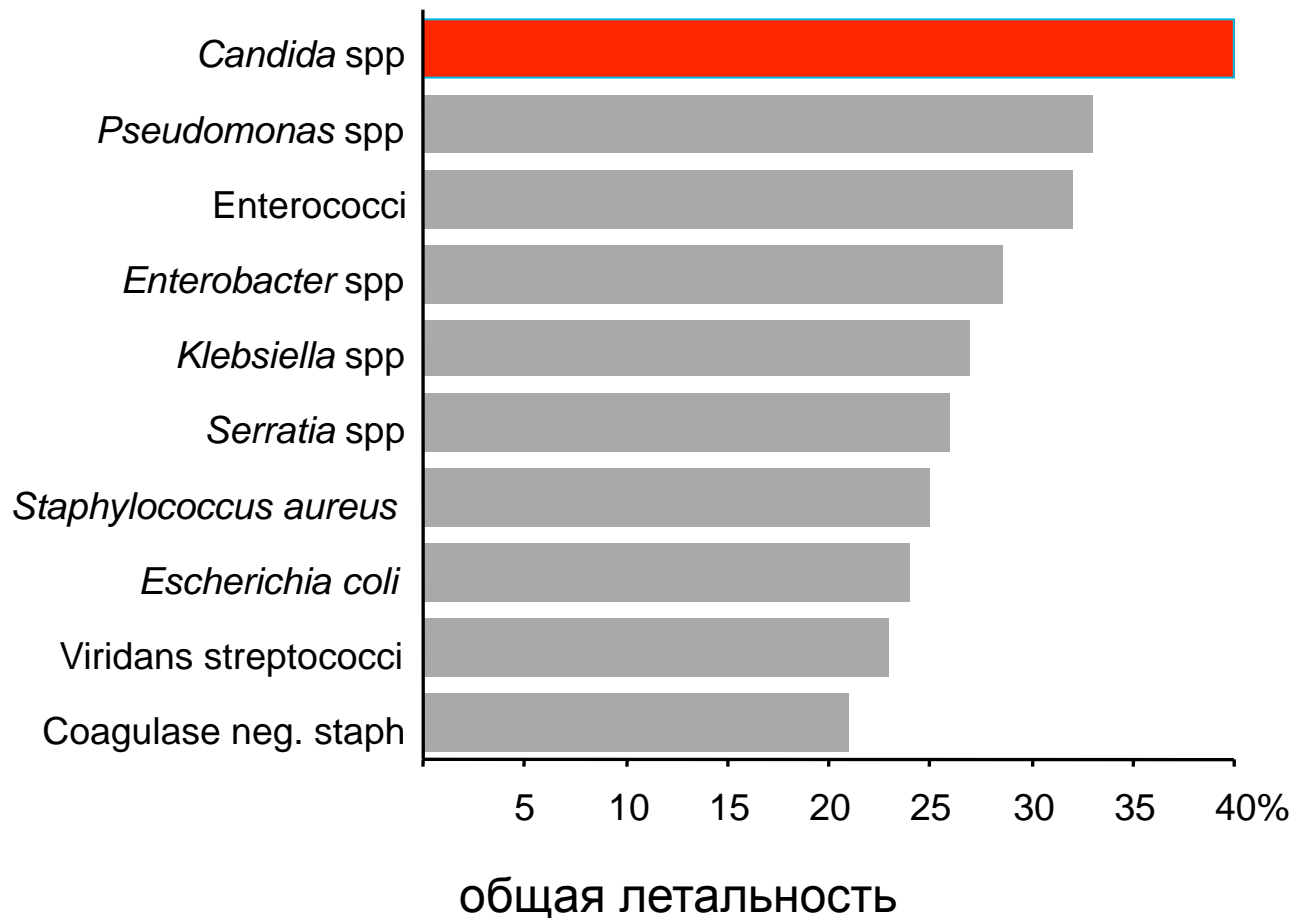
инфицированы 7 087 из 13 796 пациентов в ОРИТ (51%)



# 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.

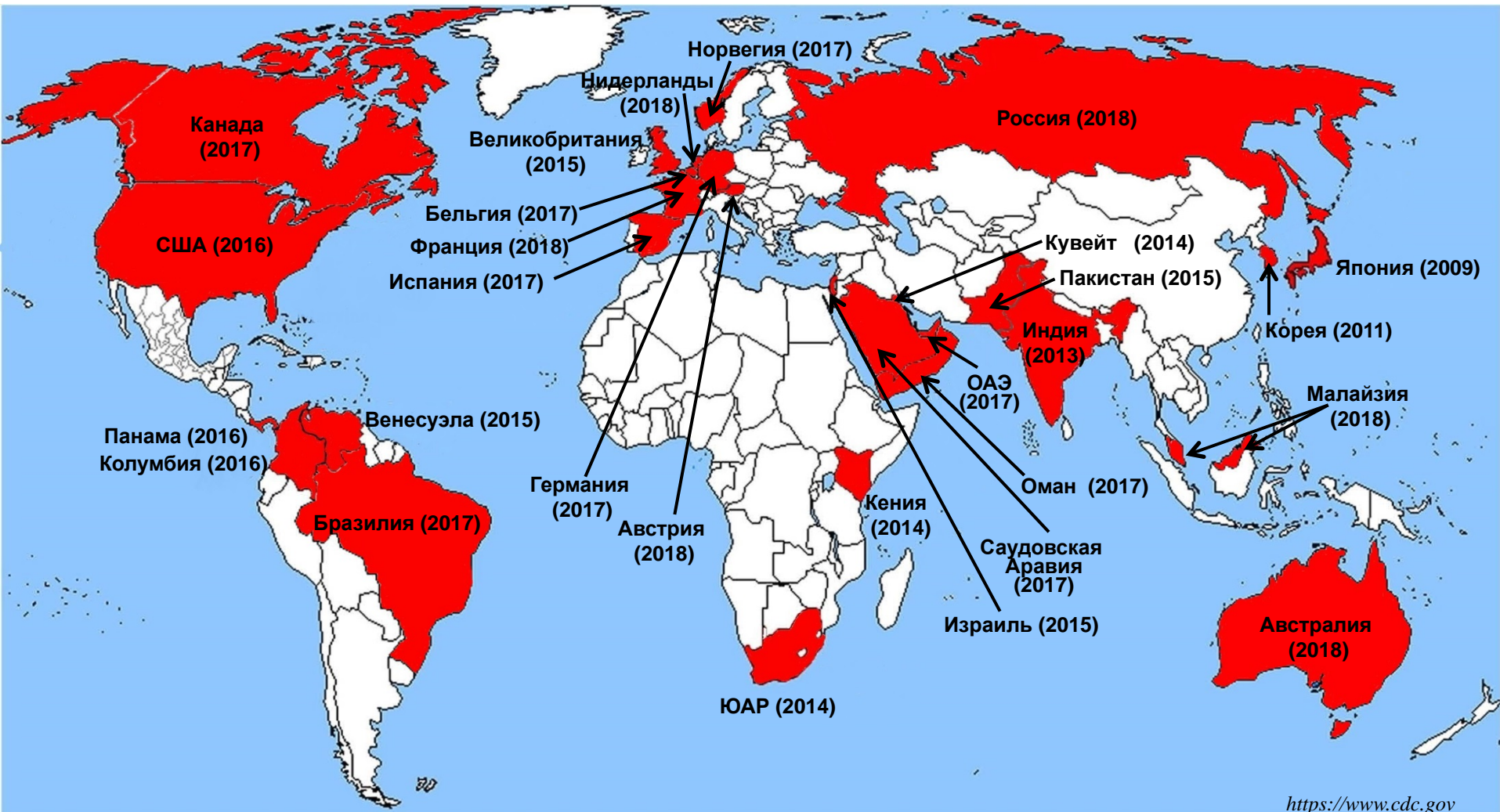
### Background

*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 Japan<sup>1</sup>. Since the 2009 report, *C. auris* infections, specifically fungemia, have been reported from South Korea<sup>2</sup>, India<sup>3</sup>, South Africa<sup>4</sup>, and Kuwait<sup>5</sup>. Although published reports are not available, *C. auris* has also been identified in Colombia, Venezuela, Pakistan, and the United Kingdom.

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

# *Candida auris*

## глобальный полирезистентный патоген



*Clinical Infectious Diseases*

IDSA GUIDELINE



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

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



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

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ  
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«РОССИЙСКИЙ СЕПСИС ФОРУМ» (РСФ)

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

**РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Издание второе, дополненное и переработанное

**Москва  
2015**

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



# КРИТерии

## ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

---

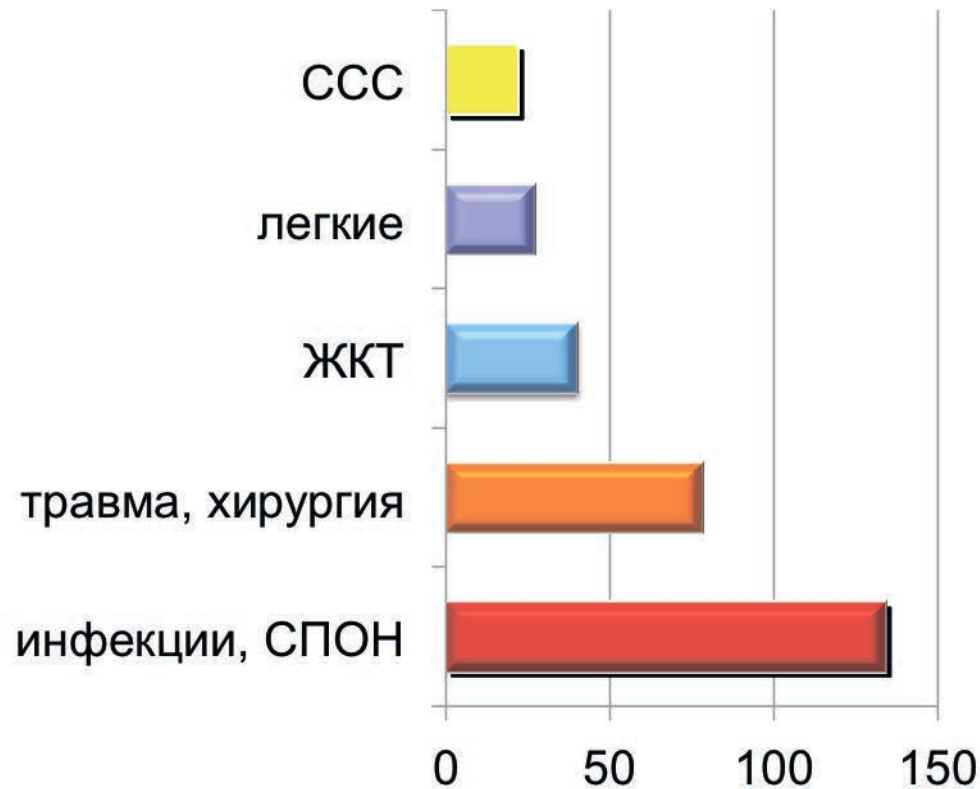
- взрослые пациенты (> 18 лет)
- > 48 часов в ОРИТ
- клинические проявления инфекции
  
- подтвержденный инвазивный кандидоз:
  - положительный результат по крайней мере одного посева периферической крови на *Candida*
  - положительный результат посева образцов (биосубстратов), полученных из стерильной 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

---

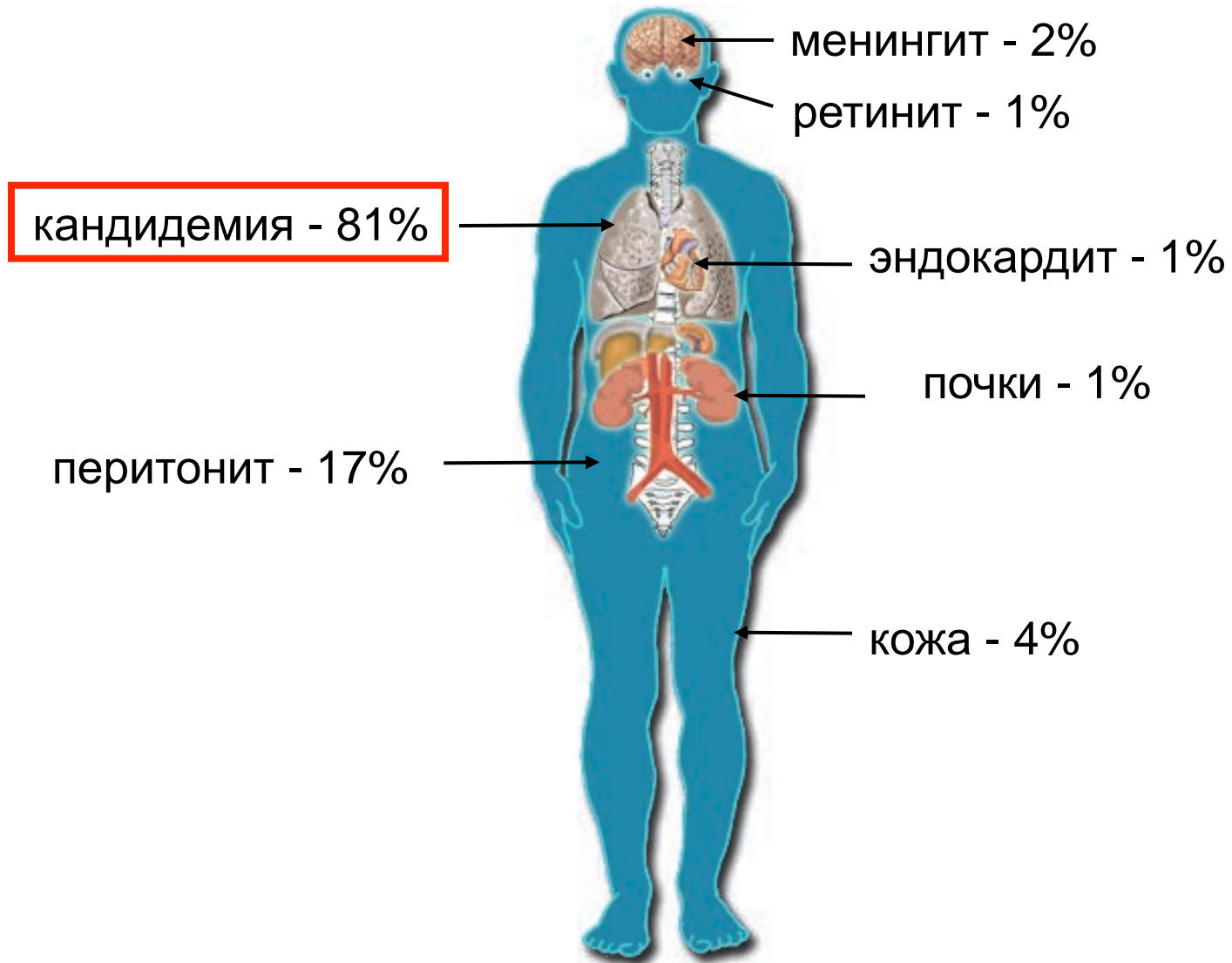
- использование ЦВК
- применение антибиотиков
- ИВЛ
- тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6)
- хирургическое лечение или перфорация ЖКТ
- панкреатит
- полное парентеральное питание
- сахарный диабет
- новообразования
- хроническая почечная недостаточность



# КРИТ

## инвазивный кандидоз / поражение органов

---

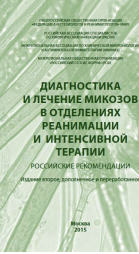


# Диагностика инвазивного кандидоза рекомендации



- 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

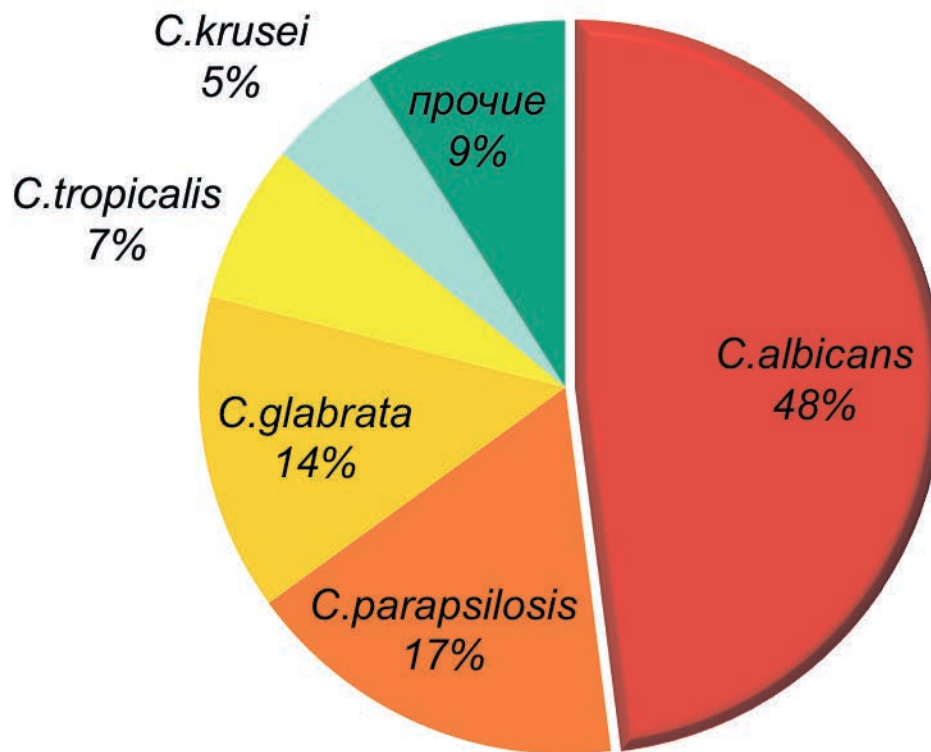
---

- 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

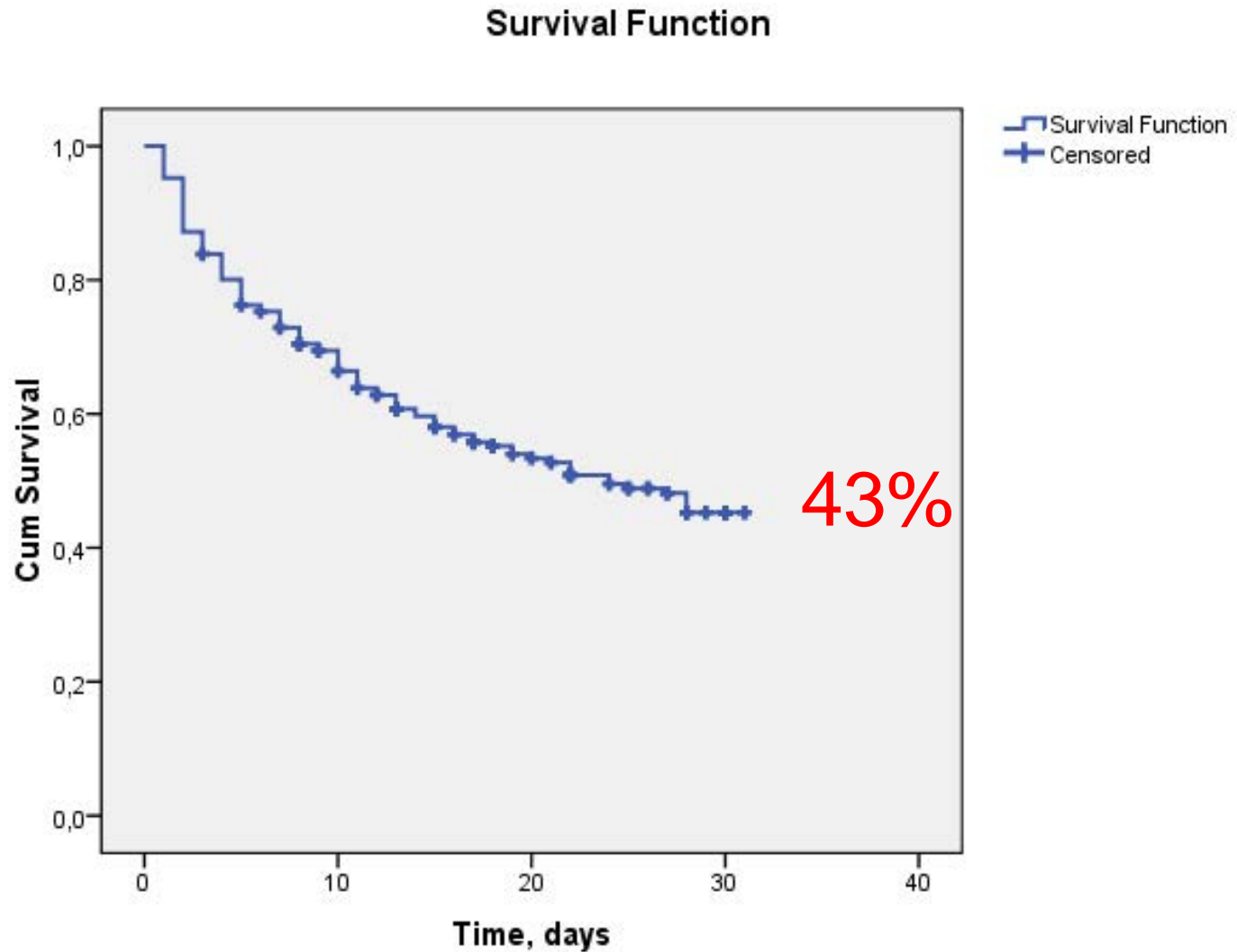
---

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

# КРИТ

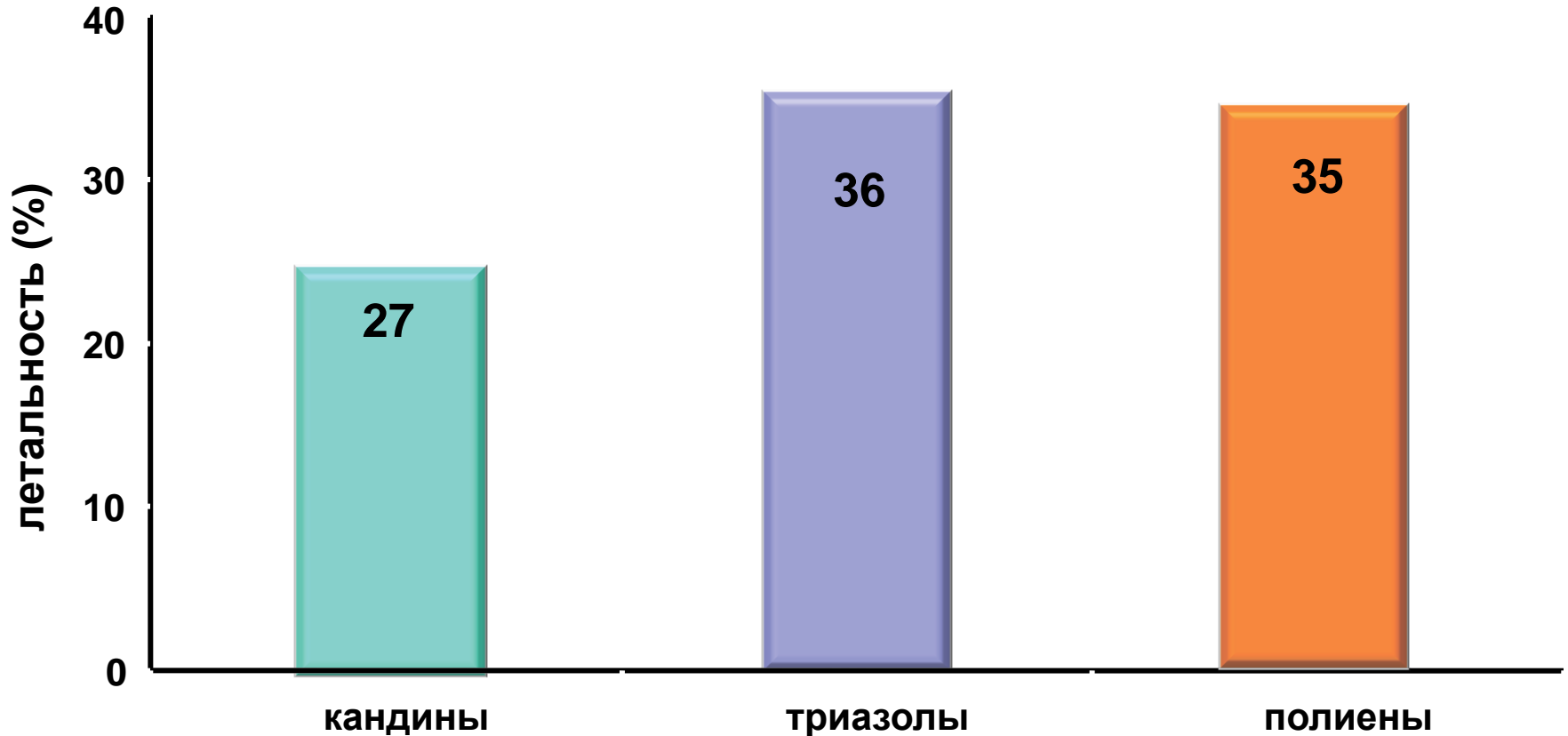
## ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)

---



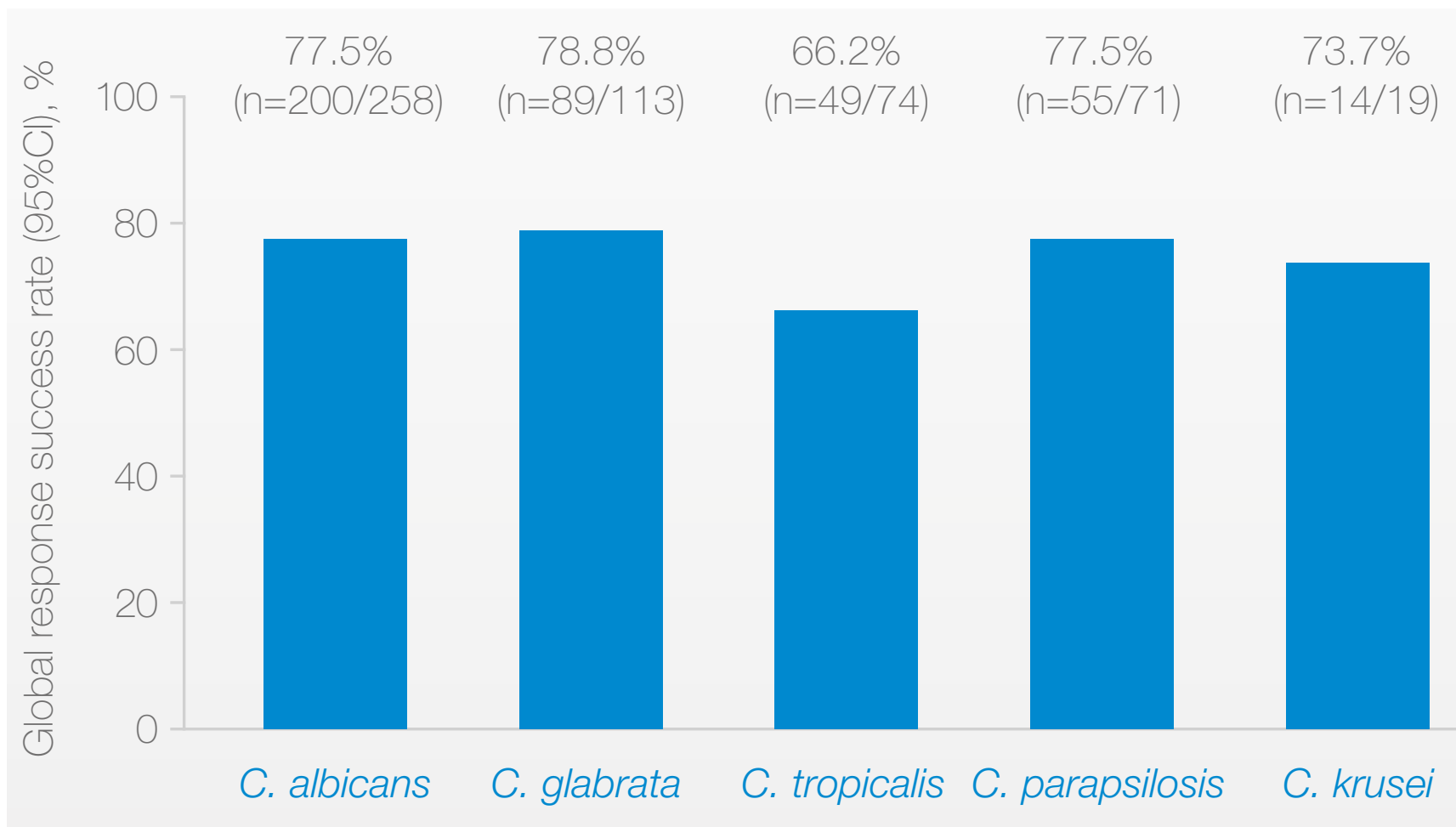
# Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

- мета-анализ 7 клинических исследований, 1915 больных

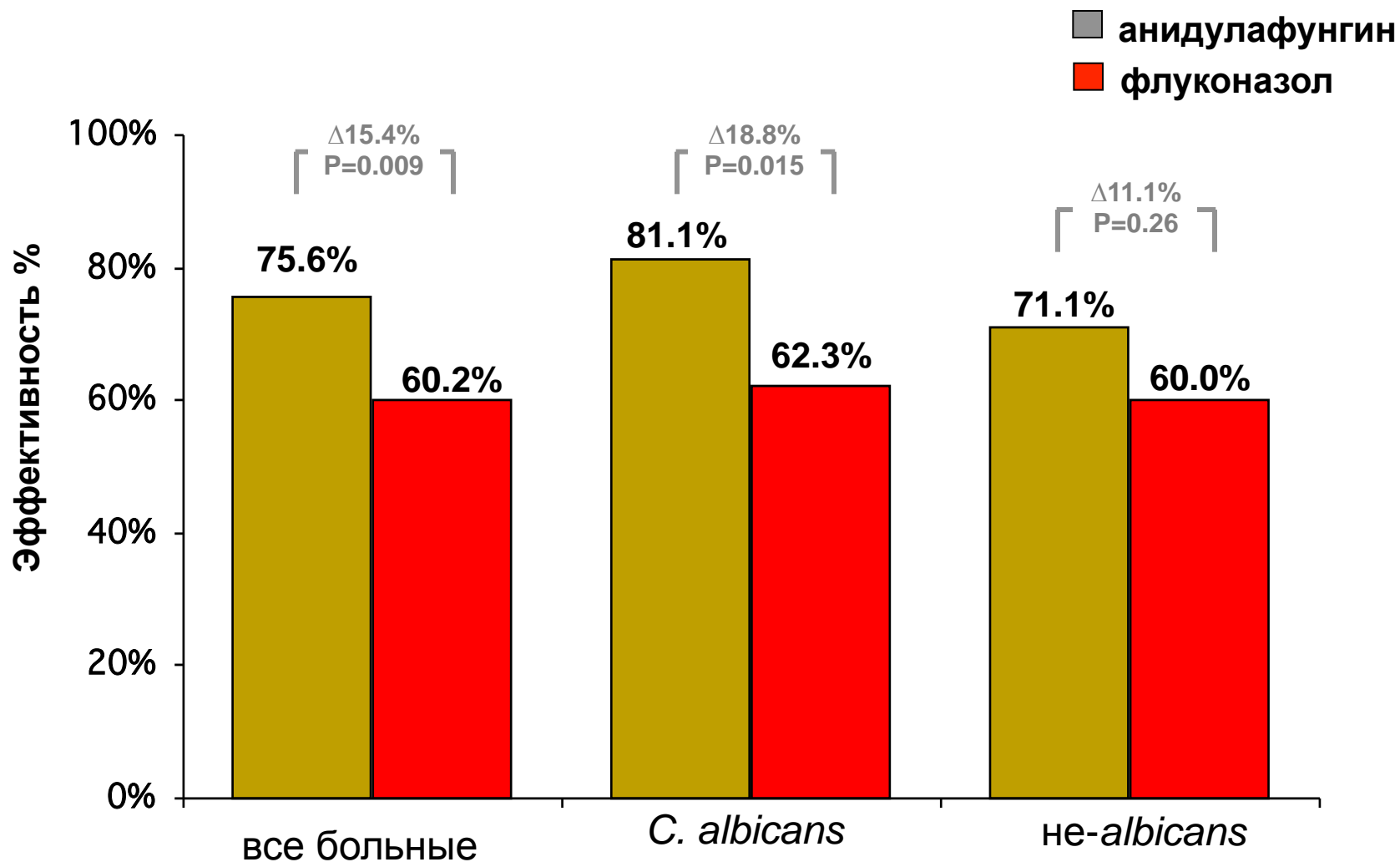




# Лечение инвазивного кандидоза анидулафунгин (n=539)



# Инвазивный кандидоз анидулафунгин vs флуконазол



# Инвазивный кандидоз в ОРИТ

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

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

# ЭРА

## Эраксис в Российской Федерации

---

### Цель исследования

- 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

---

- 2015-2017 гг., 23 стационара
- в исследование включили 300 больных
- мужчин – 57%, женщин – 43%
- возраст – 18-98 лет (медиана 49÷17)
- медиана продолжительности пребывания в стационаре: 18 дней (1-144)



# ЭРА

## факторы риска развития инвазивного кандидоза

---

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

# ЭРА

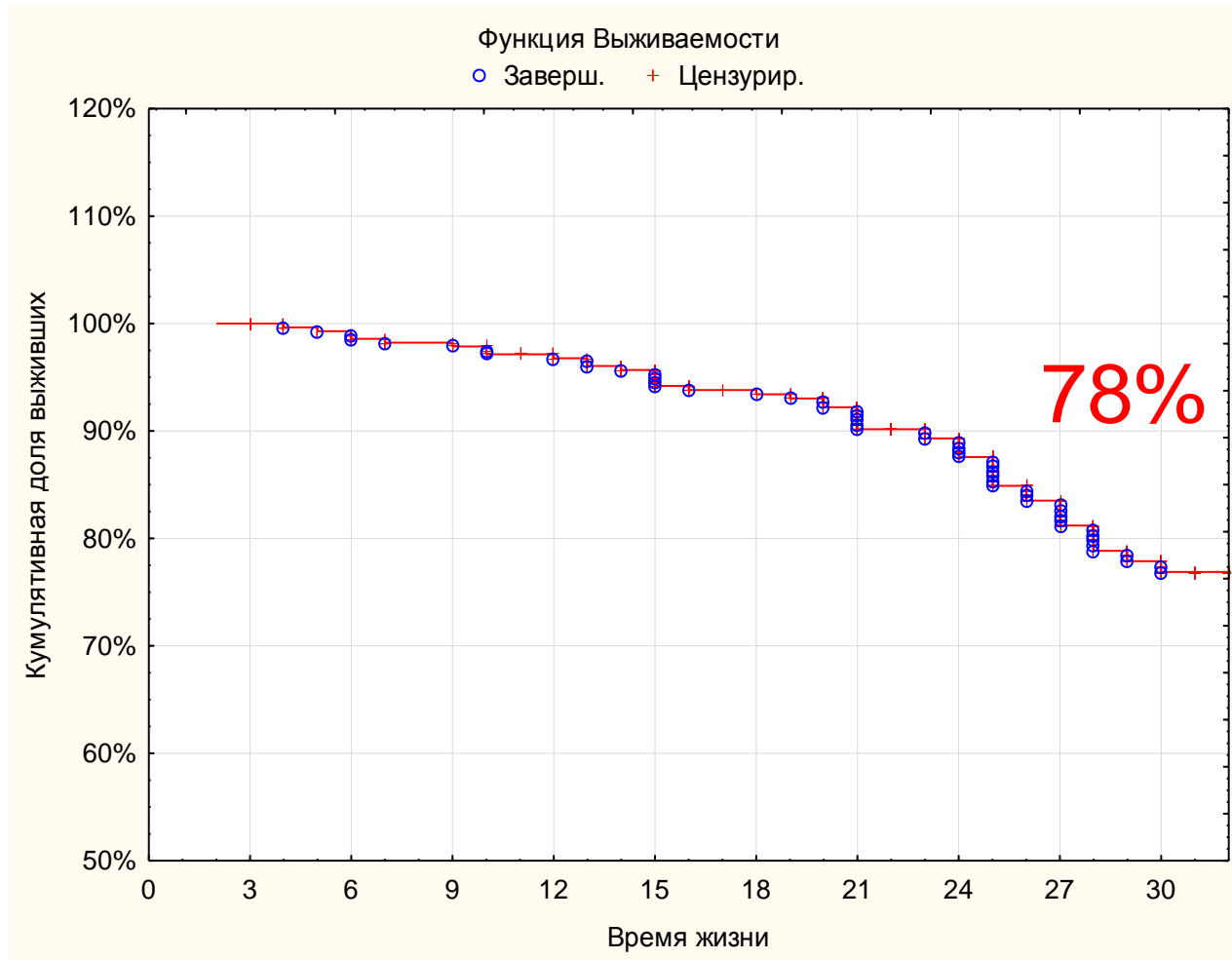
## медианы показателей APACHE II и SOFA

---

APACHE II при поступлении в ОРИТ	19
APACHE II при назначении анидулафуногина	19,5
SOFA при поступлении в ОРИТ	6
SOFA при назначении анидулафуногина	6,3

# ЭРА

## общая выживаемость (30 дней)



# ЭРА

## ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

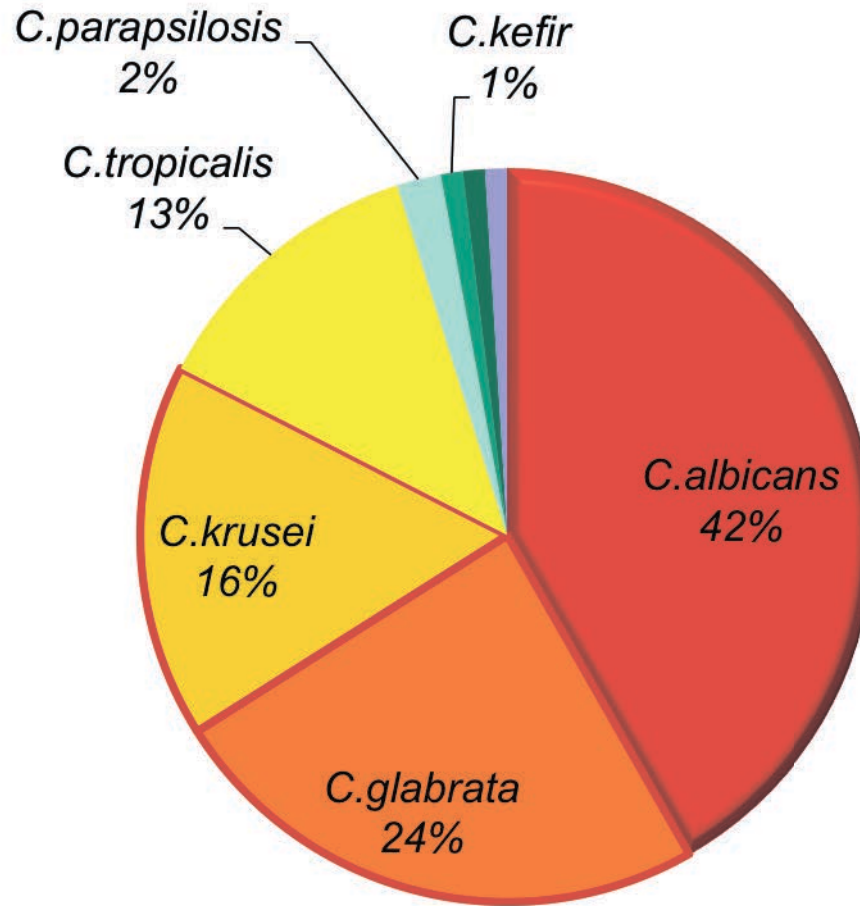
---

- инвазивный кандидоз был подтвержден – 25% пациентов

# ЭРА

## ЭТИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА

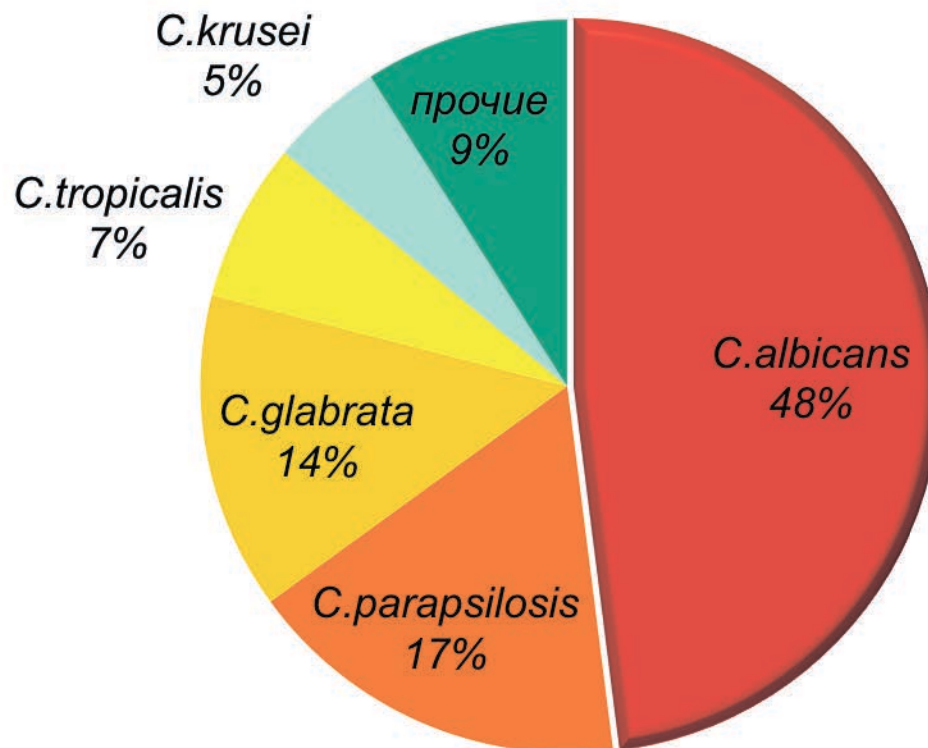
---



# КРИТ

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

---





# ЭРА

## инвазивный кандидоз / клинические проявления

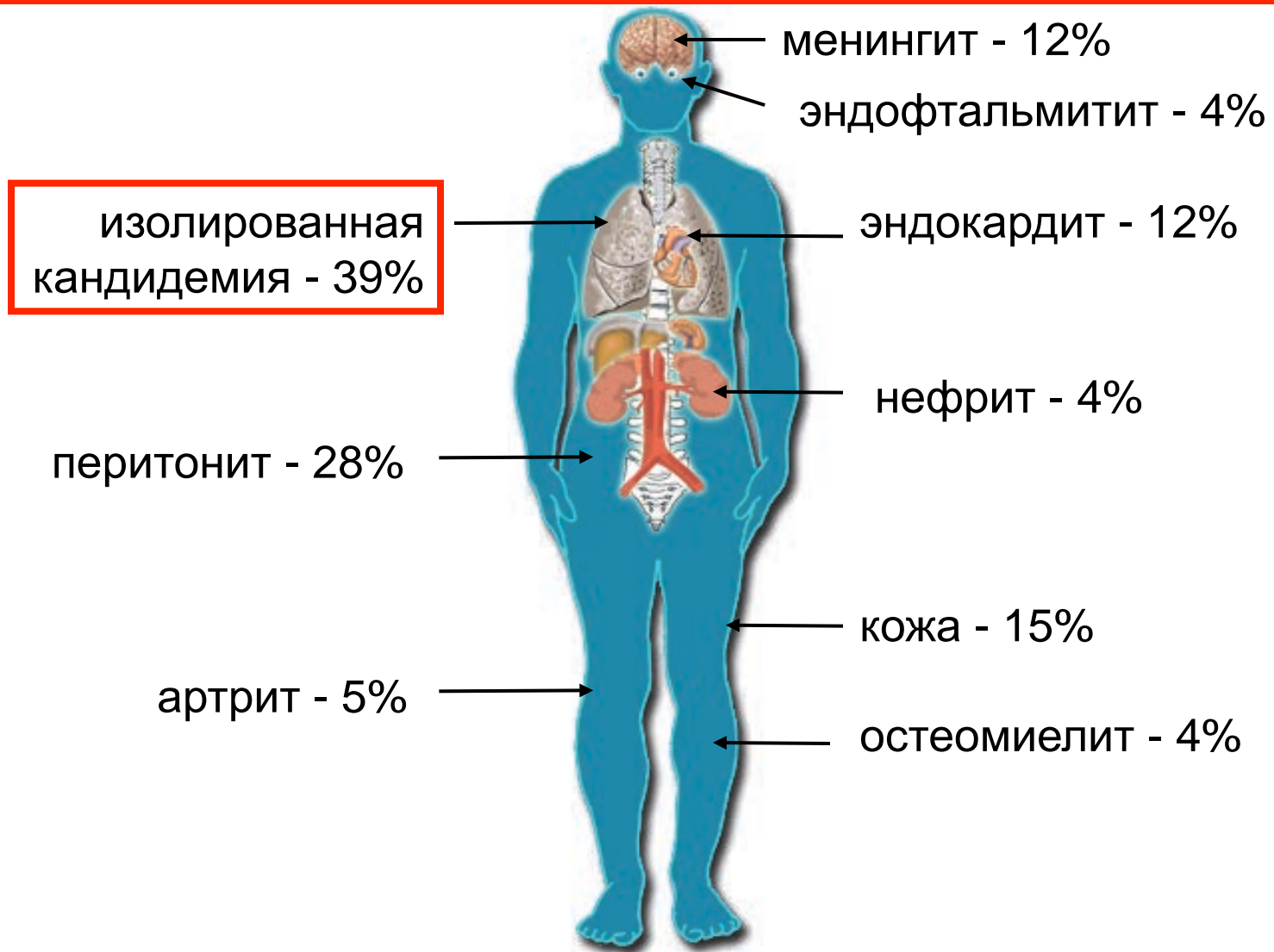
---

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

# ЭРА

## инвазивный кандидоз / поражение органов

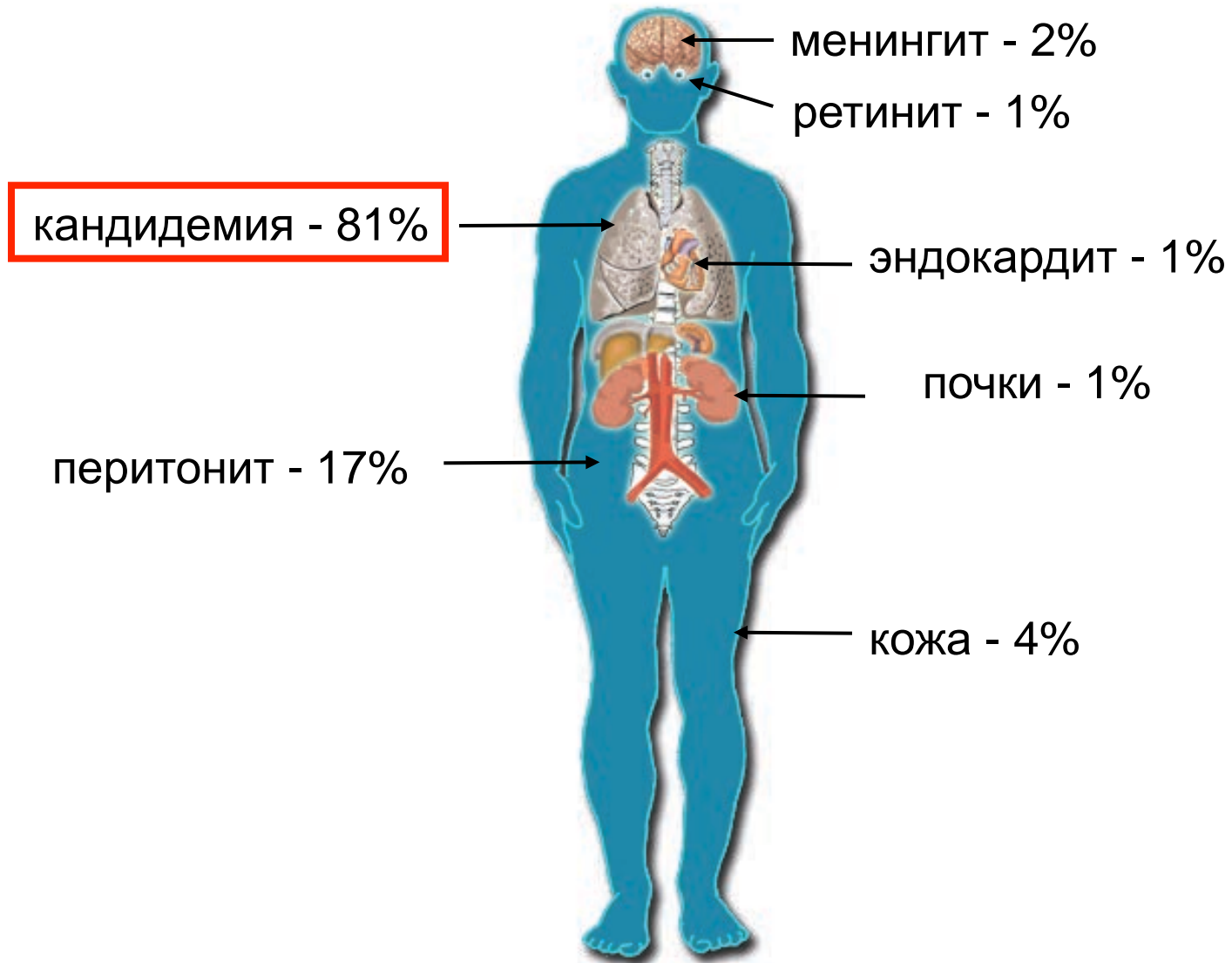
---



# КРИТ

## инвазивный кандидоз / поражение органов

---



# КРИТ

## АНТИМИКОТИКИ

---

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

# ЭРА

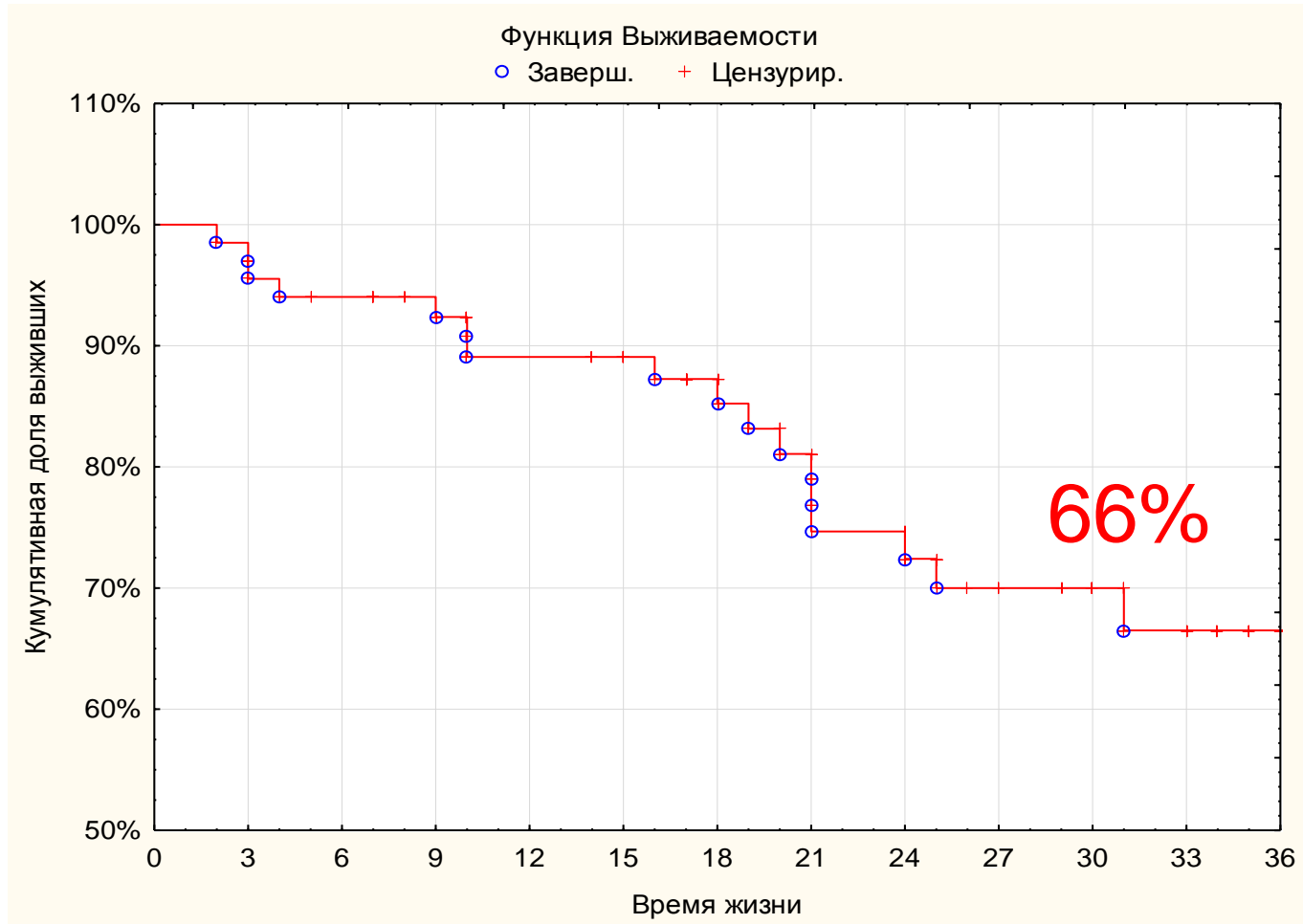
## инвазивный кандидоз/назначение анидулафунгина

---

эмпирическая стартовая	59%
эмпирическая корректирующая	30%
согласно данным м/б исследования	11%

# ЭРА

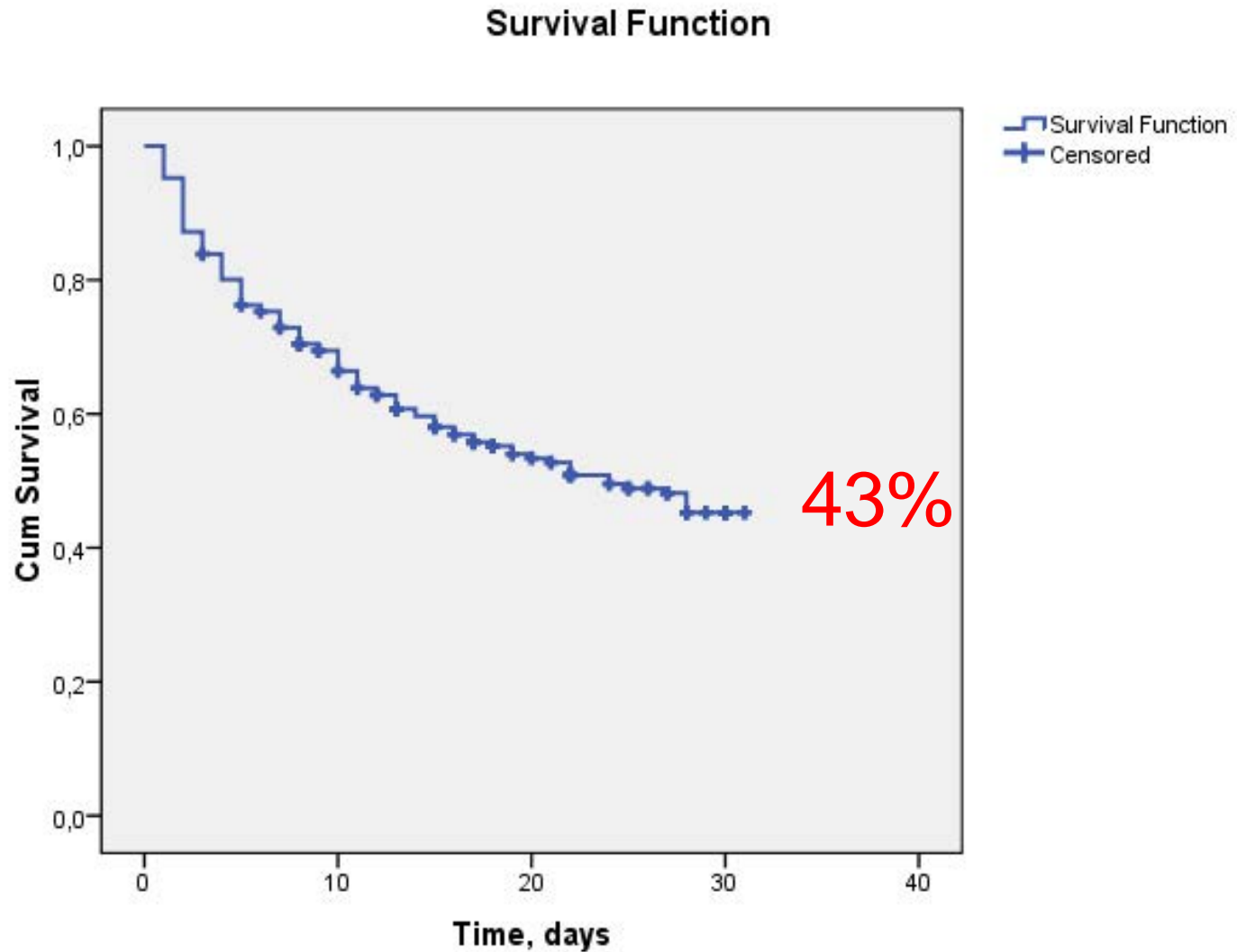
## общая выживаемость (30 дней)



# КРИТ

## общая выживаемость (30 дней)

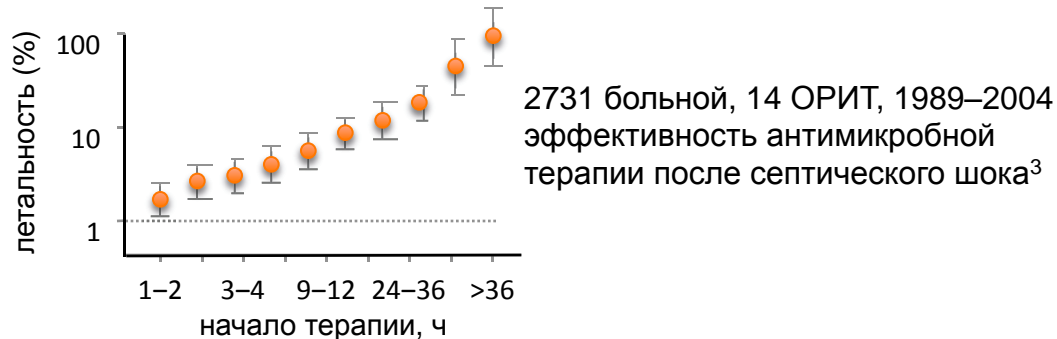
---



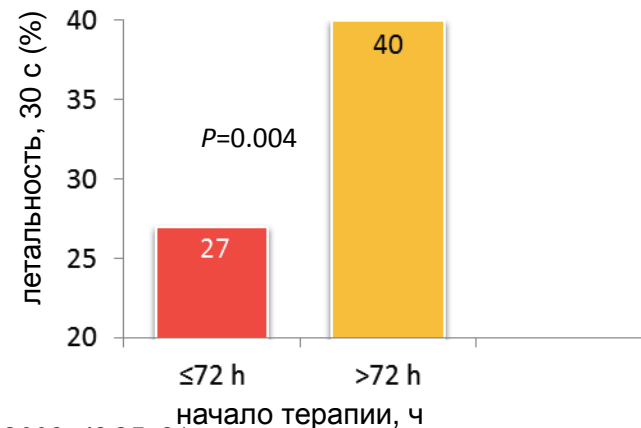


# Инвазивный кандидоз

## 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.

# Эмпирическая антифунгальная терапия рекомендации

---



## Показания

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

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

### ***Препараты выбора***

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

### ***Альтернативный препарат:***

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

# 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**

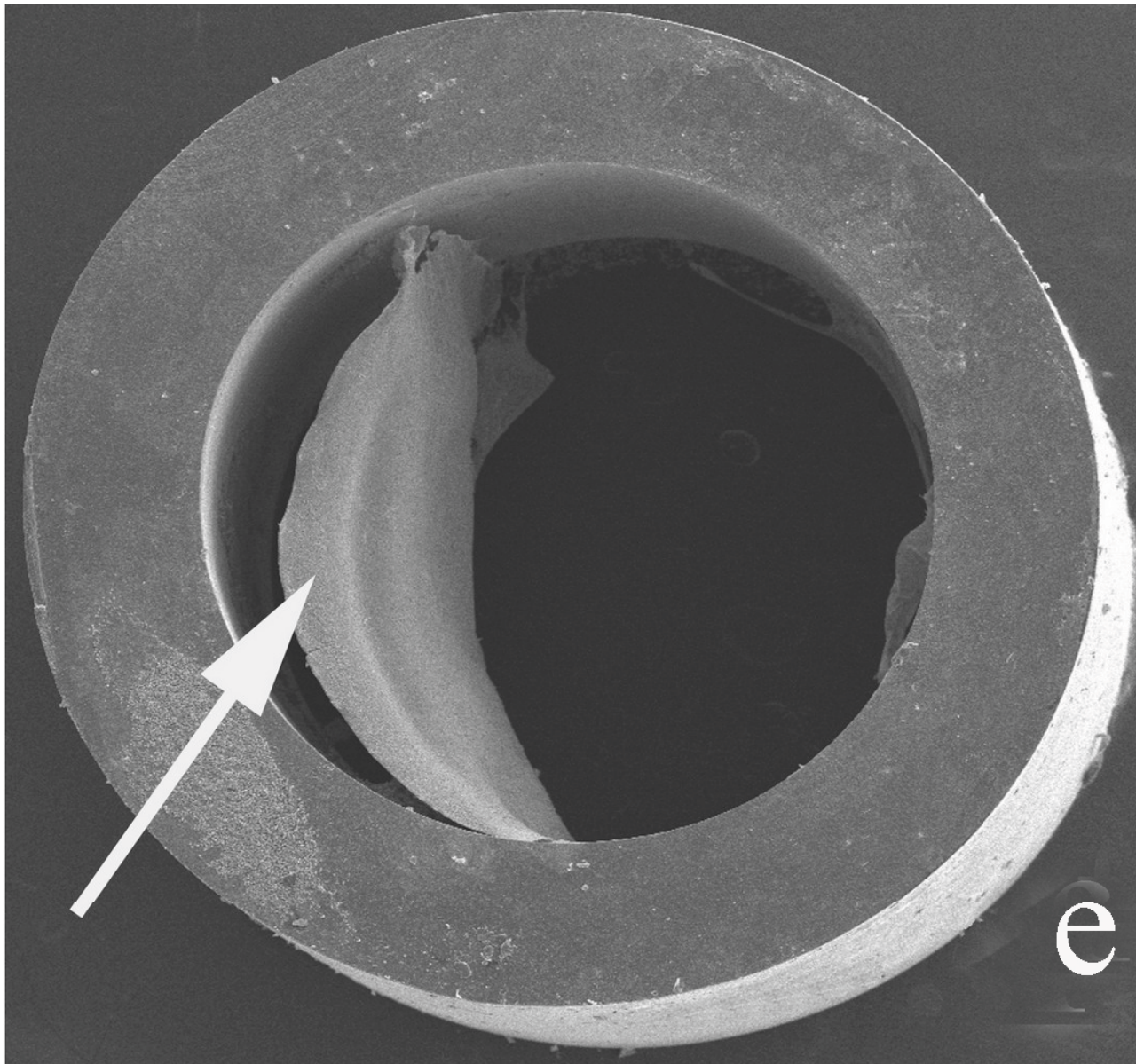
Липидный АмВ 3–5 мг/кг/сут назначают при непереносимости остальных противогрибковых ЛС **A III**

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

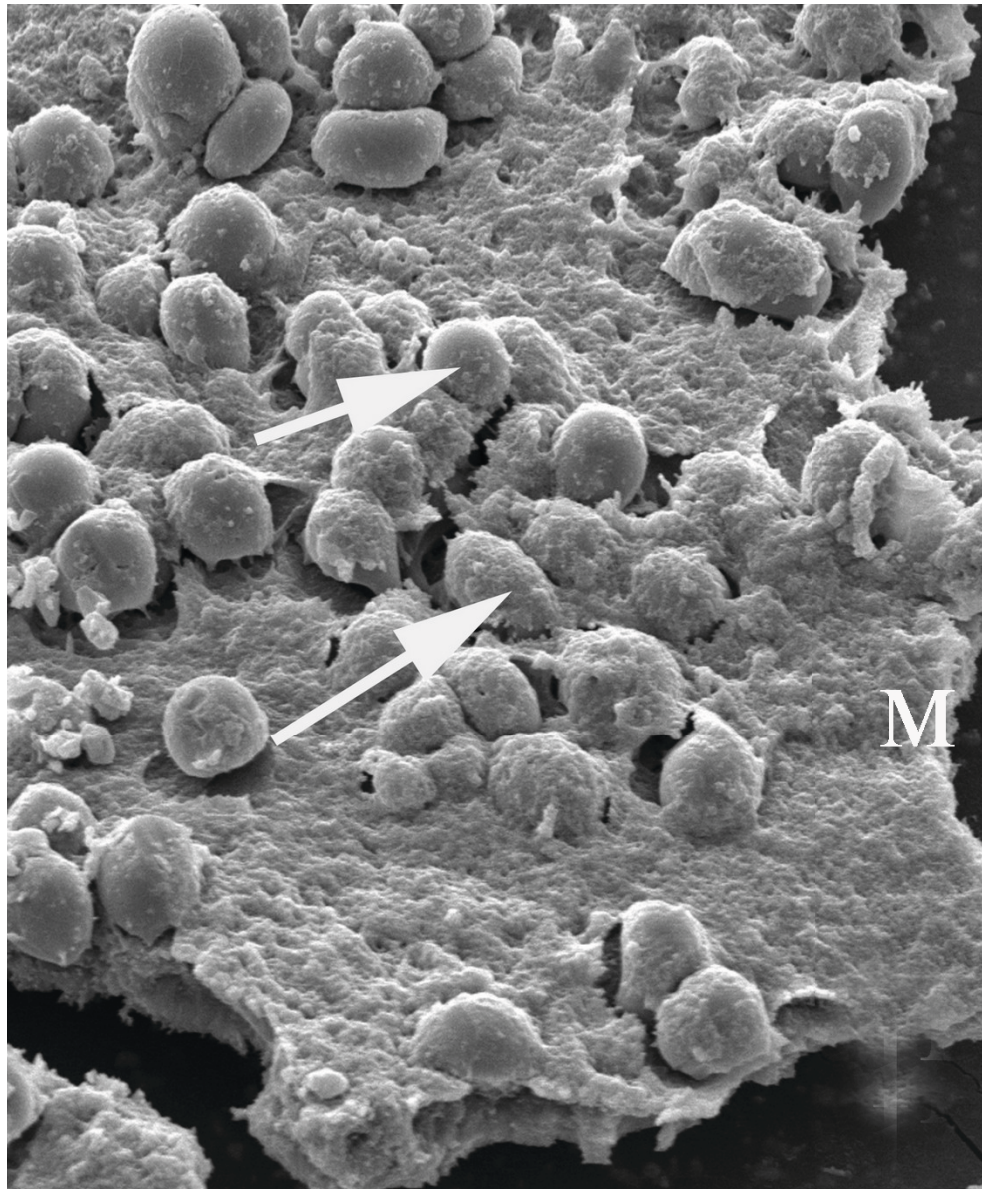
---





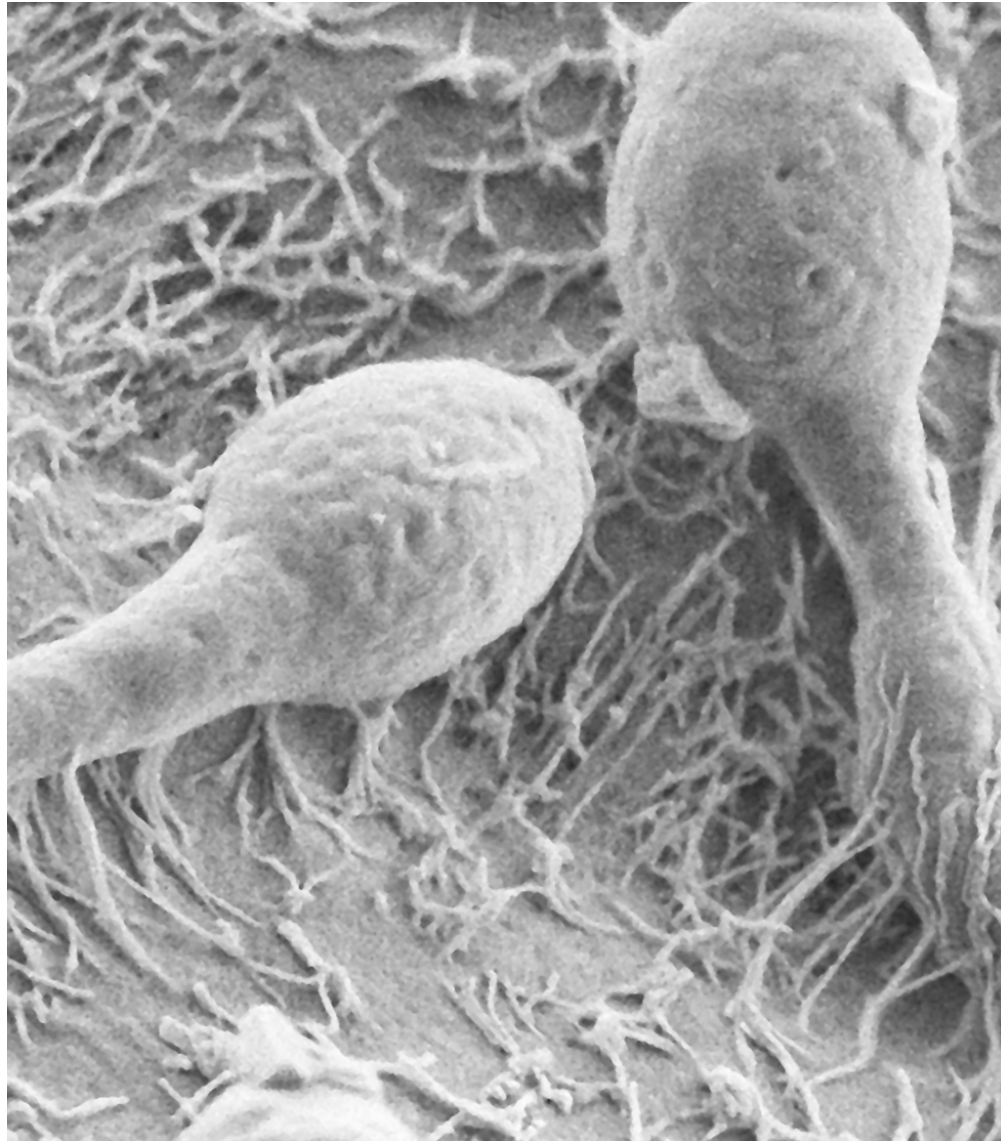
# *Candida* биопленка

---



# *Candida* биопленка

---



# Эмпирическая антифунгальная терапия ОРИТ / алгоритм

---

показания для эмпирической терапии

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

*Candida* +  
или серология +  
или улучшение состояния

продолжение лечения  
инвазивного кандидоза

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

отмена  
эхинокандина

# Кандидемия, септический шок

ретроспективное когортное исследование, 2002–2011, n=224

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

1. ранняя терапия
2. замена ЦВК
3. эхинокандин



# Кандидемия, ОДК антимикотики



## препараты выбора

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

## альтернативные препараты

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

# Эхинокандины

## клиническое применение

---

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

Все эхинокандины не подвергаются диализу

# Эхинокандины

## лекарственные взаимодействия

---

### анидулафунгин

- клинически значимых взаимодействий нет

### каспофунгин

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

### микафунгин

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

# Лечение инвазивного кандидоза алгоритм

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

**< 24 ч**

удаление/замена ЦВК  
антимикотики

**препараты выбора**

анидулафунгин **A I**

каспофунгин **A I**

микафунгин **A I**

**альтернативные**

вориконазол **B I**

флуконазол **C I**

лип комплекс АмВ **C II**

**не рекомендованы**

амфотерицин В **D I**

итраконазол **D II**

позаконазол **D II**

комбинации **D II**

# Лечение инвазивного кандидоза

## ранняя де-эскалация (эхинокандин → азол)

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

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

# Лечение инвазивного кандидоза алгоритм

**стартовая терапия**  
эхинокандин **A I**



**диагностика**  
посевы до отриц.  
результата, исключить  
эндокардит, флебит...

**4-7 дней**  
стабильный больной  
чувствит. возбудитель  
возможен п/о прием



**де-эскалация**  
флуконазол п/о  
вориконазол п/о

**продолжительность**  
≥14 дней после  
купирования  
кандидемии **B II**

**рефрактерность**  
эхинокандин  
очаг/биопленка?  
иммуносупрессия?

[www.ecmm.info](http://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](http://www.ecmm.info)





## EQUAL pocket cards on Candidiasis, Aspergillosis, and Mucormycosis now available in Russian

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 final DOI](#)

[EQUAL Mucor 2018 ru Sept final DOI](#)

[< back](#)

**Кандидоз 2018: метод Европейской Конфедерации по Медицинской Микологии (ECMM) для оценки качества лечения инвазивного кандидоза**

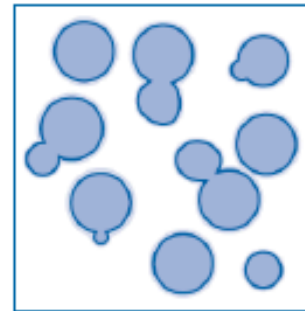
Cornely OA<sup>1,2</sup>, Köhler P<sup>1,2</sup>, Mellinshoff SC<sup>1,2</sup>, Klimko N<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department I for Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), University of Cologne, Germany

<sup>2</sup> CECAD Cluster of Excellence, University of Cologne, Germany

<sup>3</sup> North Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

DOI: 10.4126/FRL01-006409501



## Резюме

**Кандидоз 2018** – метод, позволяющий провести количественную оценку качества лечения инвазивного кандидоза. **Кандидоз 2018** представляет основные положения современных клинических рекомендаций (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*<sup>4,5</sup>, *Infectious Diseases Society of America*<sup>3</sup>) и позволяет оптимизировать применение противогрибковых лекарственных средств.

## Максимальная оценка

Отсутствие ЦВК	
Диагноз	10
Лечение	7
Контроль	2
<b>Всего</b>	<b>19</b>

Наличие ЦВК	
Диагноз	10
Лечение	10
Контроль	2
<b>Всего</b>	<b>22</b>

## Литература

1. Mellinshoff et al. *Mycoses* 2018; 2. Koehler et al. *Mycoses* 2014; 3. Pappas et al. *Clin Infect Dis* 2016; 4. Cuenca-Estrella et al. *Clin Infect Dis* 2012; 5. Cornely et al. *Clin Microbiol Infect* 2012; 6. Munoz et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 7. Andes et al. *Clin Infect Dis* 2012.

[www.ecmm.info](http://www.ecmm.info)

# Кандидоз 2018<sup>1,2</sup>

## Диагноз

Посев крови ( $\geq 40$  мл)<sup>3,4</sup>

3

Определение вида *Candida*<sup>3,4</sup>

3

Чувствительность *in vitro*<sup>3,4</sup>

2

Эхокардиография<sup>3,5</sup>

1

Офтальмоскопия<sup>5,6</sup>

1

## Лечение

Применение эхинокандина<sup>3,5</sup>

3

Переход на флуконазол при чувствительности *Candida*<sup>3,5</sup>

2

Лечение  $\geq 14$  сут после отрицательного посева крови<sup>3,5</sup>

2

Удаление ЦВК<sup>3,5,7</sup>

$\leq 24$  ч после диагноза

3

$> 24 < 72$  ч после диагноза

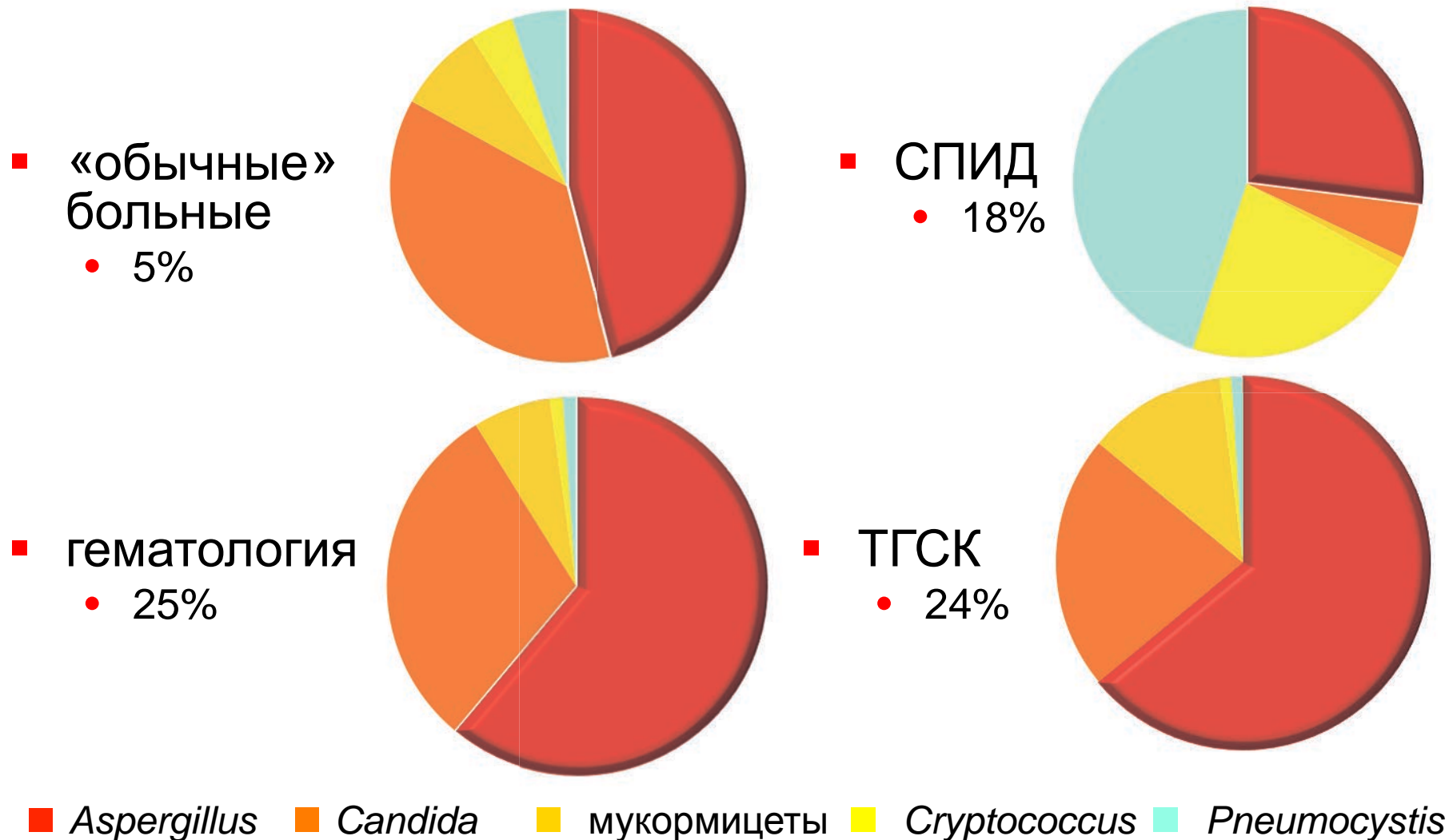
2

## Контроль

$\geq 1$  посева крови в день до отрицательного результата<sup>3,5</sup>

2

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



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](https://www.sciencedirect.com)

## Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)CMI  
CLINICAL  
MICROBIOLOGY  
AND INFECTION

ESCMID

## Original article

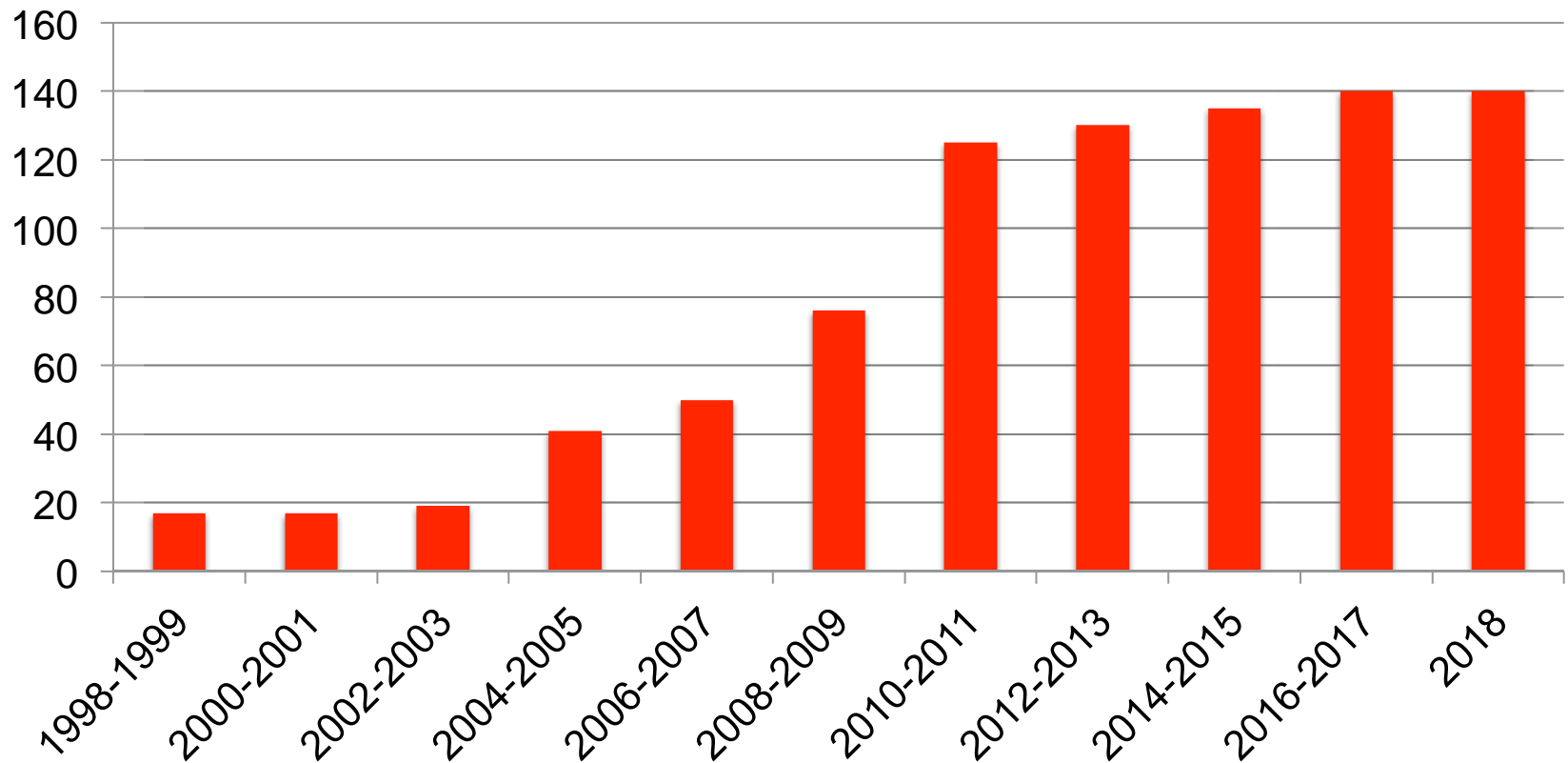
Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

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

# Инвазивный аспергиллез регистр, 1998 – 2018, n=820

---

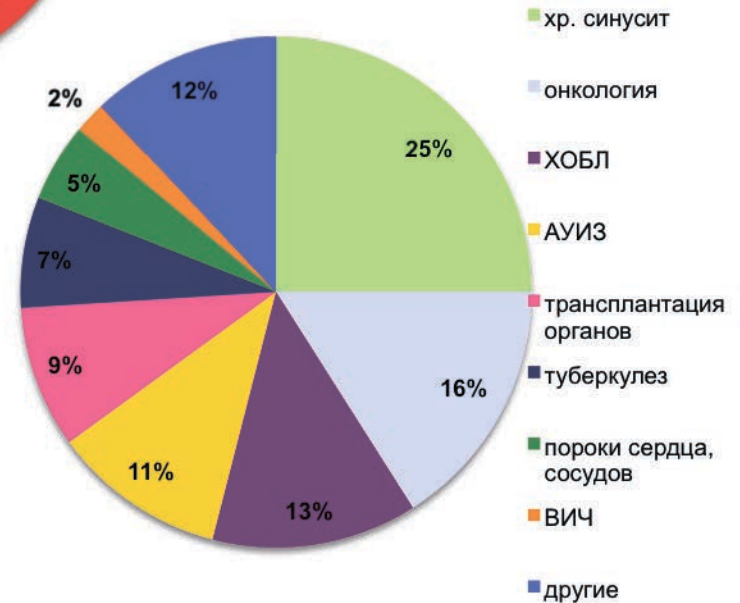
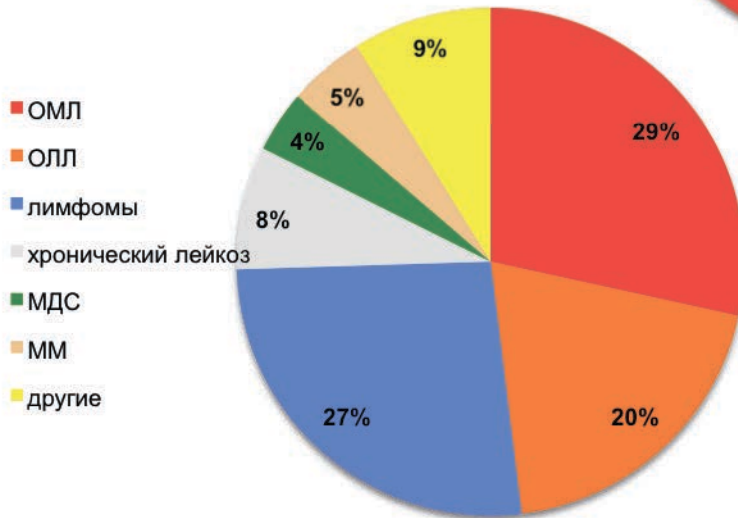
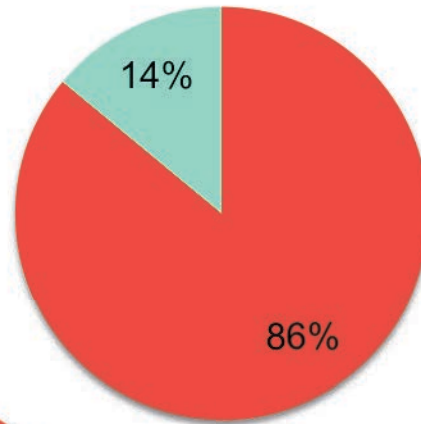
КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ





# Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге регистр больных, 1998 – 2018, n=820

■ онкогематология    ■ не гем.



# Иммуноскопрометированный больной

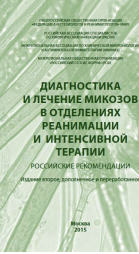
## критерии *EORTC* 2008

---

- 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 (циклоsporин, такролимус, алемтузумаб и пр.)
  - реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов алло-трансплантатов костного мозга

# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска

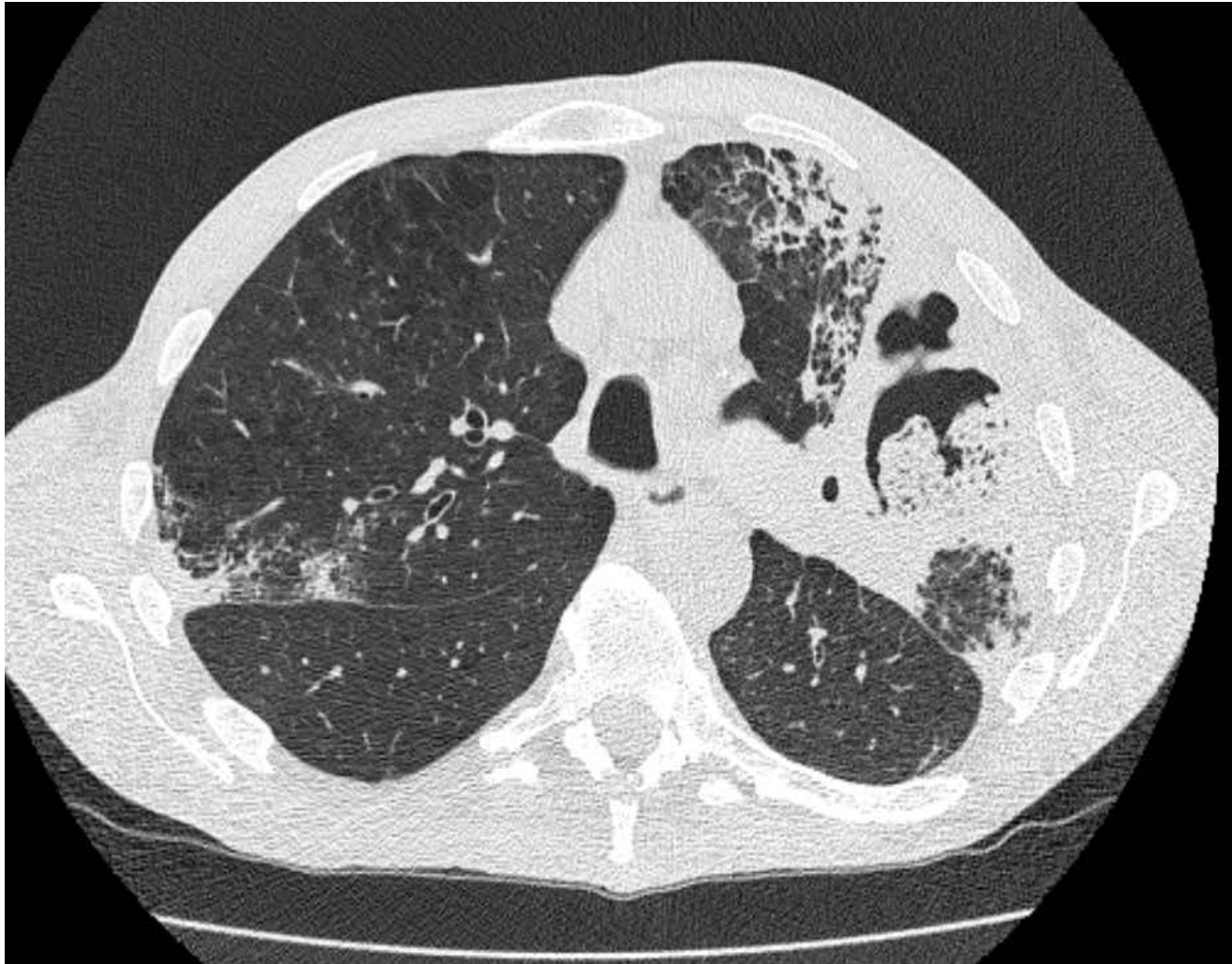
---



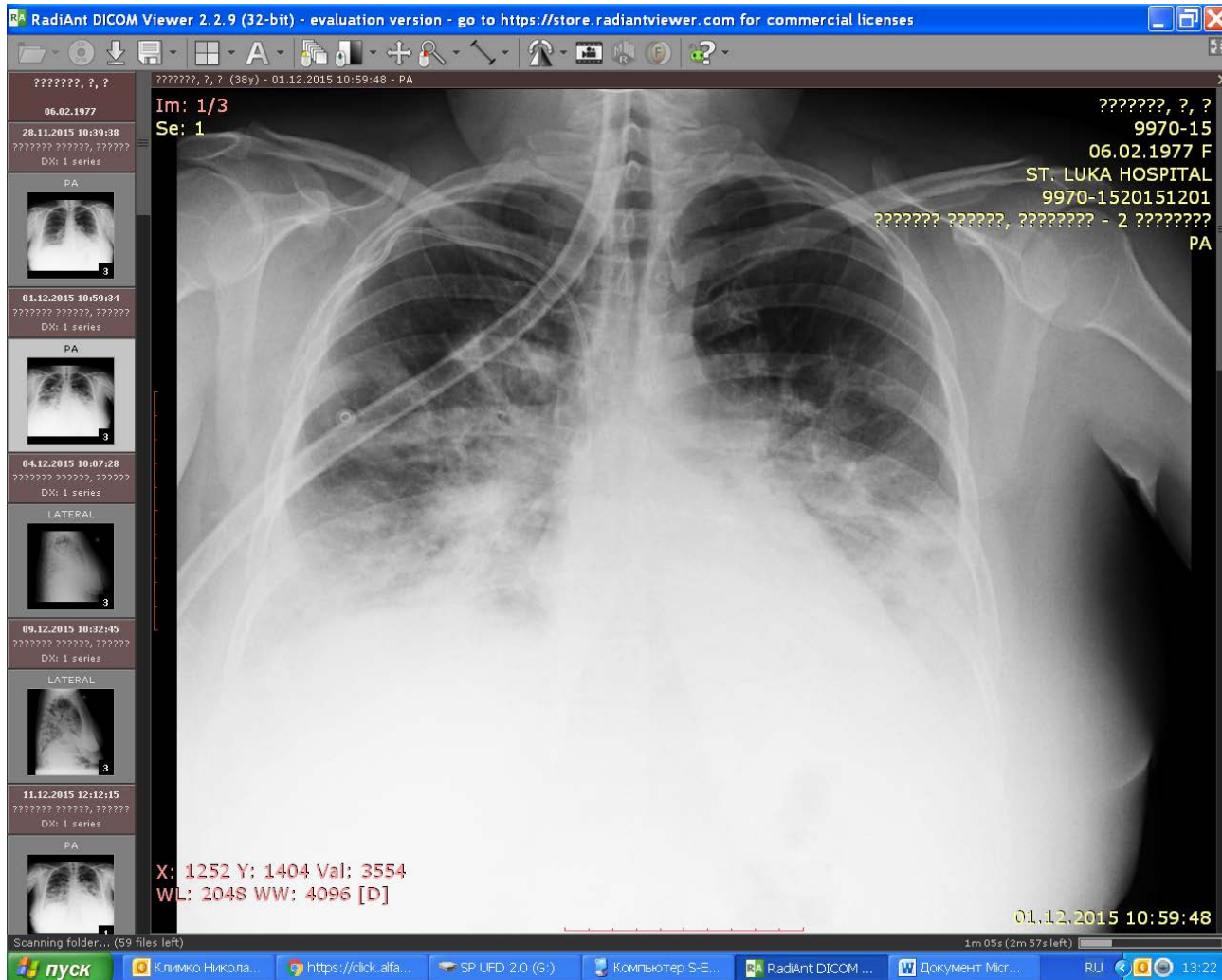
- ХОБЛ + системные ГКС
- респираторный дистресс-синдром
- хроническая печеночная недостаточность
- СПИД
- тяжелый грипп (А/Н1N1 и др.)
- высокая концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении системы вентиляции и пр.

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

---



# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска / тяжелый грипп



# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

## факторы риска / тяжелый грипп

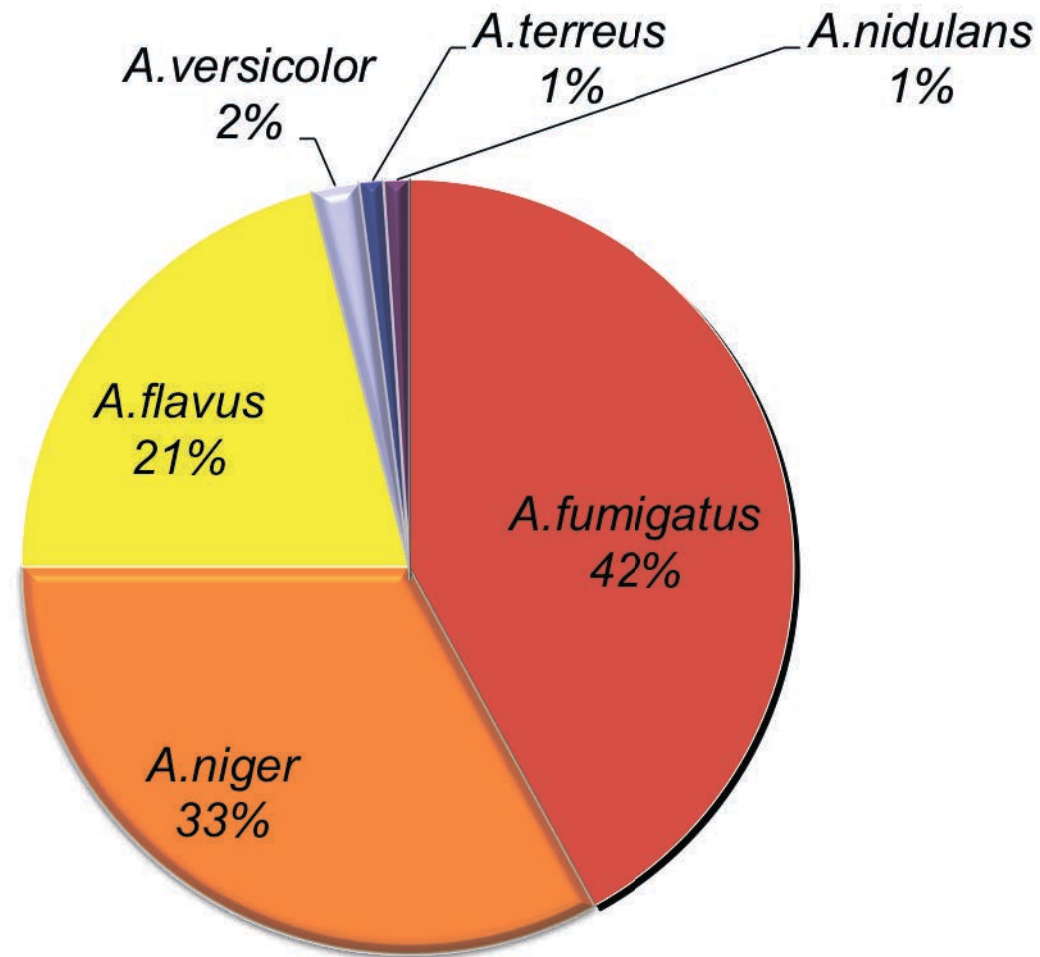
---

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

# Инвазивный аспергиллез

## 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

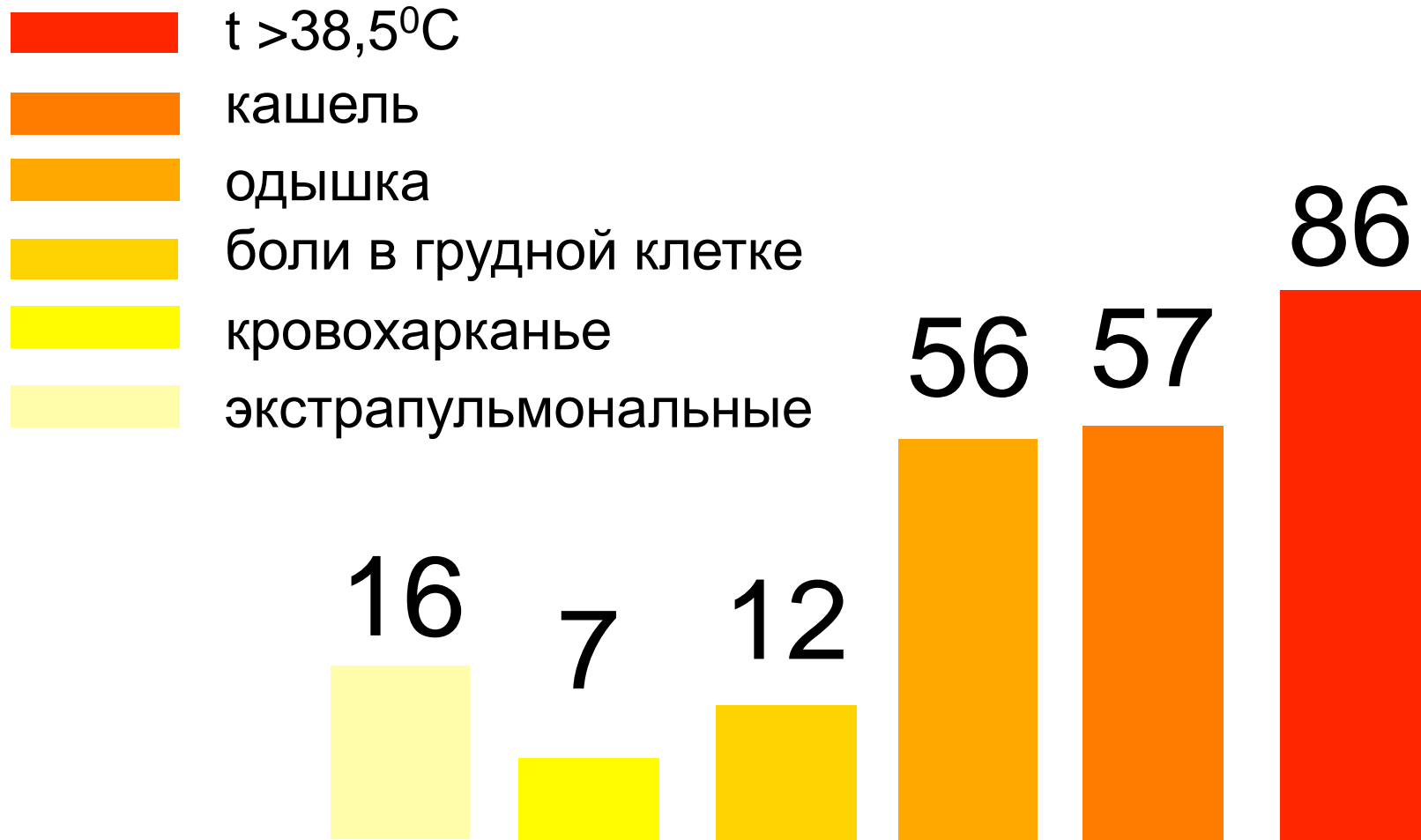
## локализация

---

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



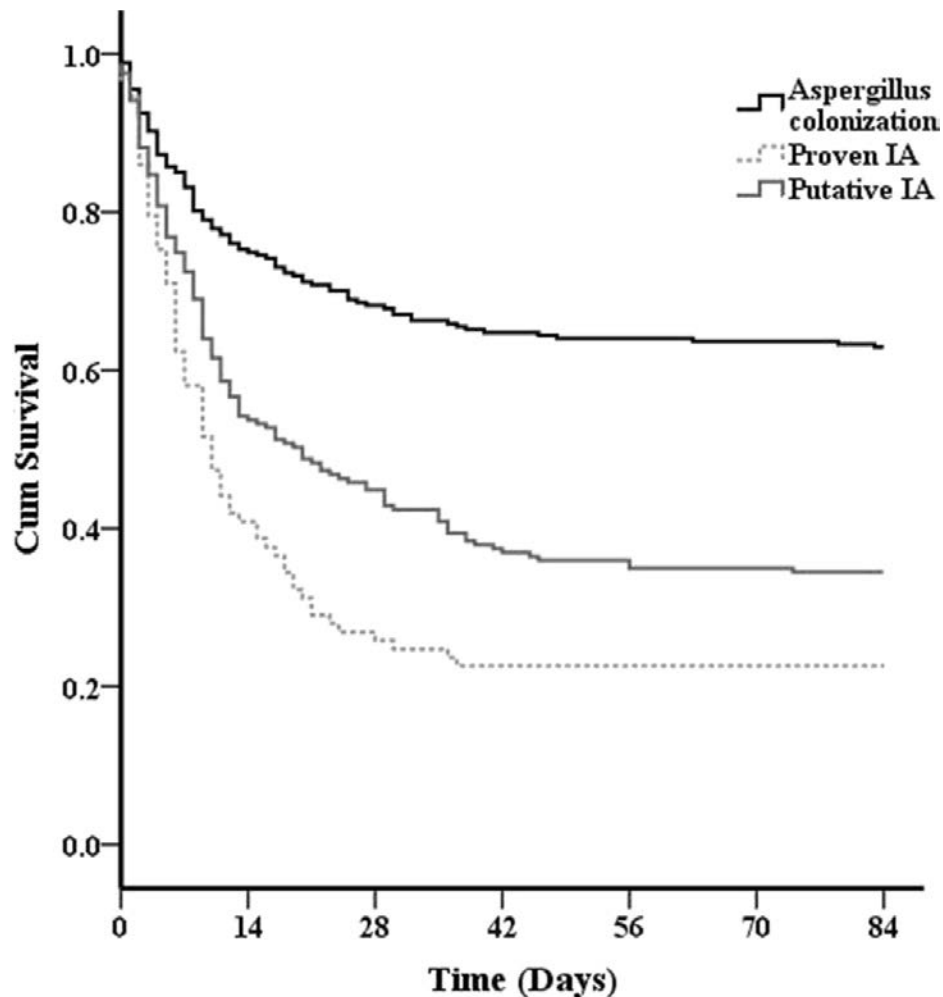
# Инвазивный аспергиллез клинические признаки (%)



# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ

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

---



# Инвазивный аспергиллез

## диагностический алгоритм



EFISG

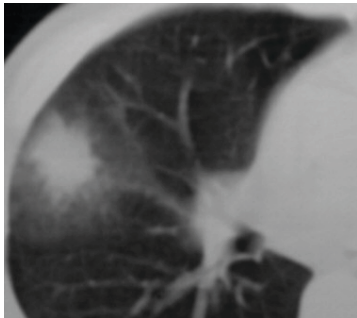
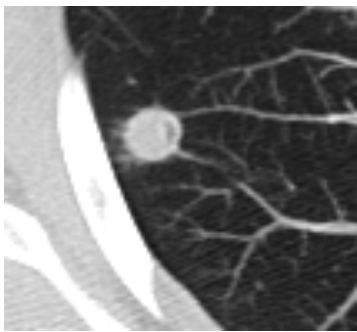

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

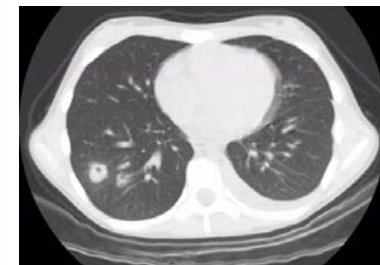
ESCMID FUNGAL INFECTION  
STUDY GROUP



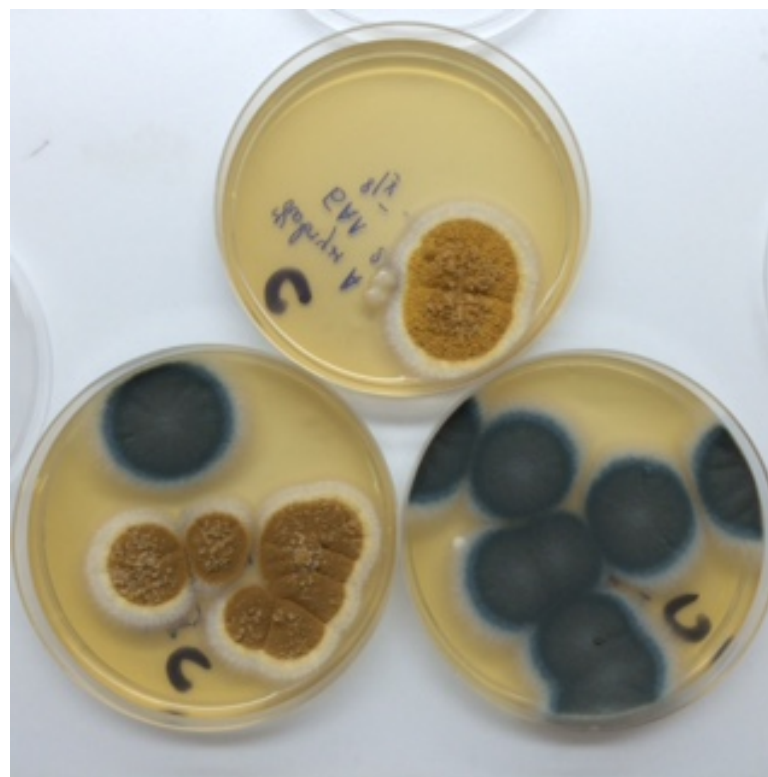
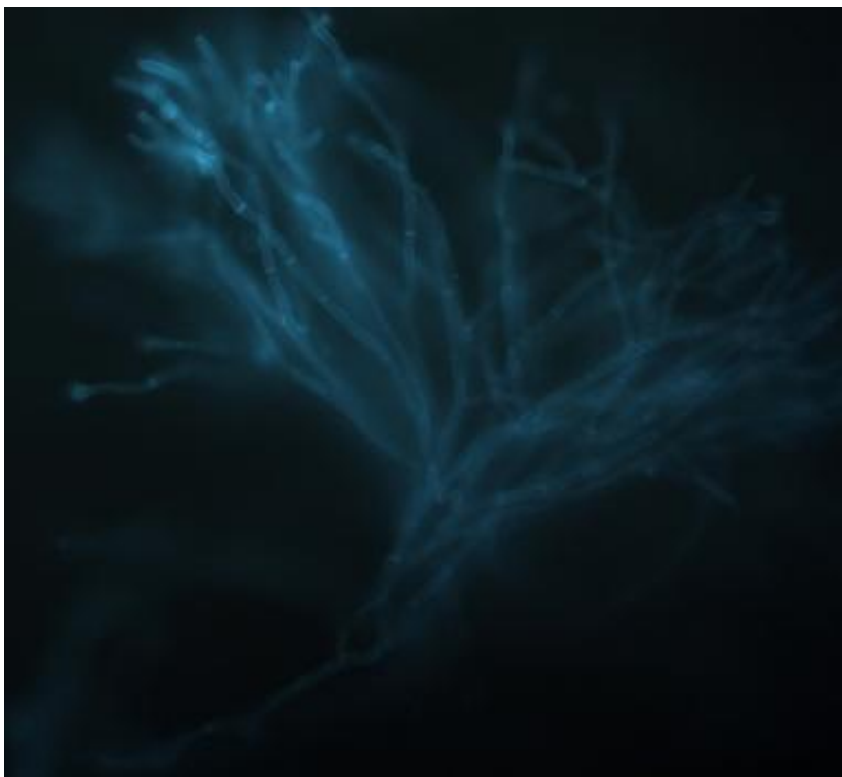
# Инвазивный аспергиллез

## 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

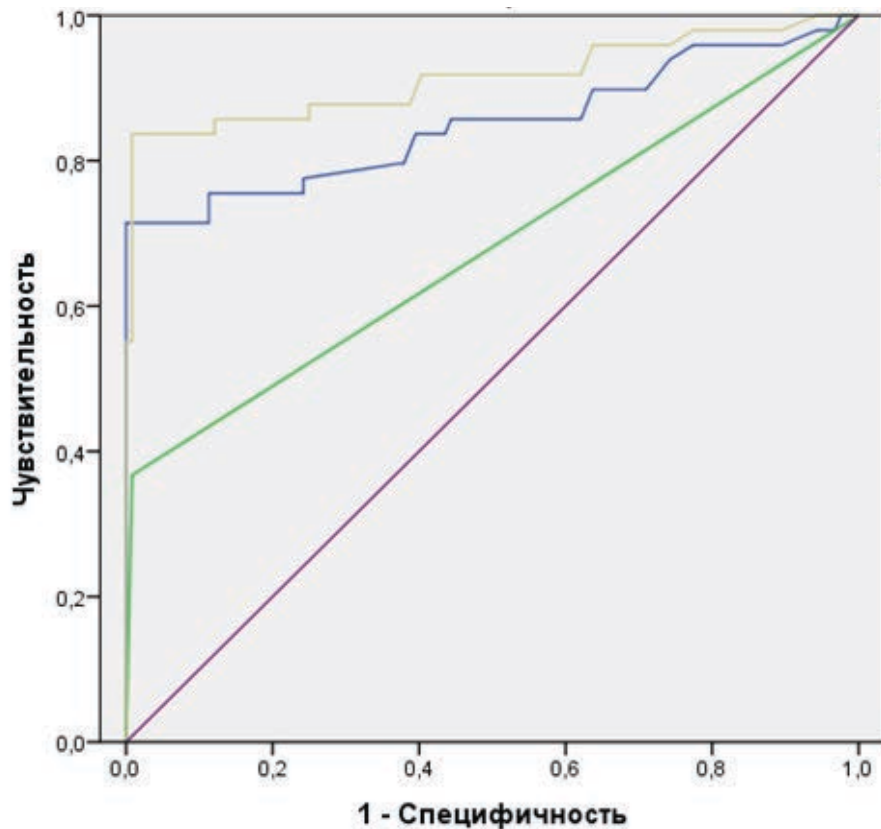


# Инвазивный аспергиллез микроскопия / посев на среду Сабуро



# Инвазивный аспергиллез

## БАЛ: микроскопия, посев vs тест на ГМ



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

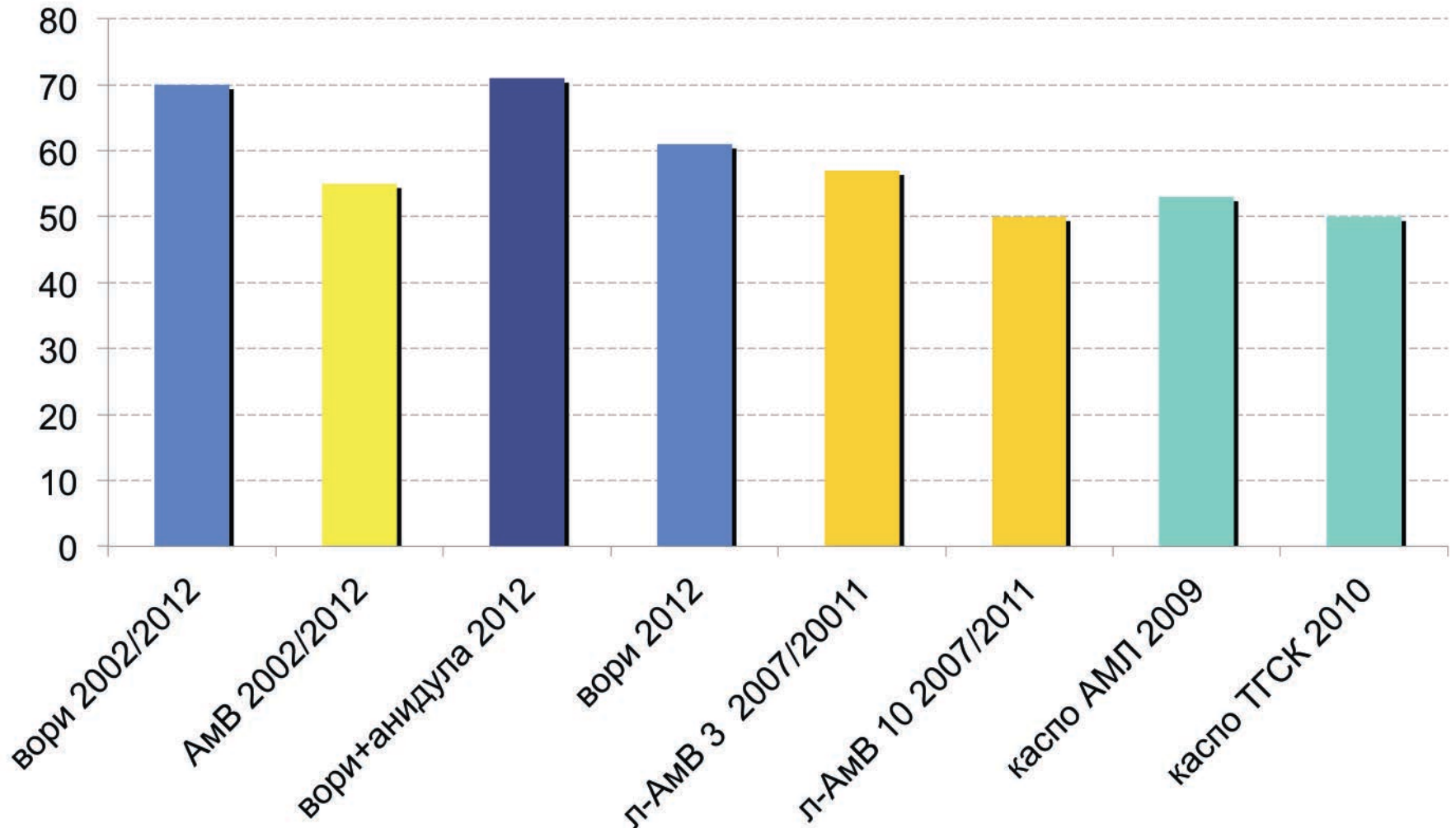
AUC – 0,914  
ДИ – 95%  
p<0,001



# Инвазивный аспергиллез

клинические исследования / выживаемость (%)

---





# Инвазивный аспергиллез в ОРИТ лечение



## *Препарат выбора*

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

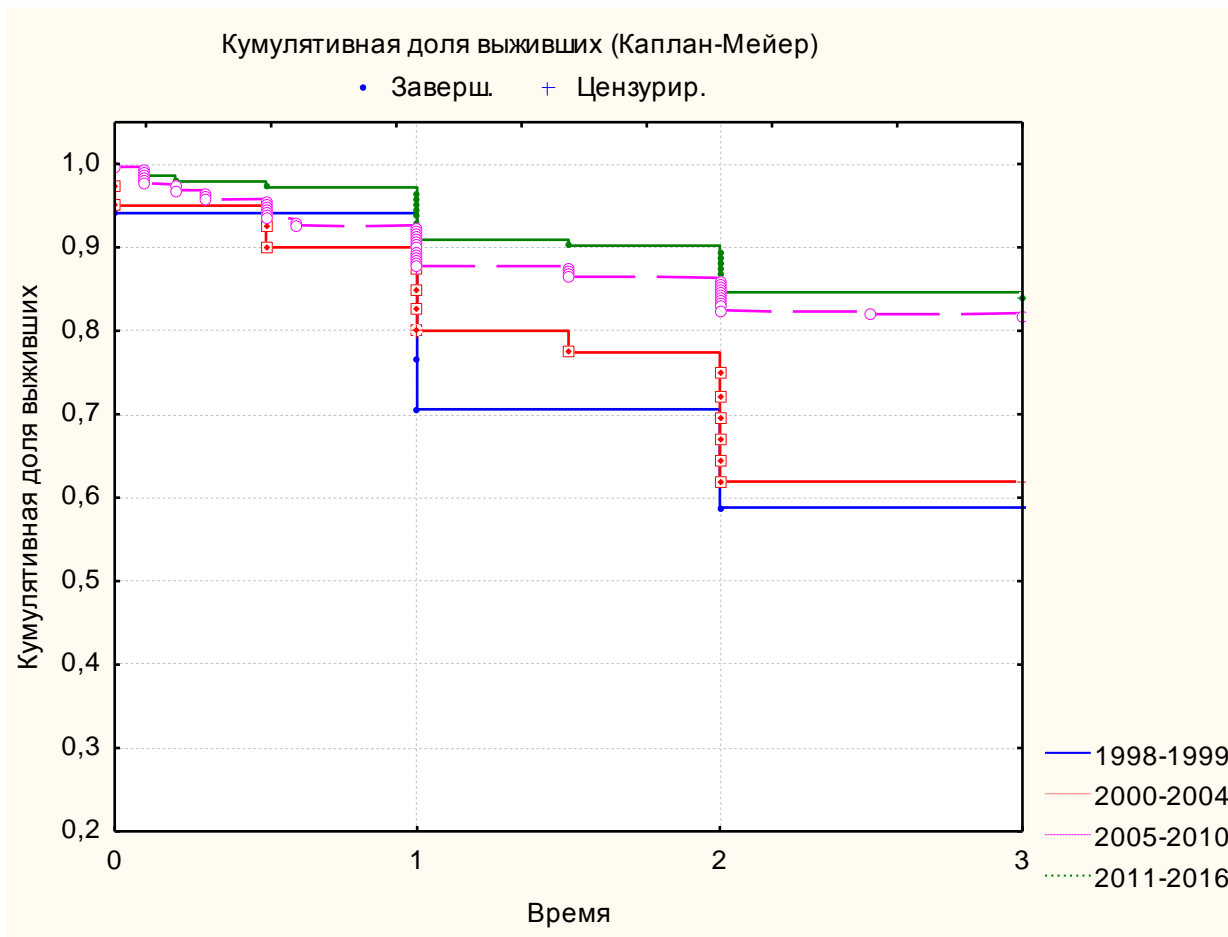
## *Альтернативные препараты*

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



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

**Аспергиллез 2018: метод Европейской Конфедерации по Медицинской Микологии (ECMM) для оценки качества лечения инвазивного аспергиллеза легких**

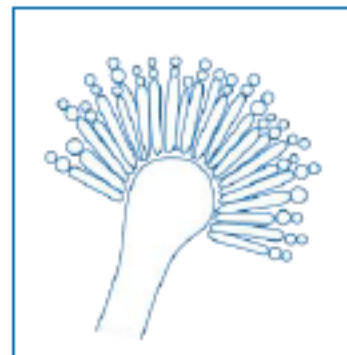
Cornely OA<sup>1,2</sup>, Köhler P<sup>1,2</sup>, Mellinghoff SC<sup>1,2</sup>, Klimko N<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department I for Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), University of Cologne, Germany

<sup>2</sup> CECAD Cluster of Excellence, University of Cologne, Germany

<sup>3</sup> North Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

DOI: 10.4126/FRL01-006409505



**Резюме**

Аспергиллез 2018 – метод, позволяющий провести количественную оценку качества лечения инвазивного аспергиллеза легких.

Аспергиллез 2018 представляет основные положения современных клинических рекомендаций и позволяет оптимизировать применение противогрибковых лекарственных средств.

	Максимальная оценка	Посев +	Рефрактерное заболевание	Посев + и рефрактерное заболевание
Диагноз	10	12	13	15
Лечение			5	
Контроль			7	
Всего	22	24	25	27

**Литература**

1. Patterson et al. *Clin Infect Dis* 2016; 2. Liss et al. *Mycoses* 2015; 3. Vehreschild et al. *Eur Radiol* 2017; 4. Ullmann et al. *Clin Microbiol Infect* 2018.

[www.ecmm.info](http://www.ecmm.info)

# Аспергиллез 2018

Диагноз	Нейтропения >10 сут или алло-ТГСК → антиплесневая профилактика <u>или</u> скрининг ГМ	3	
	72-96 ч персистирующей лихорадки → КТ легких	3	
	<u>Инфильтрат на КТ легких → БАЛ</u>		
	- Тест на галактоманнан (ГМ)	1	
	- Микроскопия с окраской (калькофлюор белый, увитекс 2В или бланкофор)	1	
	- Посев	1	
	- ПЦР (панфунгальная, <i>Aspergillus</i> , Mucorales)	1	
	<u><i>Aspergillus</i> при посеве</u>		
	- Определение вида	1	
	- Определение чувствительности <i>in vitro</i>	1	
Лечение	<u>Рефрактерное течение → биопсия, гистология</u>		
	- Окраска серебром	1	
	- PAS	1	
	- Выявлены гифы → молекулярная диагностика	1	
	<u>Стартовая терапия:</u>		
	- Изавуконазол или вориконазол или (после антиплесневой профилактики) липосомальный амфотерицин В или каспофунгин	5	
	- Вориконазол без мониторинга концентрации в плазме (1-5.5 мг/л)	-1	
	Контроль	- КТ легких – 7-е сутки	2
		- КТ легких – 14-е сутки	3
		- КТ легких – 21-е или 28-е сутки	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](mailto:n_klimko@mail.ru)