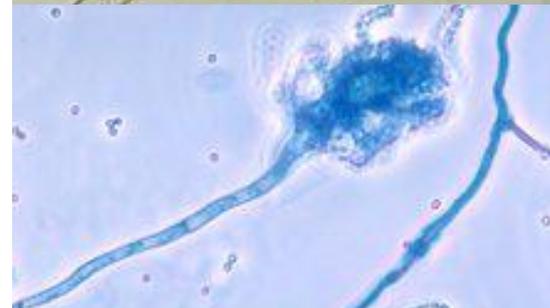
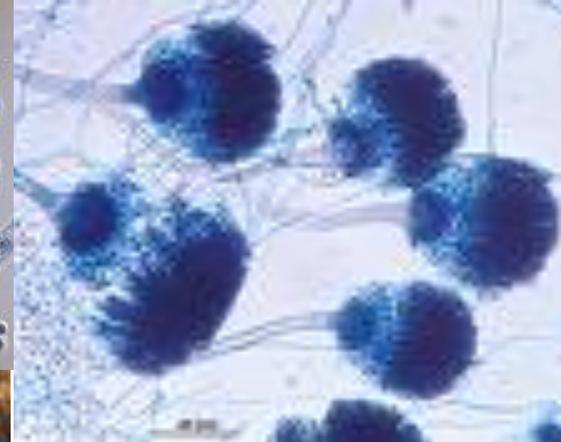
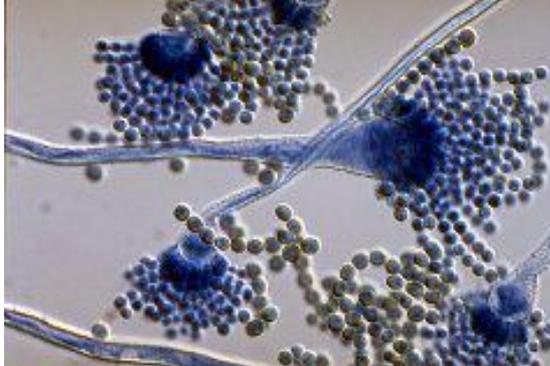


Н.Н.Климко

Кафедра клинической микологии
Северо-западный
государственный медицинский
университет им.И.И.Мечникова

Новые российские рекомендации по лечению микозов

IV Южно-российская
конференция МАКМАХ по
антимикробной терапии
13 октября 2016 г.
Волгоград

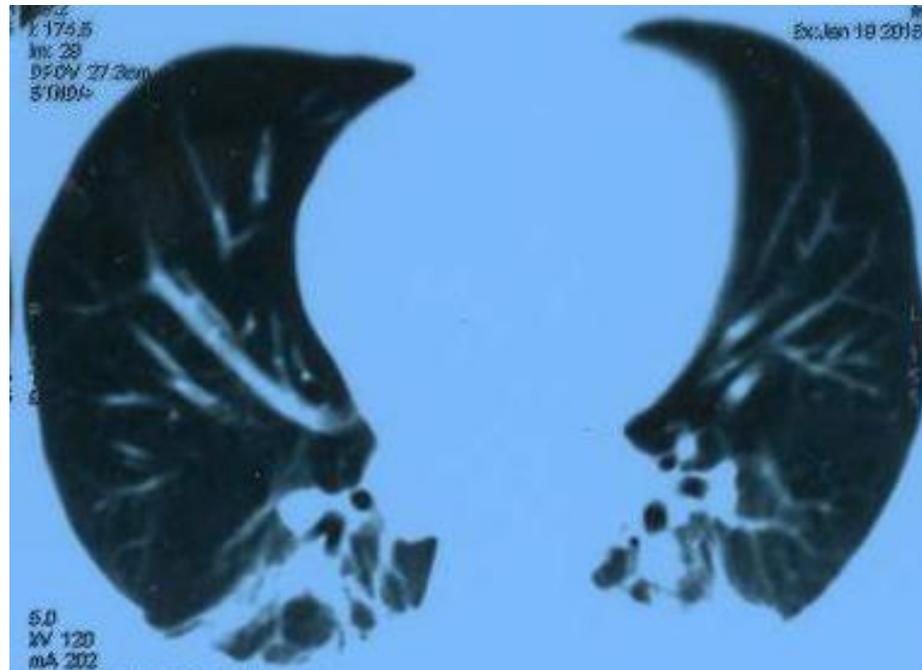


16 – 19 января 2015

- больной П., 29 л.
- 16 января – повышение t тела
- 18-19 января находился в межрайонной больнице
- «лихорадка неясного генеза», «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», «лептоспироз»?
- эр $4.68 \cdot 10^{12}/л$, гем 147 г/л, тр $69 \cdot 10^9/л$; лейкоц $2,9 \cdot 10^9/л$: нейтрофилы 84%, лимфоциты 6%, моноциты 9%
- острая почечная недостаточность (КФК 4490, миоглобин 4047, миоглобин в моче 45,2 нг/мл)
- перевод в ОРИТ другого стационара

19 – 20 января 2015

- тяжелое состояние
- жалобы на онемение и боли в нижних конечностях
- ВИЧ1/ВИЧ 2 –
- КТ – инфильтрация, деструкция в задне-базальных отделах обоих легких



19 – 20 января 2015

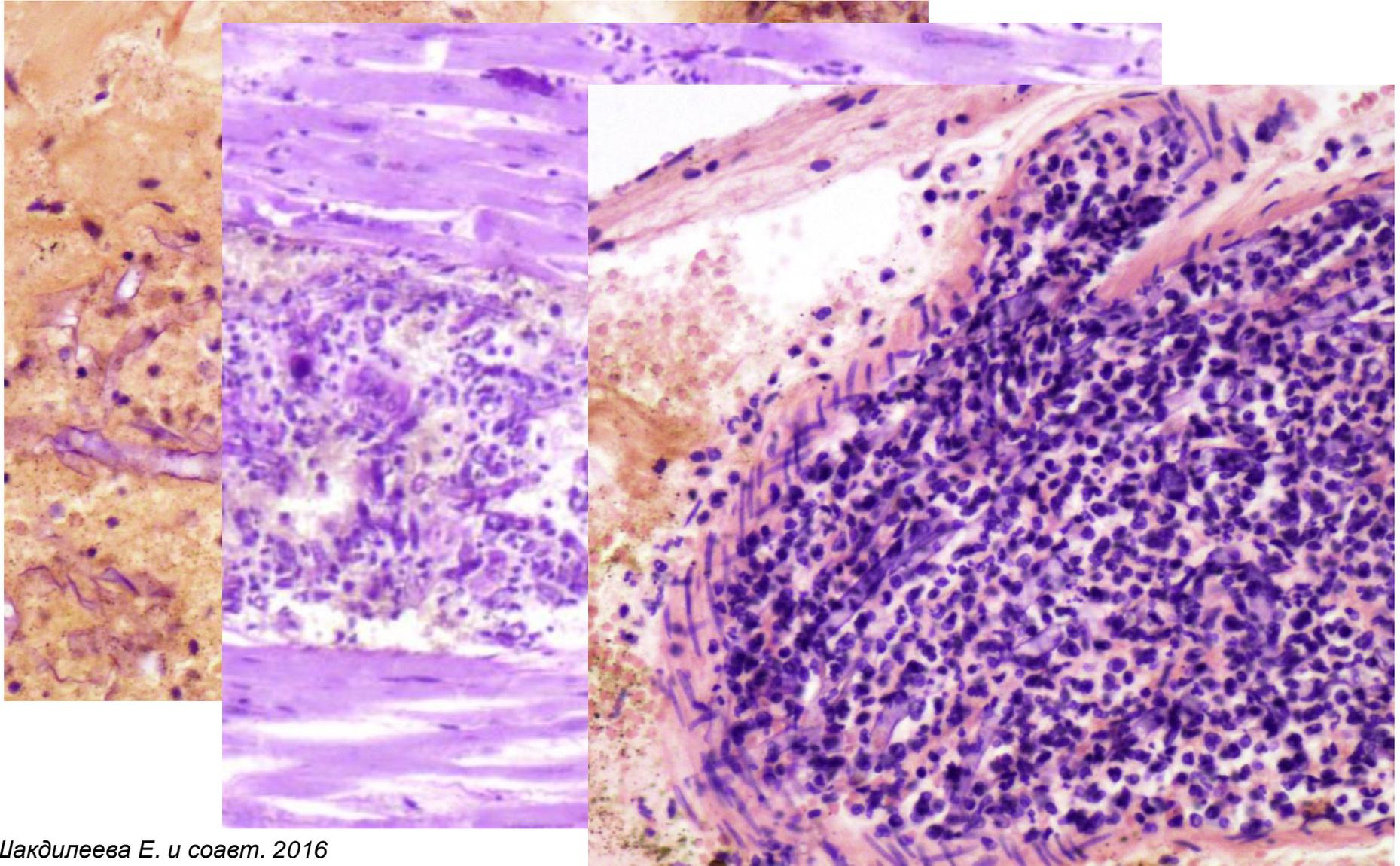
- тяжелое состояние
- жалобы на онемение и боли в нижних конечностях
- ВИЧ1/ВИЧ 2 –
- КТ – инфильтрация, деструкция в задне-базальных отделах обоих легких

- гемодиализ, антибактериальная терапия
- ухудшение состояние
- ИВЛ
- гиперемия, эпидермальные пузыри, напряжение мягких тканей конечностей

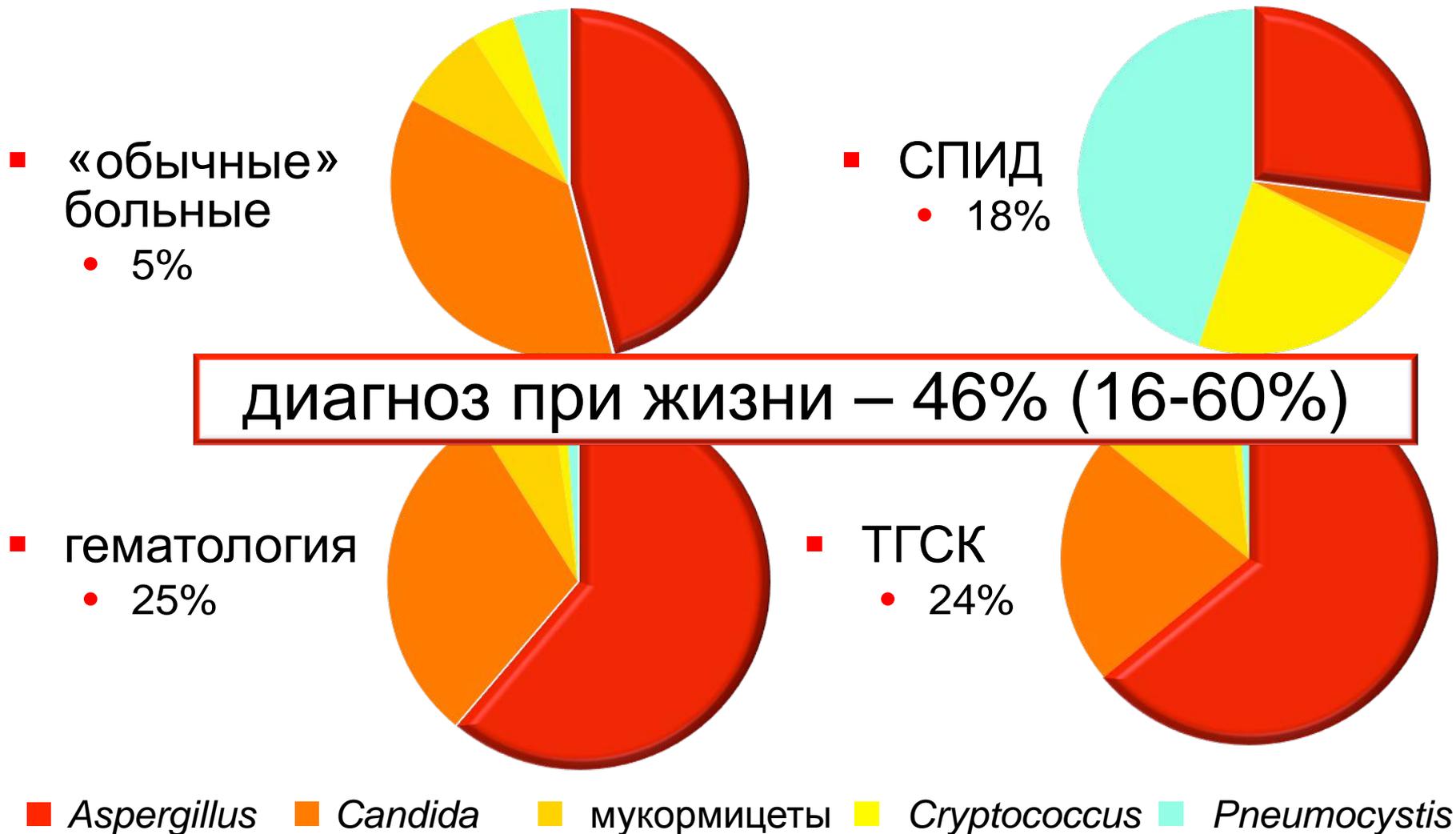
21 – 25 января 2015

- 21 и 23.01 – фасциотомия обеих бедер и голени, правого предплечья
- отек мягких тканей, некроз подкожной клетчатки, участков поверхностной и глубокой фасций бедер, правой голени, правого предплечья
- 21 и 23.01 – бронхоскопия
- эр $2.31 \cdot 10^{12}/л$, гем 70 г/л, тр $28 \cdot 10^9/л$; л $5,10 \cdot 10^9/л$: п/я 9%, с/я 84%, миелоциты 2%, лимфоциты 4%, моноциты 1%
- эскалация антибактериальной терапии
- дальнейшее ухудшение состояния, нарастание интоксикации
- летальный исход

26 январа 2015 г.



Инвазивные микозы / распространенность 2008-13 гг., 193 095 аутопсий / 9 187 микозов





Микозы – глобальная летальность

МИКОЗЫ	ТВ (2014)	малярия (2015)
>1 660 000	1 500 000	438 000

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

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКИЙ СЕПСИС ФОРУМ» (РСФ)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Издание второе, дополненное и переработанное

**Москва
2015**

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

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации

2-е издание, переработанное и дополненное

*Под редакцией
академика РАН Б.Р. Гельфанда*

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



Медицинское информационное агентство
Москва
2016

Инвазивный кандидоз



Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге

частота возникновения

- многопрофильный стационар – 44 423 б-х
- инвазивный кандидоз – 13

▪ частота – 0,3 / 1000

- ОРИТ – 4 159 больных
- инвазивный кандидоз – 11

▪ частота – 2,6 / 1000

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

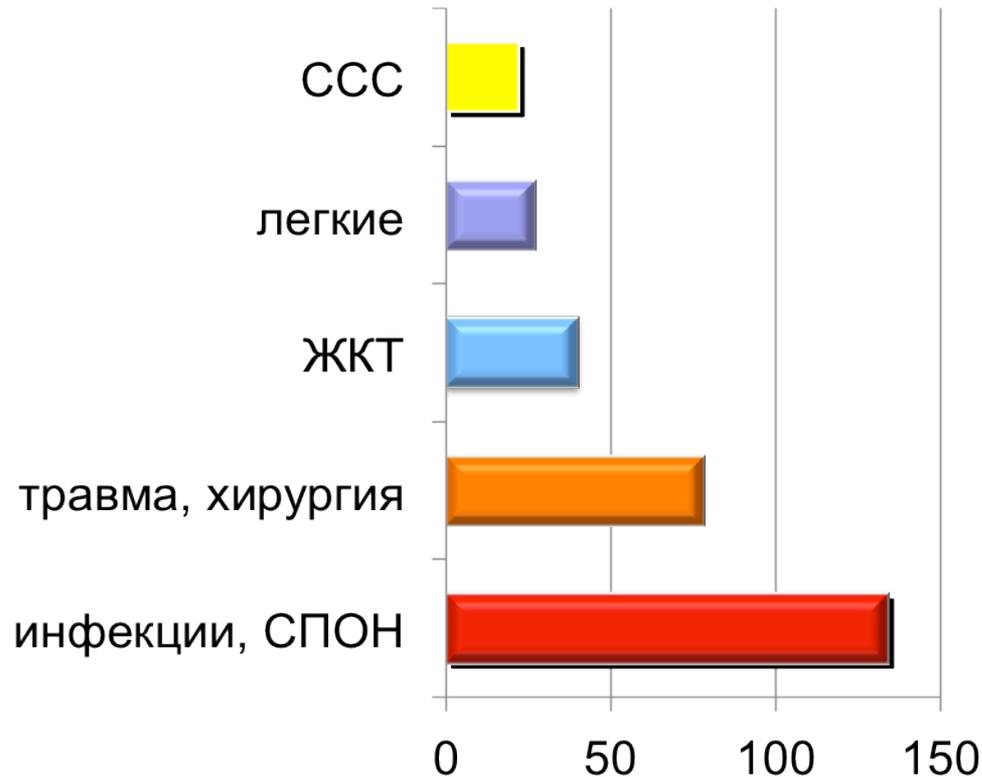
- взрослые пациенты (> 18 лет)
- > 48 часов в ОРИТ
- клинические проявления инфекции

- 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

Антифунгальная профилактика в ОРИТ рекомендации



Показания к проведению профилактики

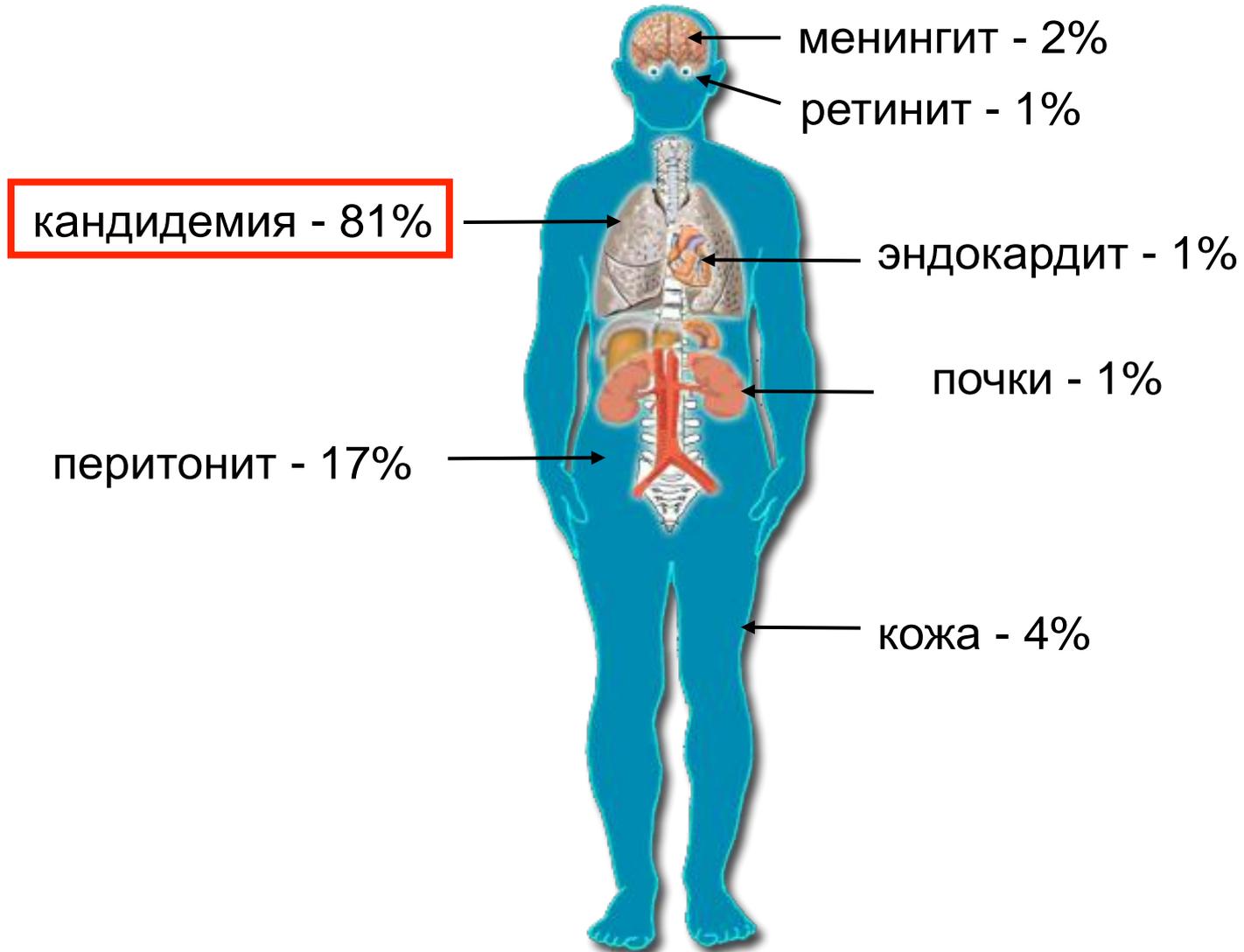
- пребывание в ОРИТ > 3 дней, наличие 3 факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия > 3 дней) в сочетании с ≥ 1 фактором риска: абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, системные ГКС или иммуносупрессоры до ОРИТ.

Препараты выбора

- флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут (**С I**)
- каспофунгин в/в 70/50 мг/сут (**С II**)

КРИТ

поражение органов



КРИТ

клинические проявления

- повышение температуры – 82%
- СПОН – 48%
- озноб – 37%
- ДВС – 13%

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 ЛС.
- 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.

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

Альтернативный препарат:

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

КРИТ

диагностика

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

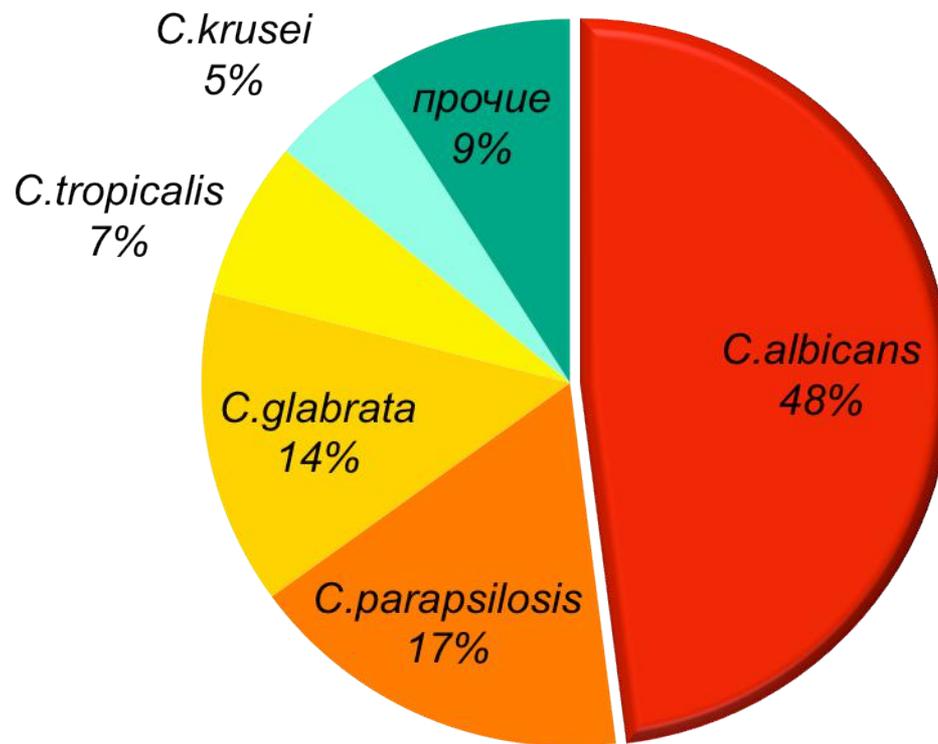
КРИТ

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%

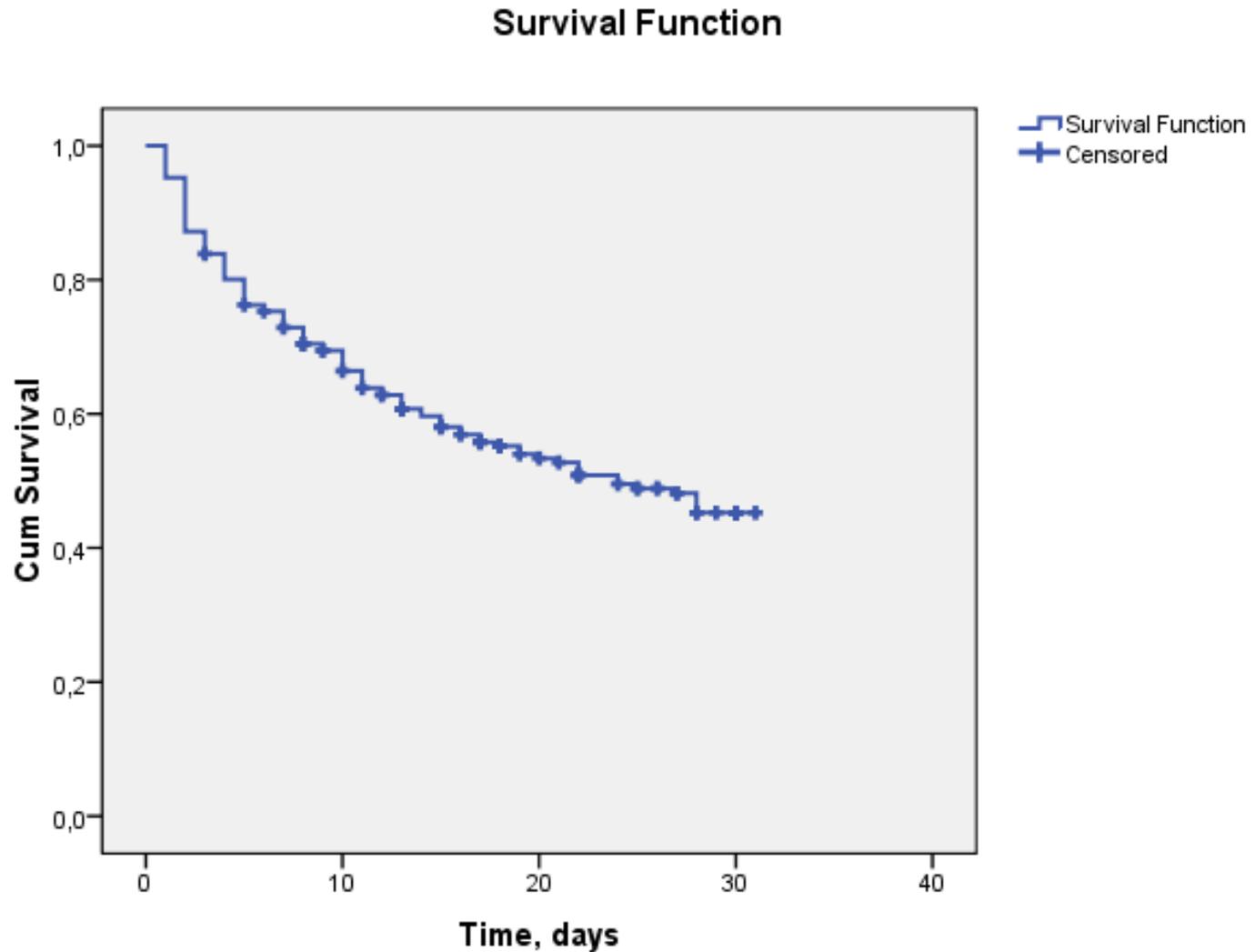
КРИТ

АНТИМИКОТИКИ

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

КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 ДНЕЙ)



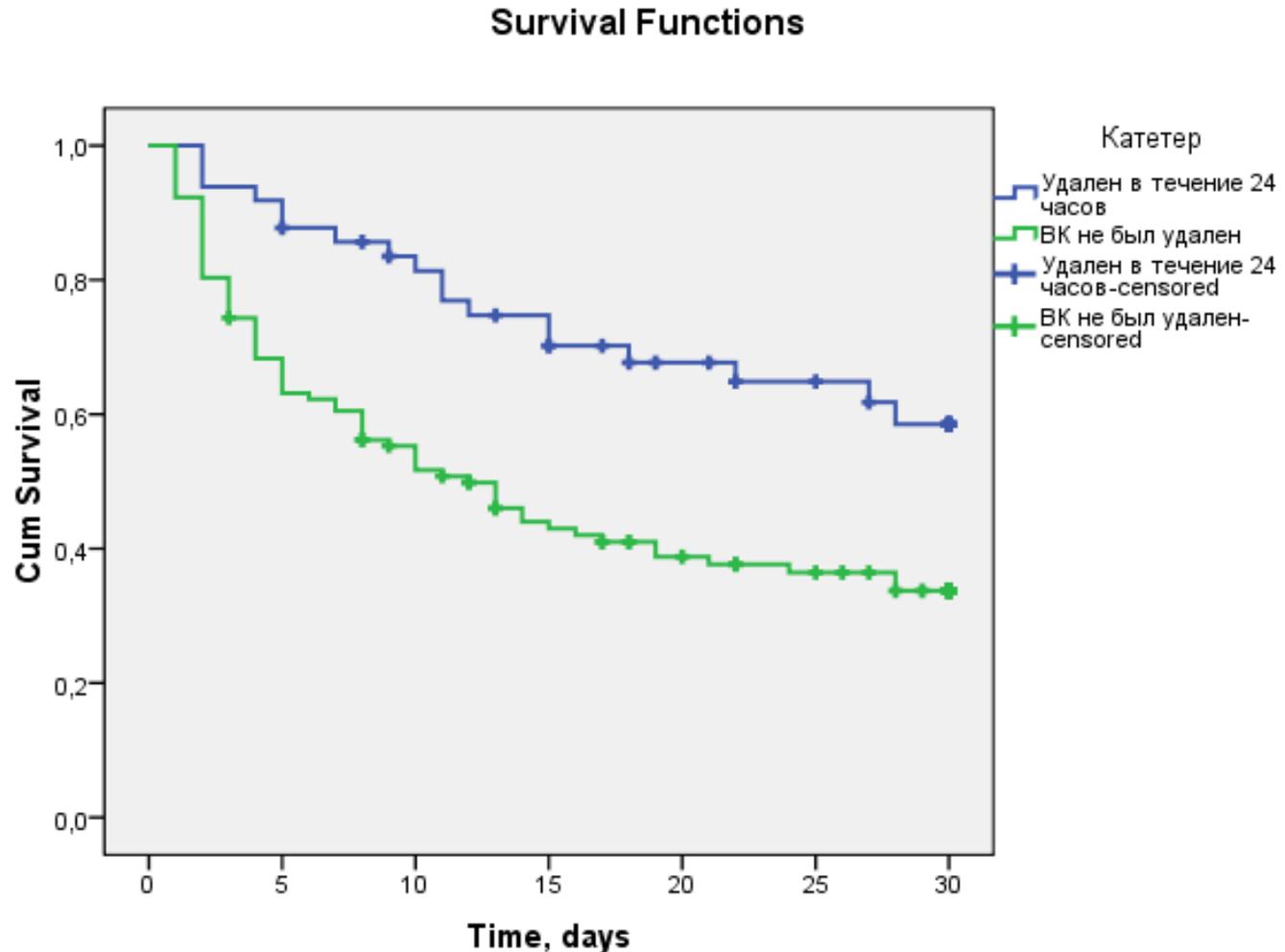
КРИТ

факторы, влияющие на выживаемость

- начало противогрибковой терапии в течение 24 ч ($p < 0,001$)
- удаление/замена в/в катетера в течение 24 ч ($p = 0,046$)
- APACHE II ($p = 0,015$)

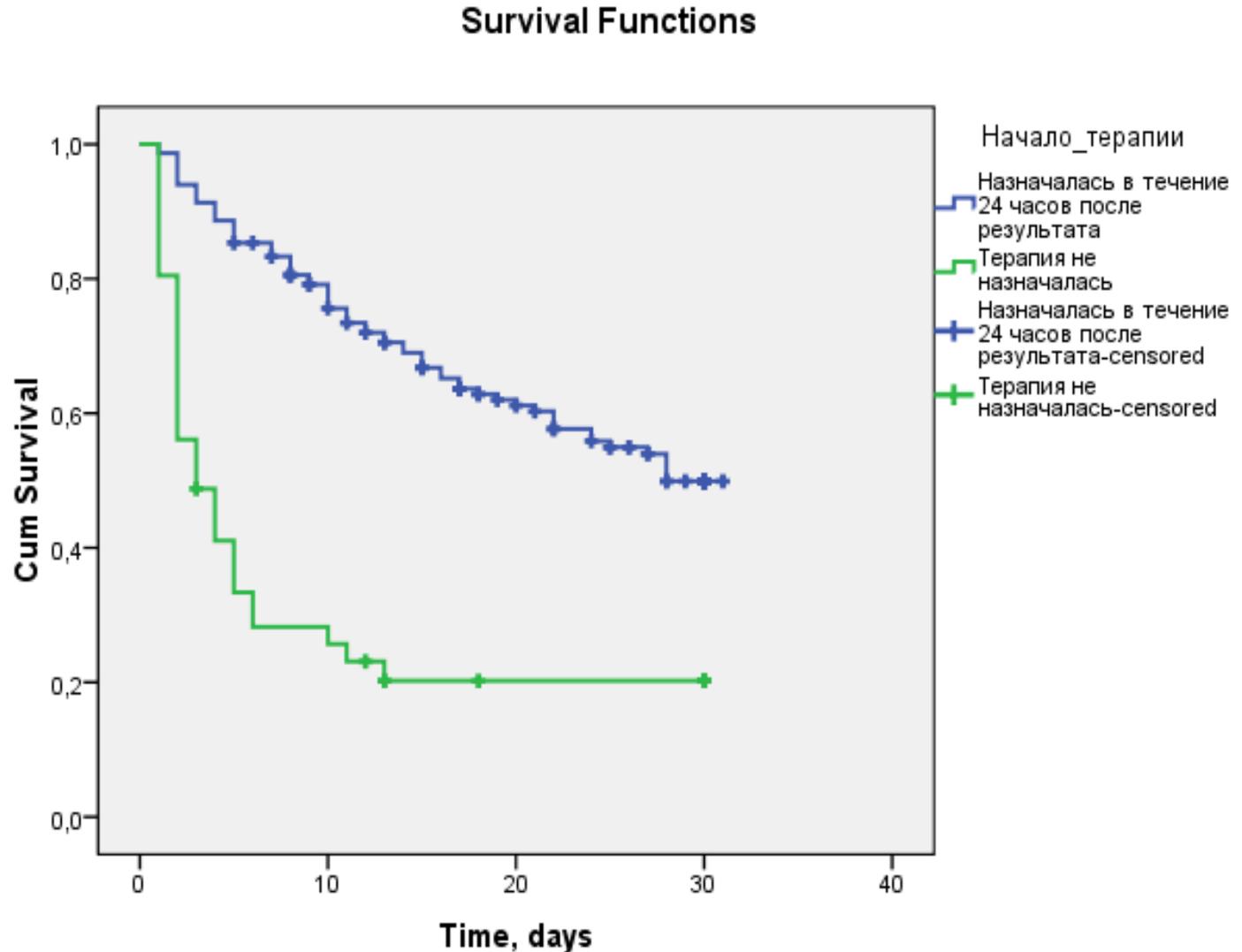
КРИТ

влияние удаления в/в катетера на выживаемость больных



КРИТ

влияние ранней терапии на выживаемость больных



Лечение кандидемии удаление/замена в/в катетера

- в течение первых 24 часов с момента выявления кандидемии необходимо удалить или заменить (не по проводнику) все внутрисосудистые катетеры **A II**
- если это сделать невозможно, следует использовать активные против *Candida* в составе биопленки эхинокандины, а не азольные ЛС **B II**

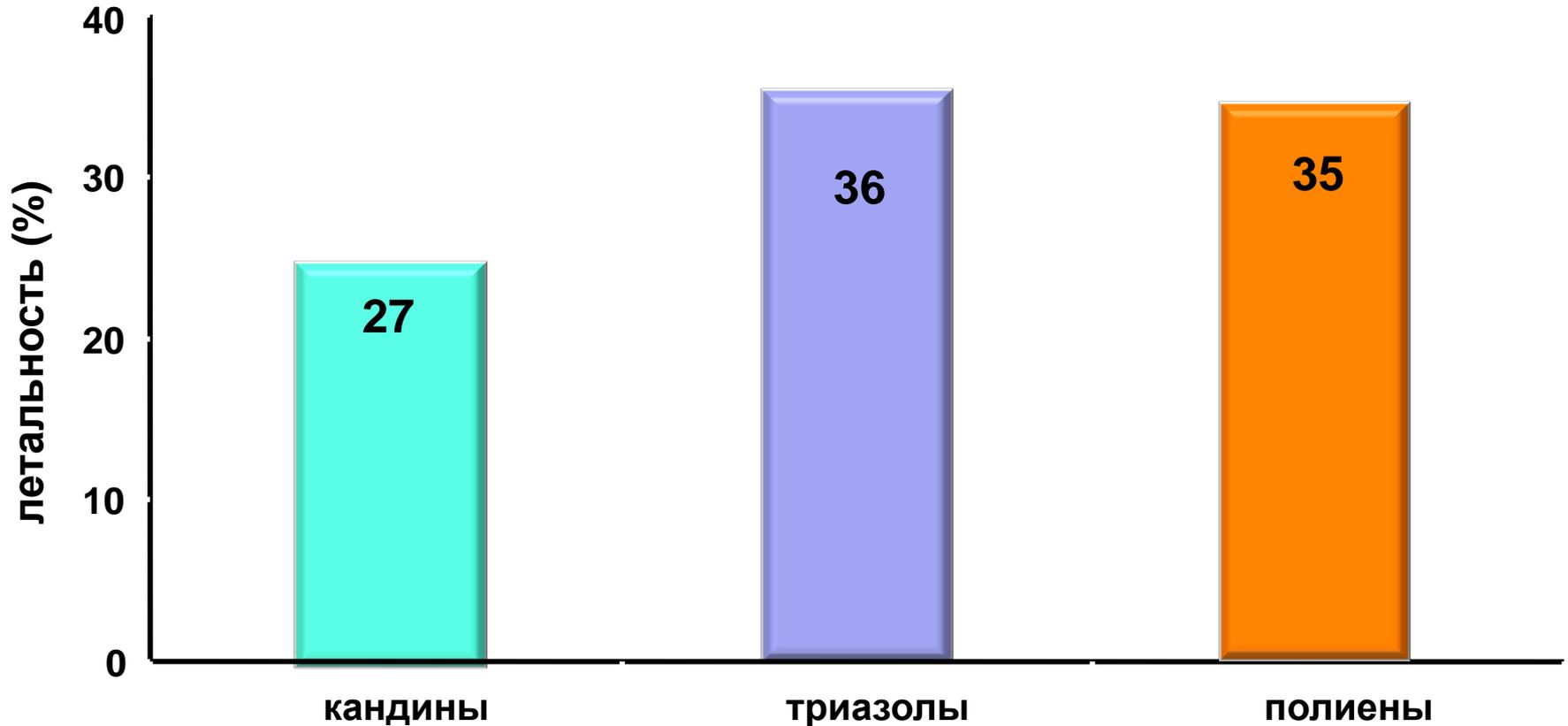
Лечение инвазивного кандидоза рекомендации



- антифунгальная терапия должна быть начата незамедлительно, не позднее 24 ч после выявления *Candida* spp. в крови и других стерильных в норме субстратах **A II**

Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

- мета-анализ 7 клинических исследований, 1915 больных



Эхинокандины

показания к применению

анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин
<ul style="list-style-type: none">лечение инвазивного кандидоза, включая кандидемиюлечение кандидоза пищевода	<ul style="list-style-type: none">лечение инвазивного кандидоза у взрослых и детейлечение кандидоза пищеводалечение инвазивного аспергиллеза, при рефрактерности или непереносимости амфотерицина В, липидных амфотерицинов В или итраконазола**эмпирическая терапия при фебрильной нейтропении	<ul style="list-style-type: none">лечение инвазивного кандидоза у взрослых и детейлечение кандидоза пищевода у взрослыхпрофилактика инвазивного кандидоза у взрослых и детей при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток или предполагаемой нейтропении более 10 суток

Эхинокандины

клиническое применение

	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин
взрослые	100 мг/сут (в 1-й день 200 мг)	50 мг/сут (в 1-й день 70 мг)	100 мг/сут
дети	(2-17 лет: 1,5 мг/кг/ сут)?	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 рекомендации

***Candida* spp.**
при посеве крови

< 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 рекомендации

стартовая терапия
эхинокандин **A I**

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

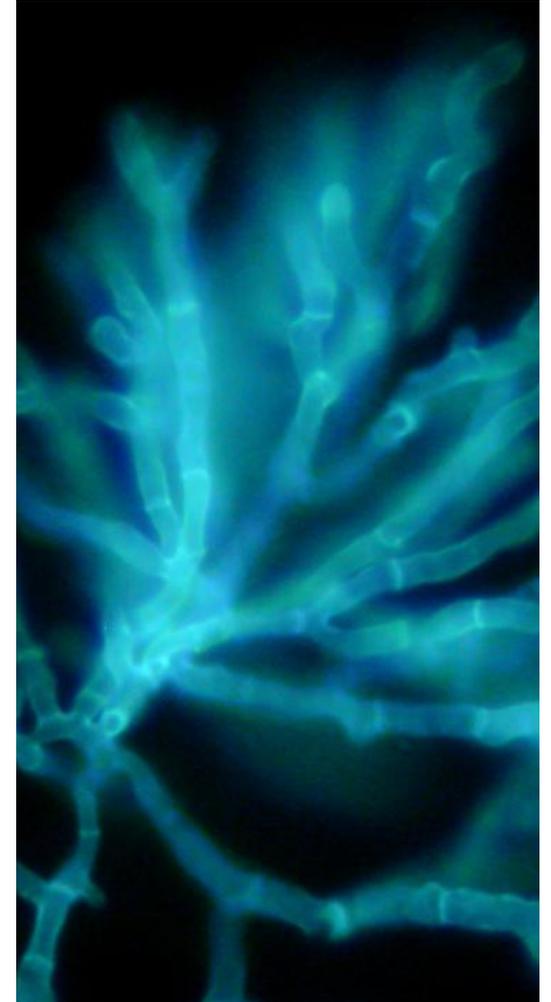
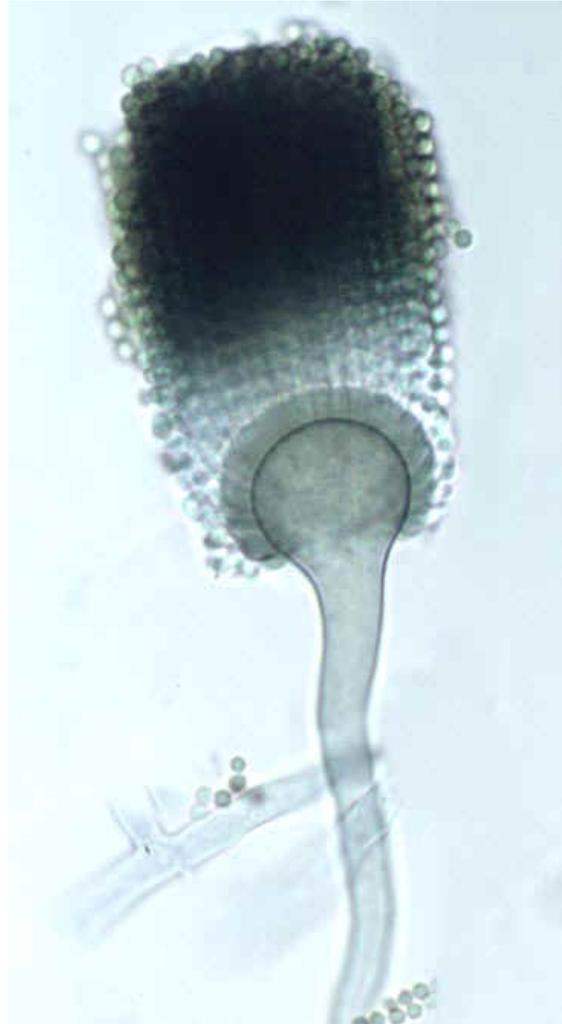
4-7 дней
стабильный больной
чувствит. возбудитель
возможен п/о прием

де-эскалация
флуконазол п/о
вориконазол п/о

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

рефрактерность
эхинокандин
очаг/био пленка?
иммуносупрессия?

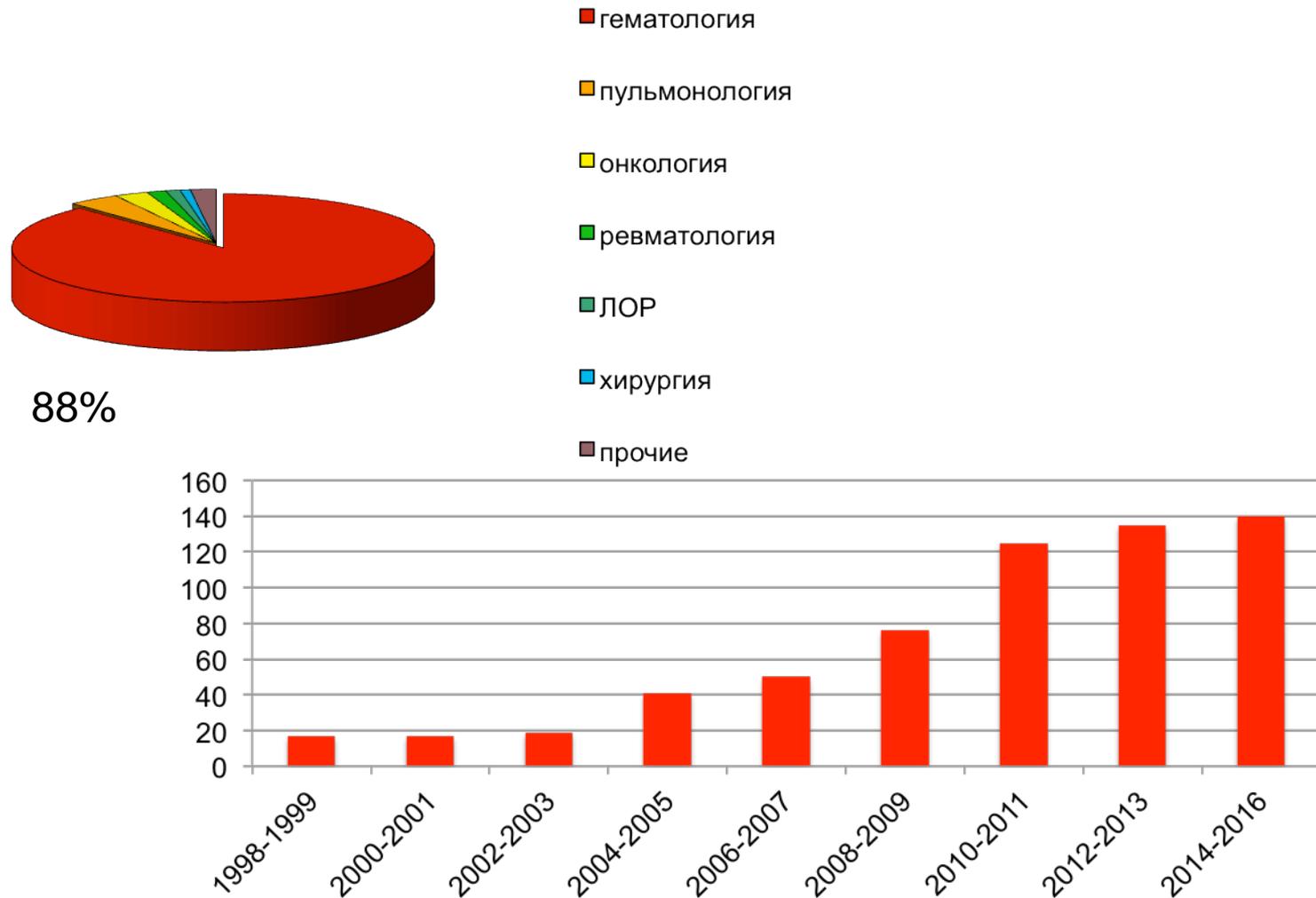
Aspergillus spp.



Инвазивный аспергиллез



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге 1999-2016 г., n=620



Иммуноскопрометированный больной

критерии *EORTC* 2008

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

16 – 19 января 2015 г.

- больной П., 29 л.
- 16 января – повышение t тела
- 18-19 января находился в межрайонной больнице
- «лихорадка неясного генеза», «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», «лептоспироз»?
- эр $4.68 \cdot 10^{12}/л$, гем 147 г/л, тр $69 \cdot 10^9/л$; лейкоц 2,9*10⁹/л: нейтрофилы 84%, **лимфоциты 6% ($0,17 \cdot 10^9/л$)**, моноциты 9%
- острая почечная недостаточность (КФК 4490, миоглобин 4047, миоглобин в моче 45,2 нг/мл)
- перевод в ОРИТ другого стационара

Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска

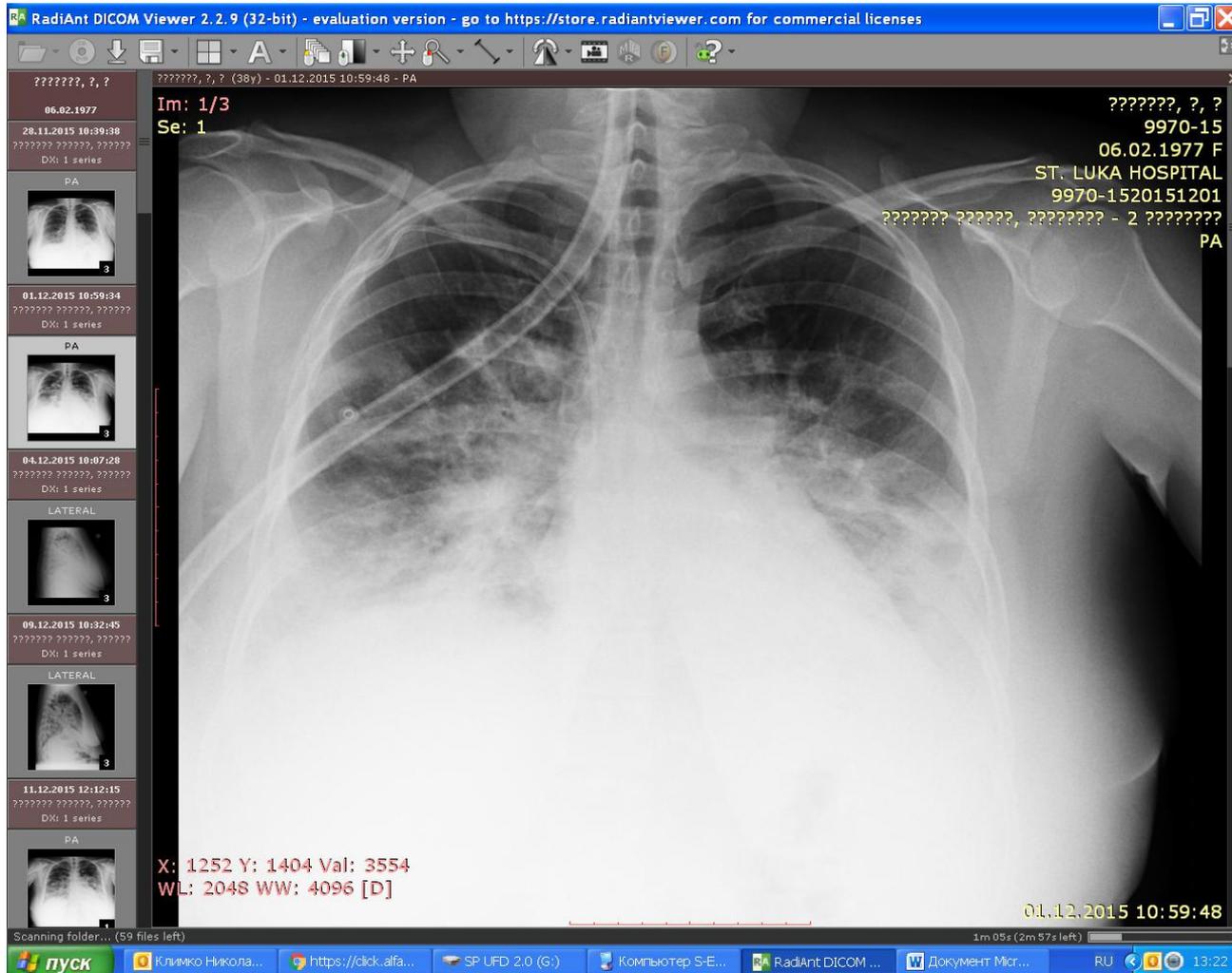


- ХОБЛ + системные ГКС
- респираторный дистресс-синдром
- хроническая печеночная недостаточность
- СПИД
- тяжелая инфекция H1N1
- высокая концентрация спор *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, поражении системы вентиляции и пр.

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге факторы риска / анти-ФНО-а

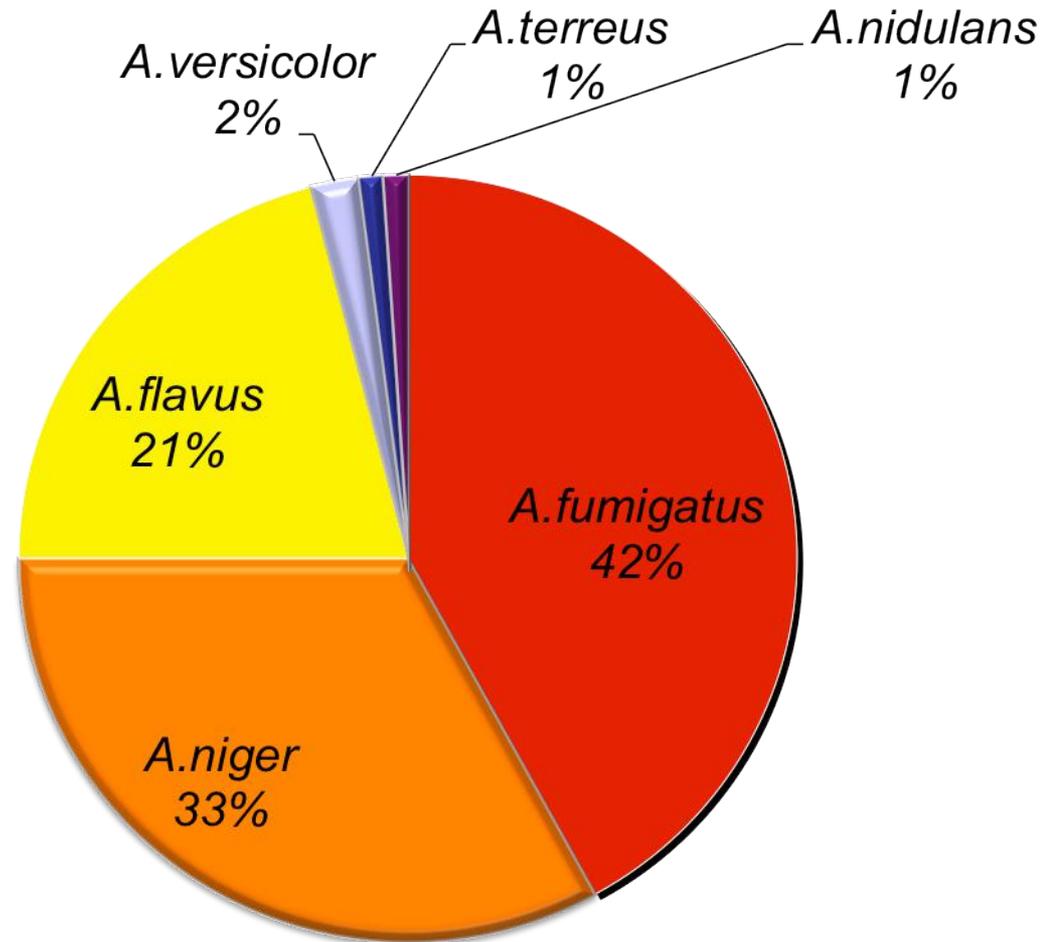


Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге факторы риска / грипп H1N1



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

ЭТИОЛОГИЯ



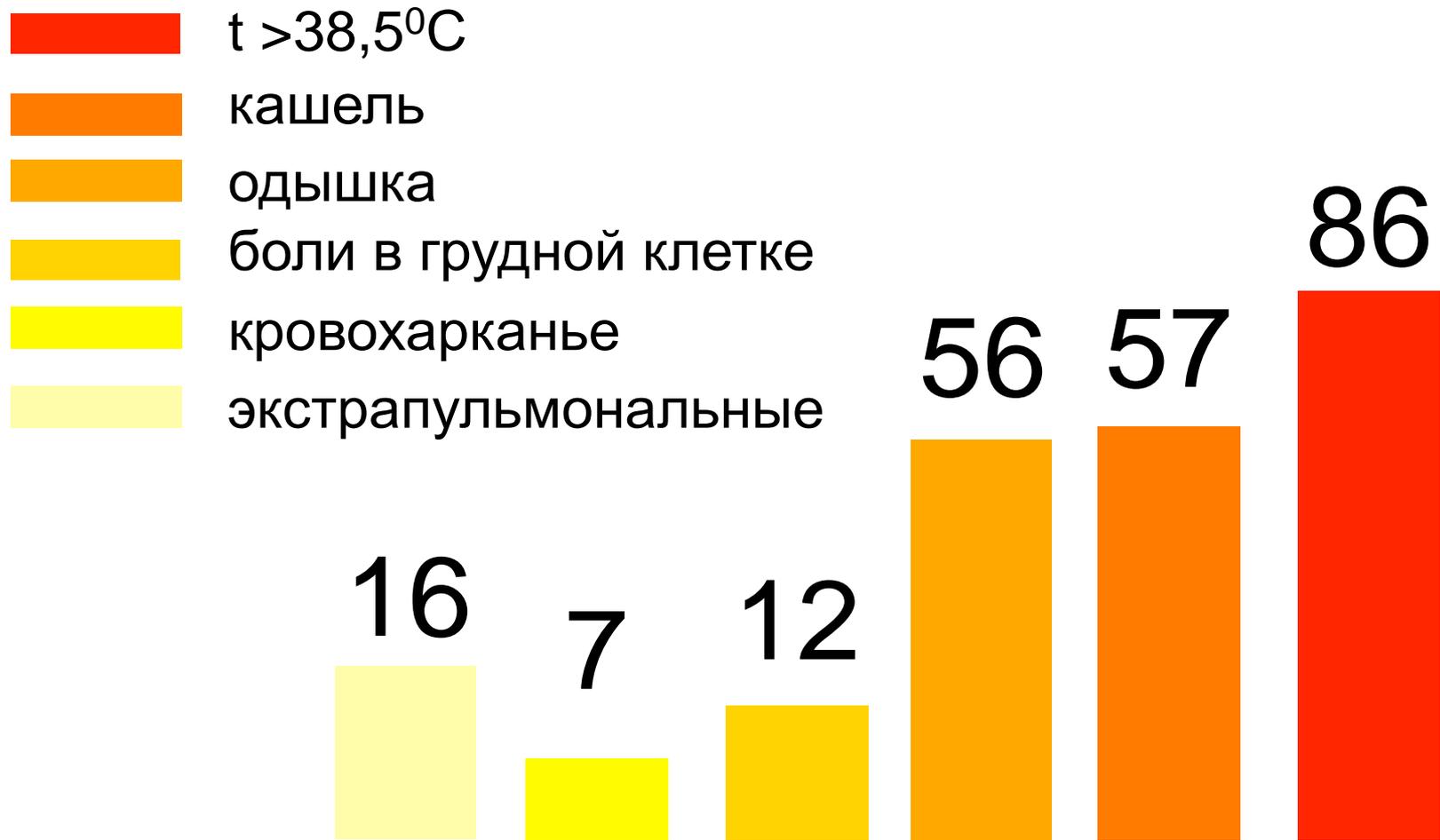
Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

локализация

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



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге клинические признаки (%)



Инвазивный аспергиллез

диагностический алгоритм



EFISG

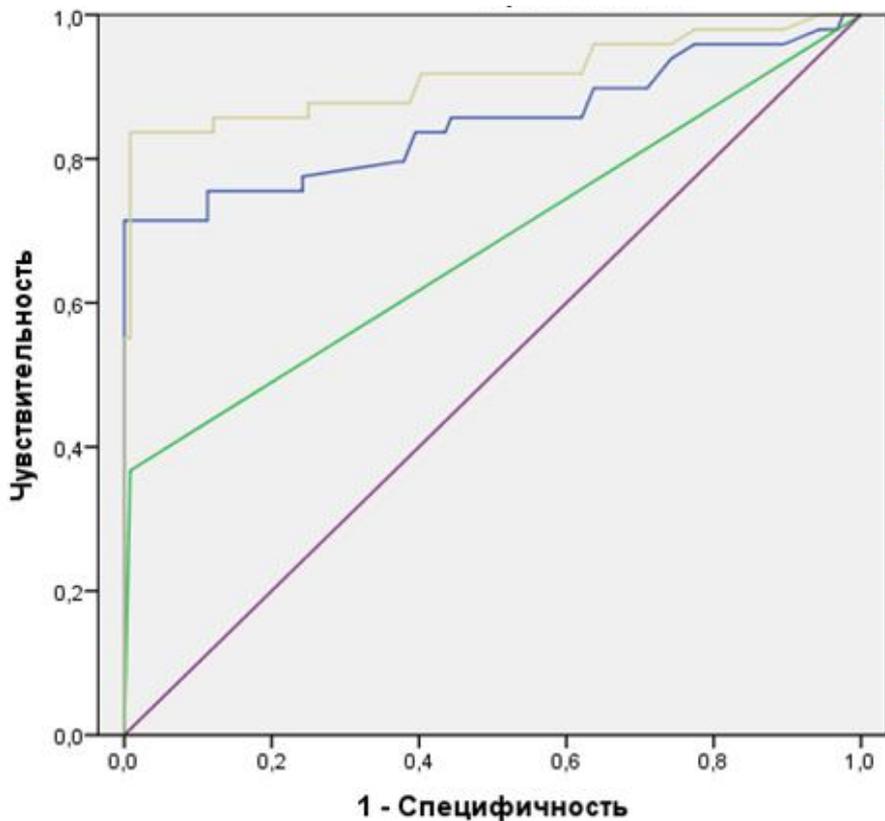
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

БАЛ: тест на ГМ, микроскопия, посев



- 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 в ОРИТ лечение



Препарат выбора

- вориконазол **A I**

Альтернативные препараты

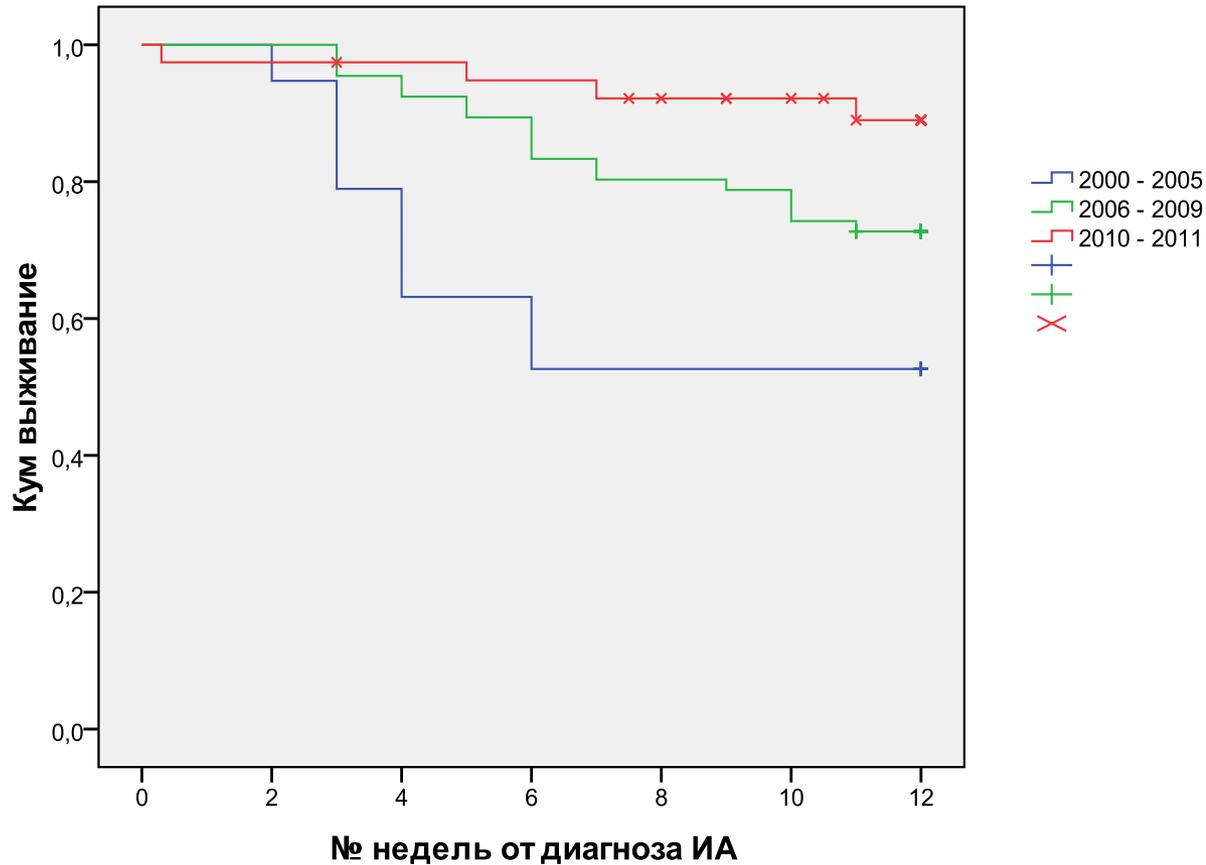
- каспофунгин **B II**
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сут **B II**

При неэффективности стартовой терапии вориконазолом:

- вориконазол или липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с каспофунгином **B II**
- позаконазол **B II**

Инвазивный аспергиллез / ТГСК

общая выживаемость



Log Rank (Mantel-Cox) = 0.003

- ранняя диагностика (КТ, ФБС, ГМ) + эффективные антимикотики улучшают выживаемость больных



Помни о грибах!



тел. + 7 812 303 51 46

e-mail: n_klimko@mail.ru