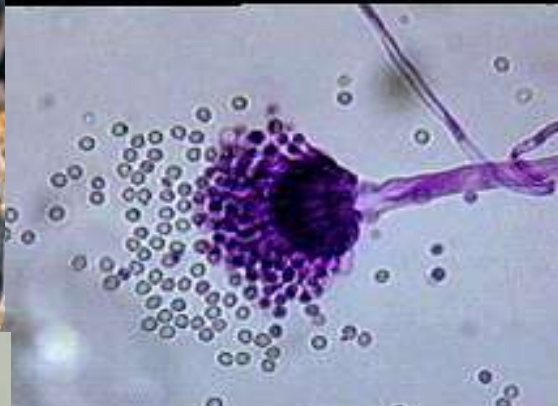
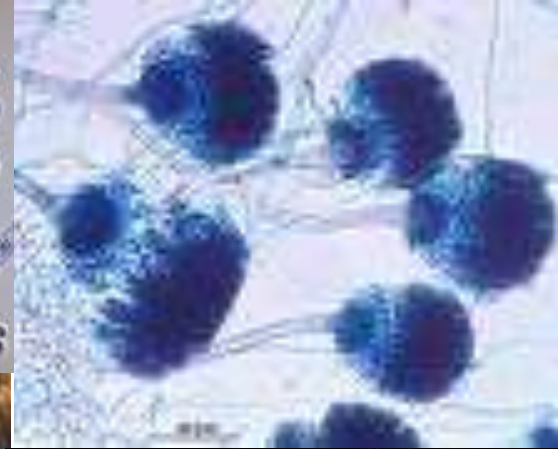


Н.Н.Климко

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

**Инвазивные микозы
в ОРЛТ:
Российские
рекомендации**



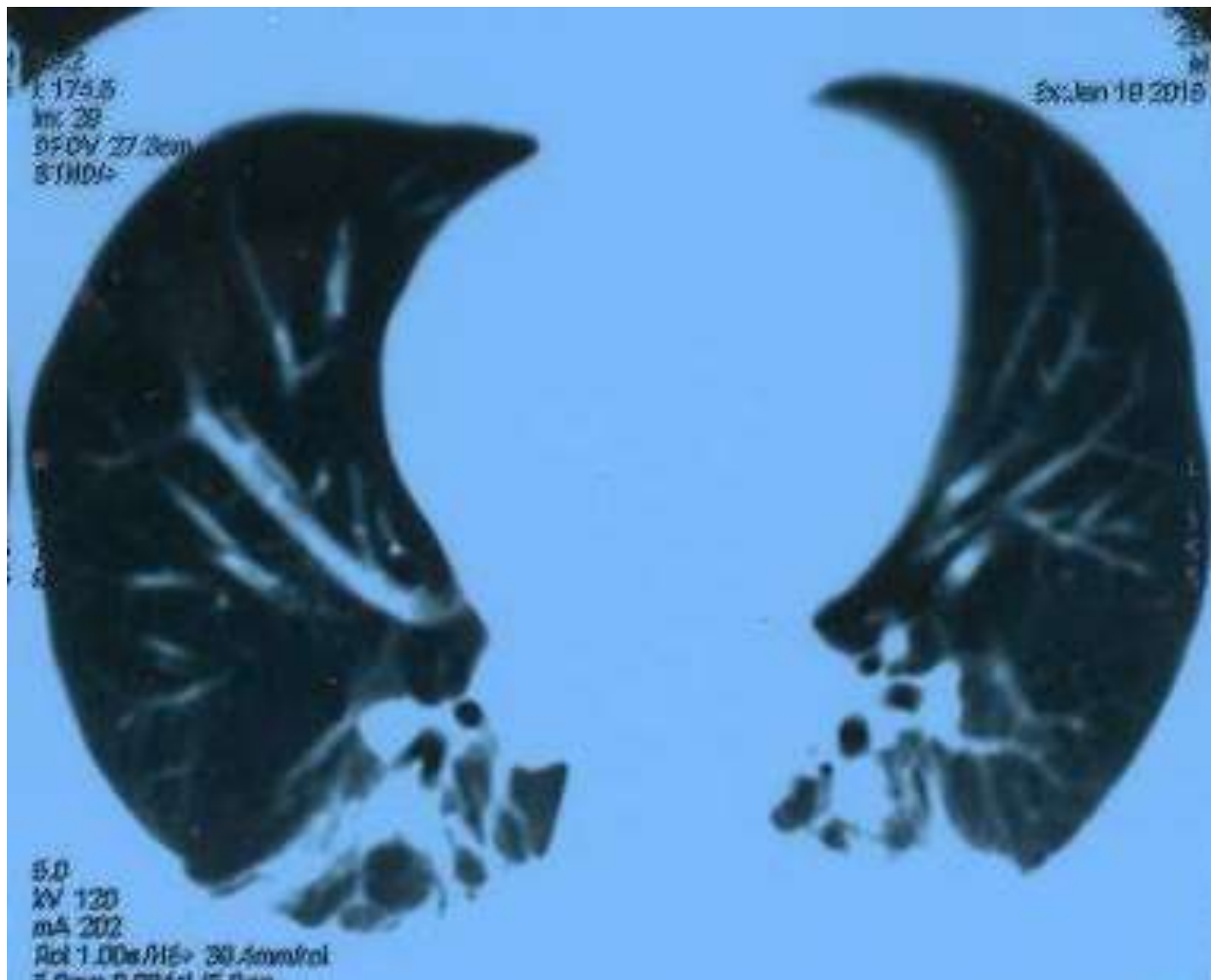
16 – 19 января 2015 г.

- 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 $2,9 \cdot 10^9/л$: 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 г.

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

19 – 20 январа 2015 г.



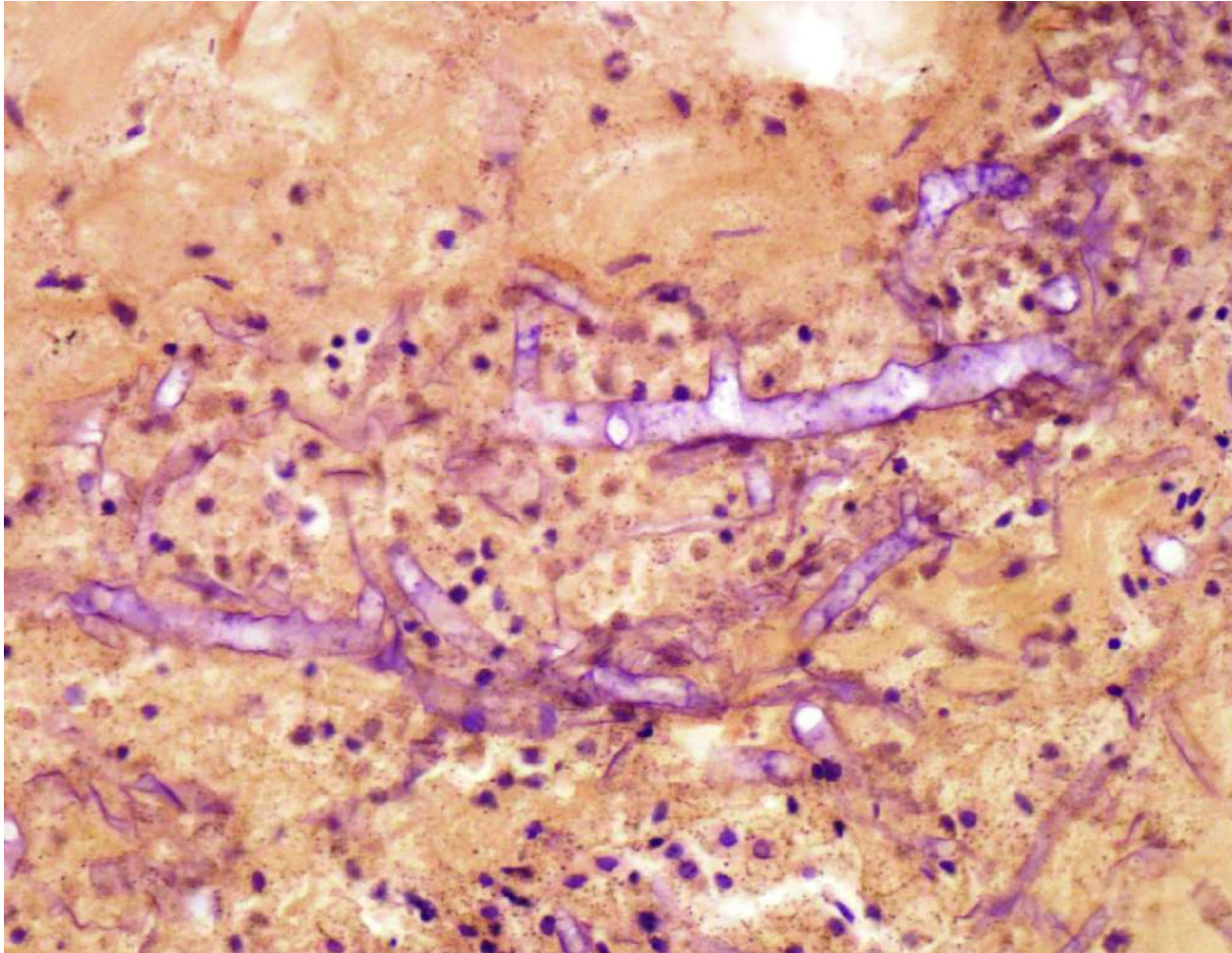
19 – 20 января 2015 г.

- тяжелое состояние
- жалобы на онемение и боли в нижних конечностях
- ВИЧ1/ВИЧ 2 –
- КТ – инфильтрация в задне-базальных отделах обоих легких
- гемодиализ, антибактериальная терапия
- состояние ухудшилось
- ИВЛ
- гиперемия, эпидермальные пузыри, напряжение мягких тканей конечностей

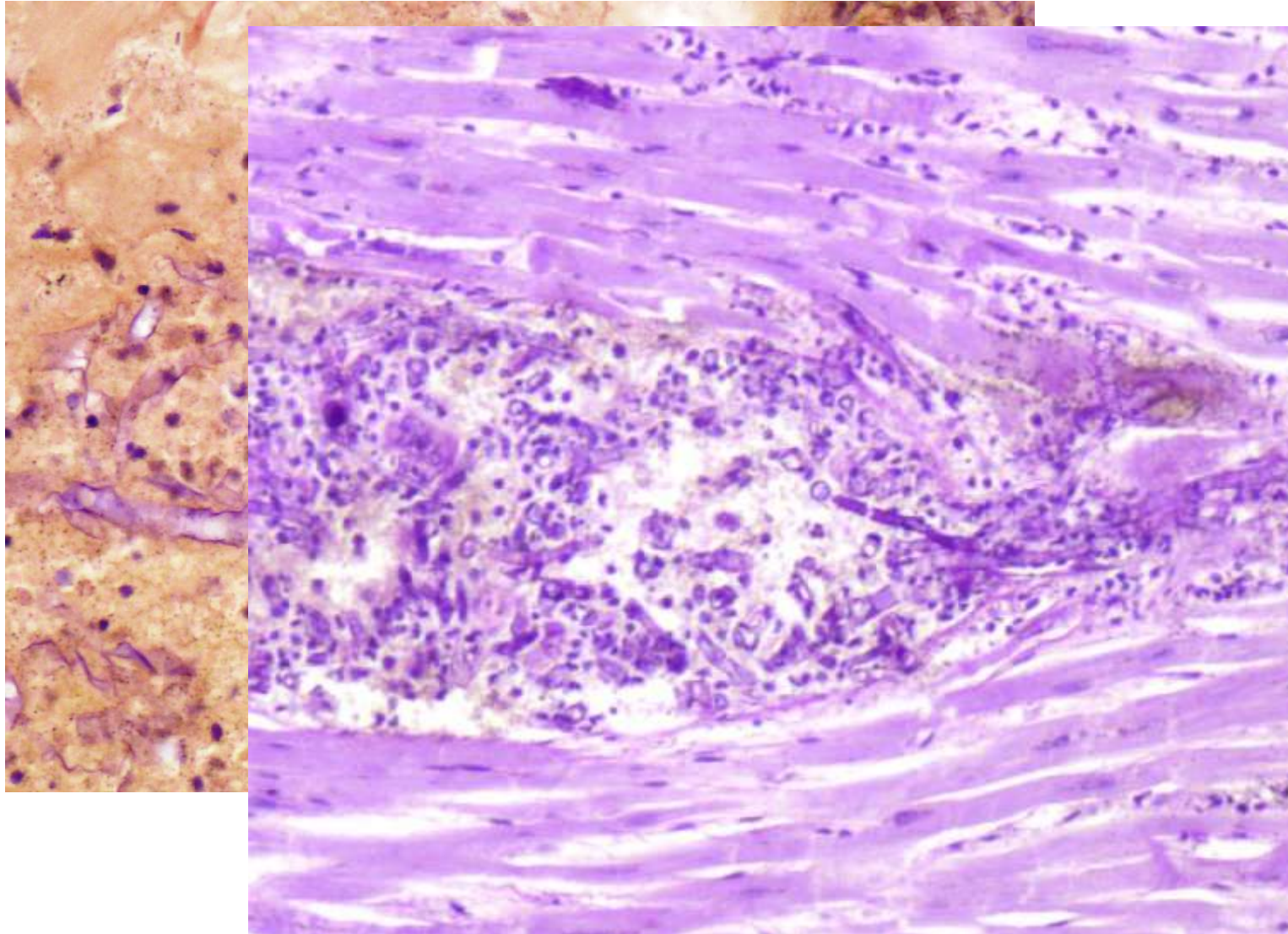
21 – 25 января 2015 г.

- 21, 23.01 – фасциотомия обоих бедер и голени, правого предплечья
- отек мягких тканей, некроз подкожной клетчатки, участков поверхностной и глубокой фасций бедер, правой голени, правого предплечья
- 21, 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
- прогрессивное ухудшение состояния, нарастание явлений интоксикации
- летальный исход

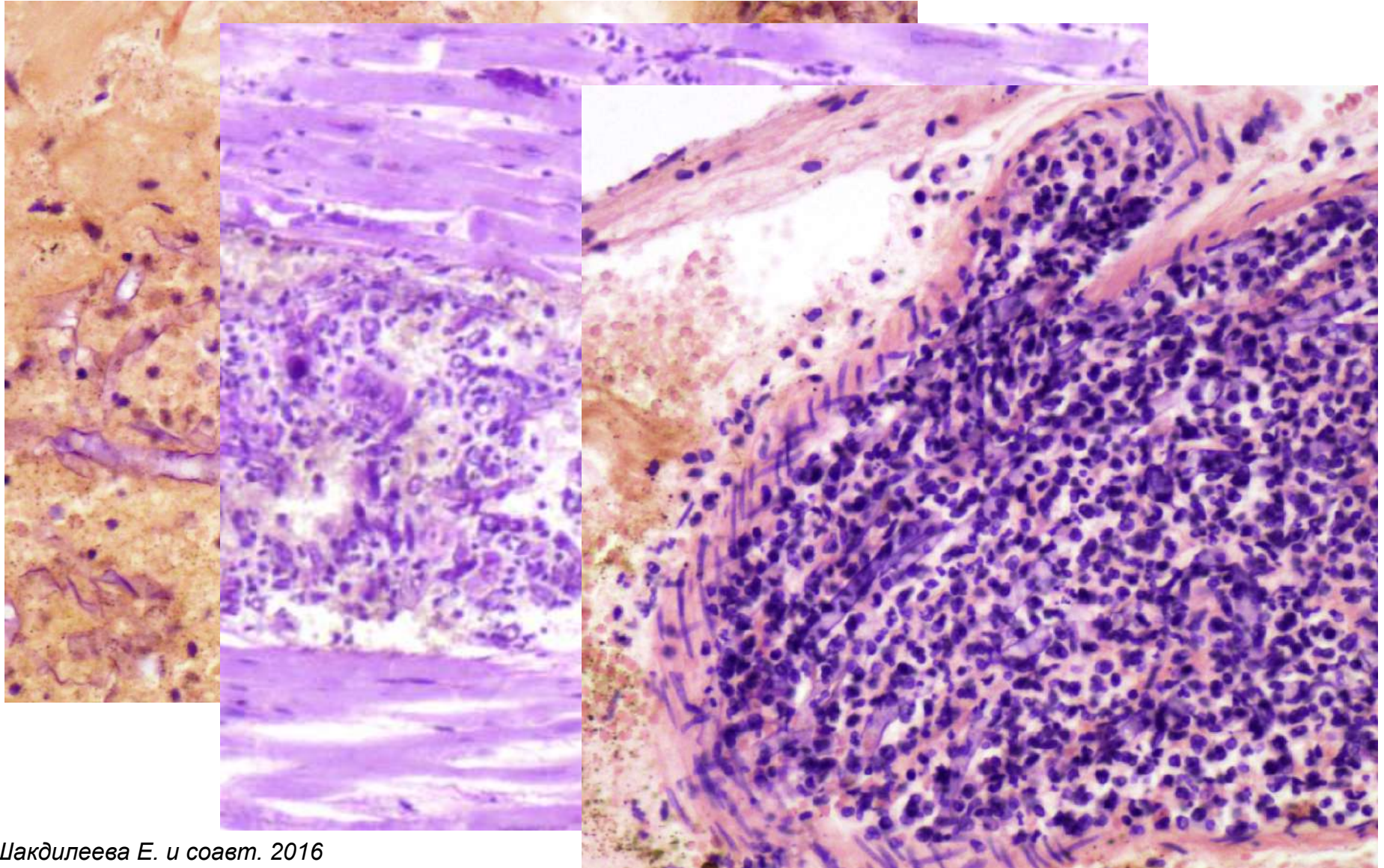
26 января 2015 г.



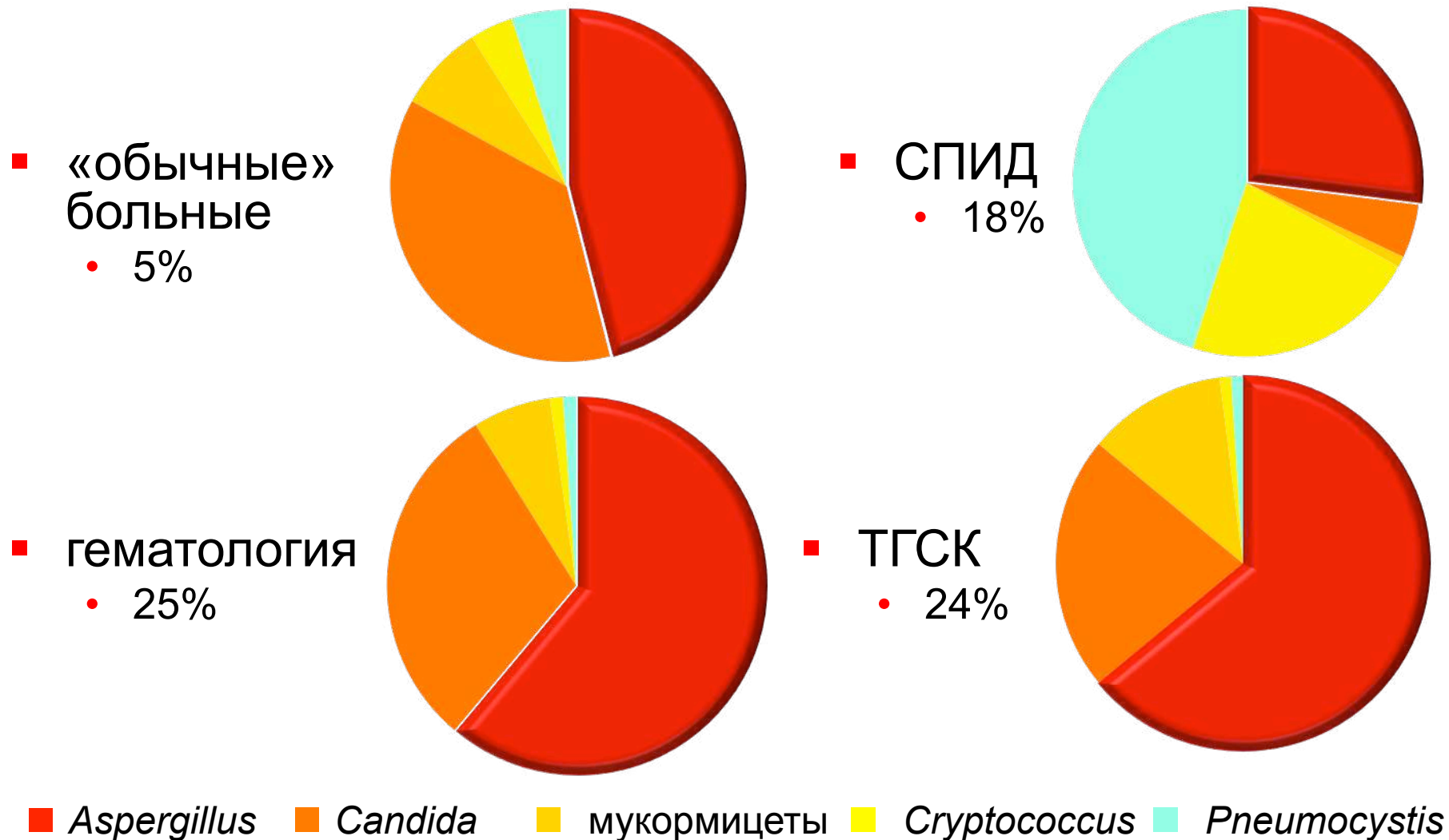
26 января 2015 г.



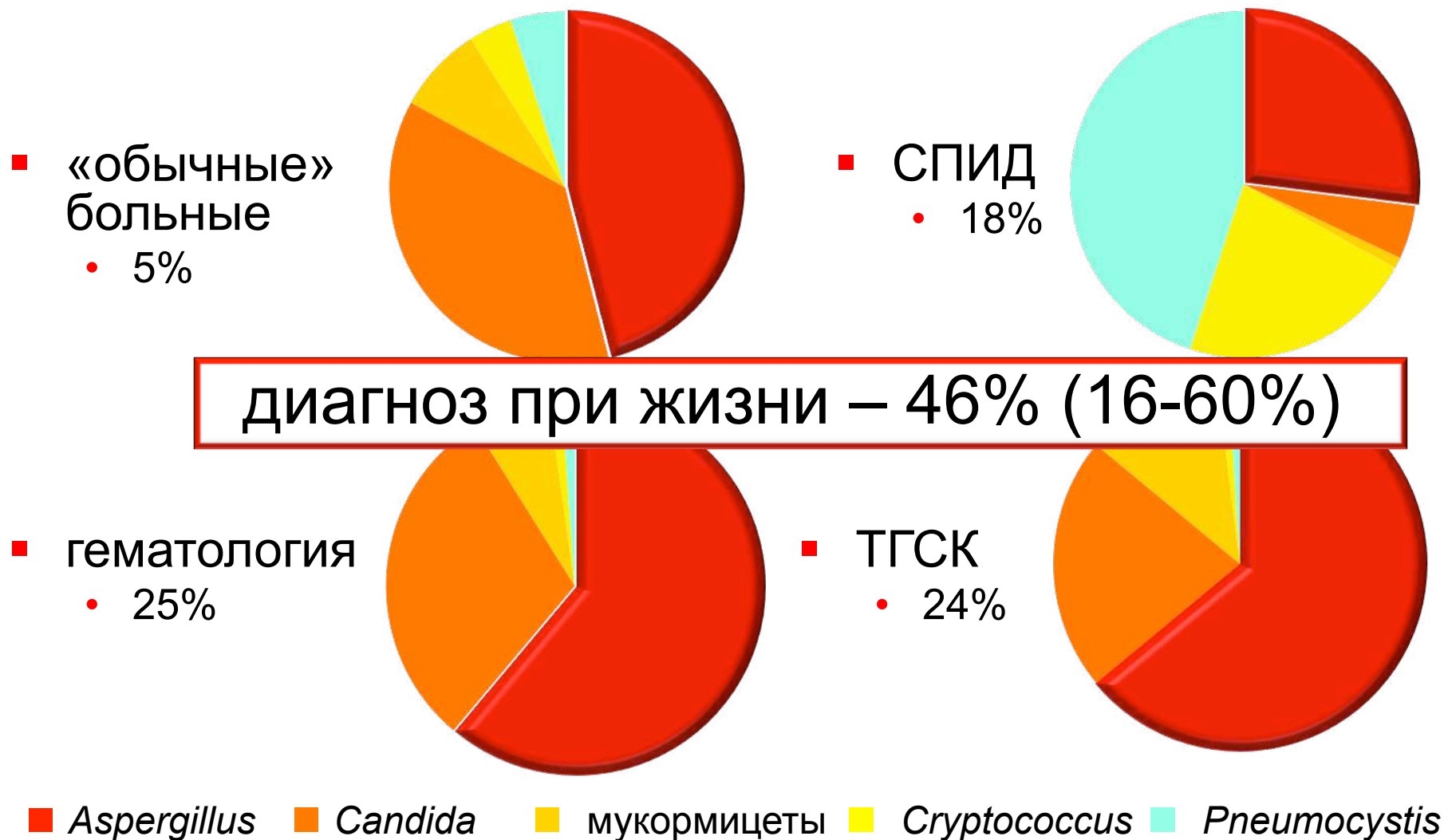
26 январа 2015 г.



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



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





Микозы – глобальная проблема

- более 300 миллионов пациентов с тяжелыми или хроническими микозами
- у 25 миллионов больных микозами – угроза смерти или инвалидности



Микозы – глобальная летальность

МИКОЗЫ	ТВ (2013)	малярия (2013)
>1 350 000	1 500 000	627 000

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**

Рекомендации критерии

сила рекомендаций		качество доказательств	
A	однозначно рекомендовано	I	≥ 1-го рандомизированного клинического исследования (КИ)
B	умеренно рекомендовано	II*	прочие КИ с хорошим дизайном*
C	применение возможно	III	мнения экспертов
D	не рекомендовано		* дальнейшая классификация: r, t, h, u, a

The burden of serious fungal diseases in Russia

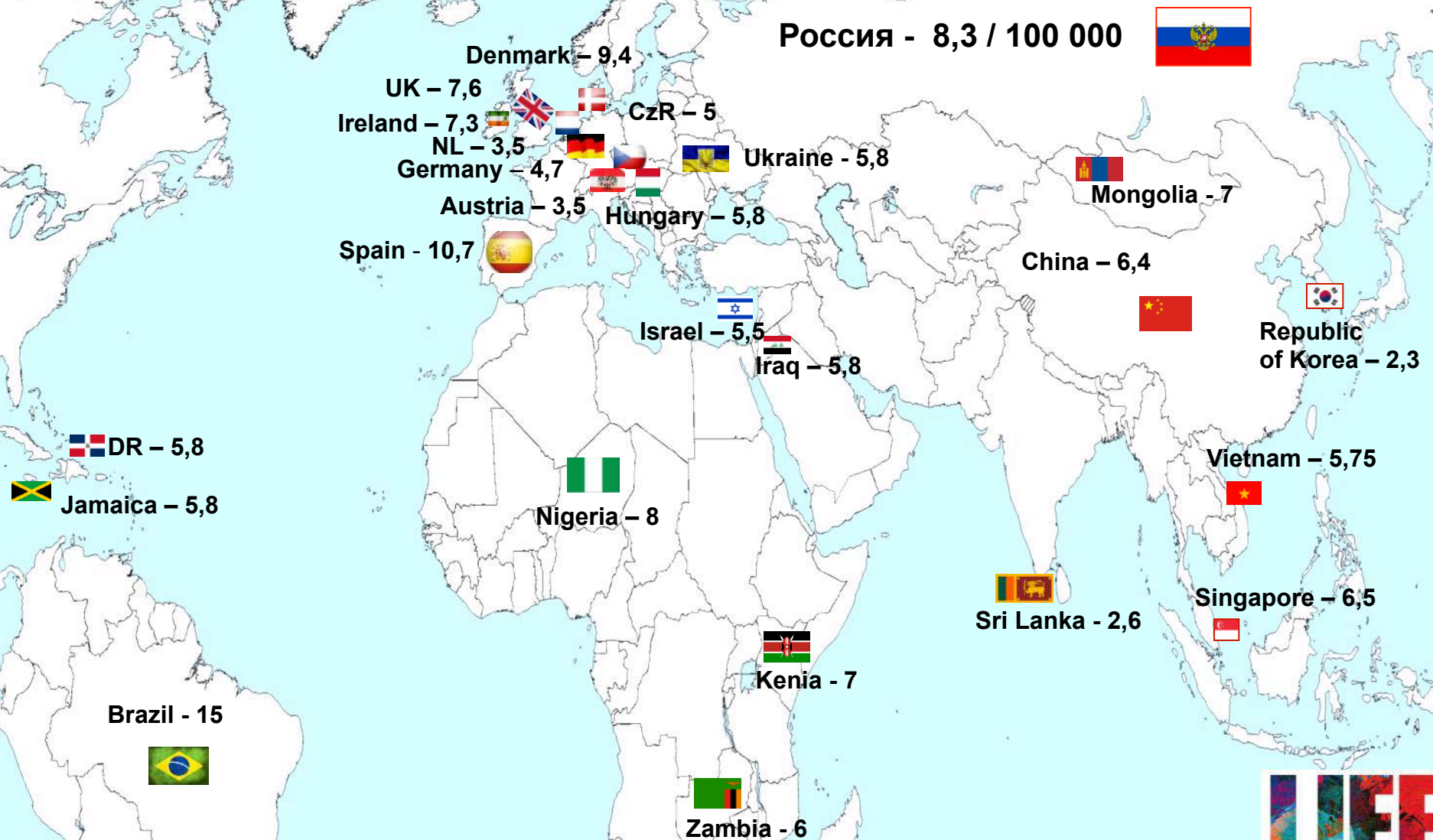
N. Klimko,¹ Y. Kozlova,¹ S. Khostelidi,¹ O. Shadrivova,¹ Y. Borzova,¹ E. Burygina,¹ N. Vasilieva¹ and D. W. Denning²

¹L. Metchnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia and ²Manchester Academic Health Science Centre, The National Aspergillus Centre, University Hospital of South Manchester, The University of Manchester, Manchester, UK

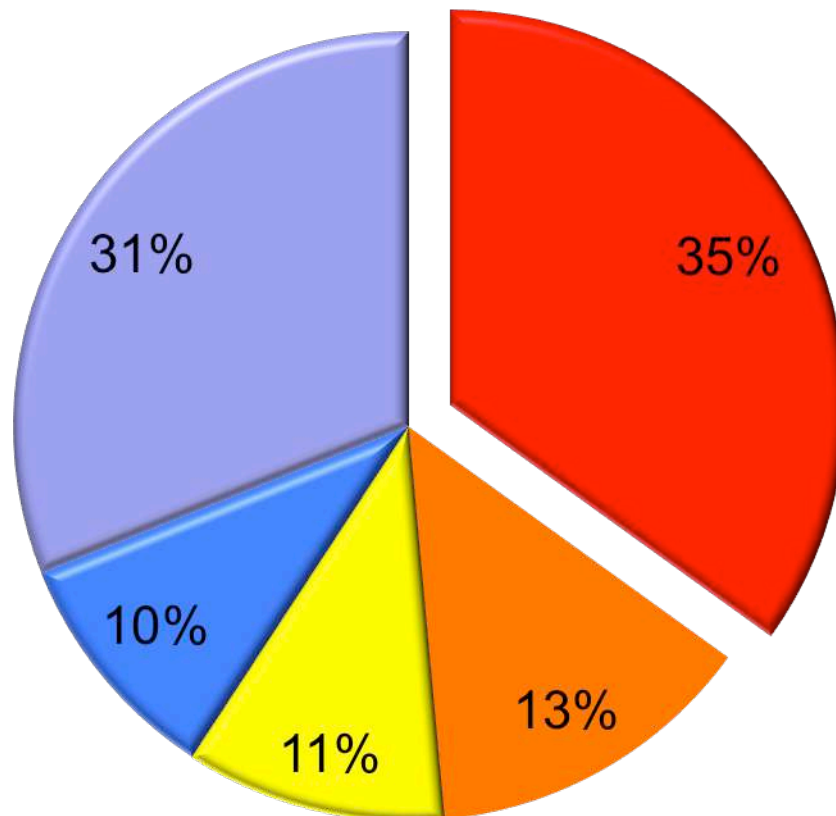
Table 1 Fungal diseases in Russian Federation.

Fungal diseases	Rate/100K	Total burden
Newly emerged diseases		
Invasive aspergillosis	2.27	3238
Invasive candidiasis	8, 29	11 840
Cryptococcal meningitis	0.21	296
Mucormycosis	0.16	232
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	0.99	1414
Tinea capitis (<i>Microsporum canis</i>)	40.8	57 871
Tinea capitis (<i>Trichophyton spp.</i>)	1.8	2495
		77 386
Chronic diseases		
Chronic recurrent	3481	2 487 215
<i>Candida</i> vulvovaginitis		
Recurrent oral candidiasis	33.92	48 469
Recurrent oesophageal candidiasis	8.01	11 444
Chronic pulmonary aspergillosis	126.19	52 311
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	122.52	175 082
Severe asthma with fungal sensitisation	161.65	231 000
		3 005 521
Total burden estimated		3 082 907

Инвазивный кандидат



Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге пациенты (2012 – 2015)



■ онкологические заболевания

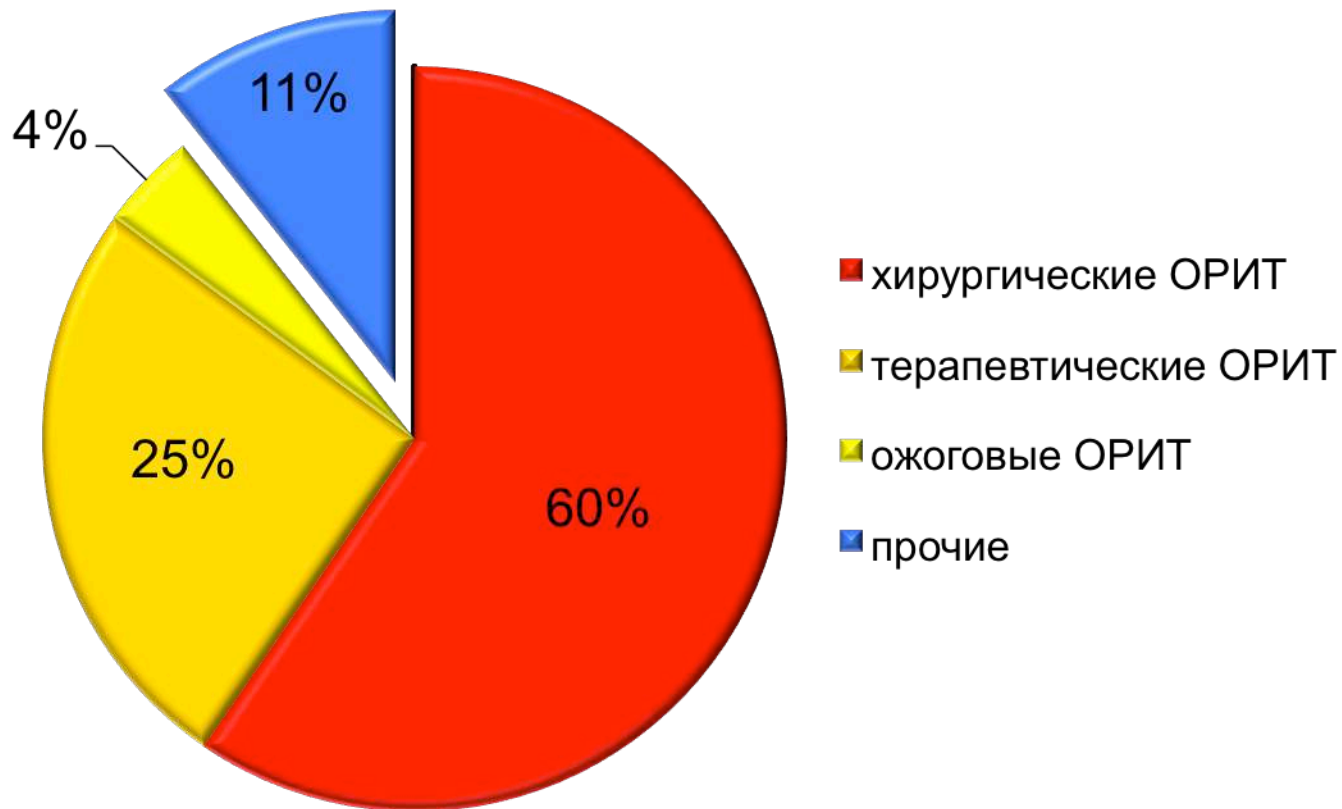
■ абдоминальная хирургия

■ тяжелая травма и ожоги

■ торакальная хирургия

■ прочие

Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге пациенты (2012 – 2015)



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 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

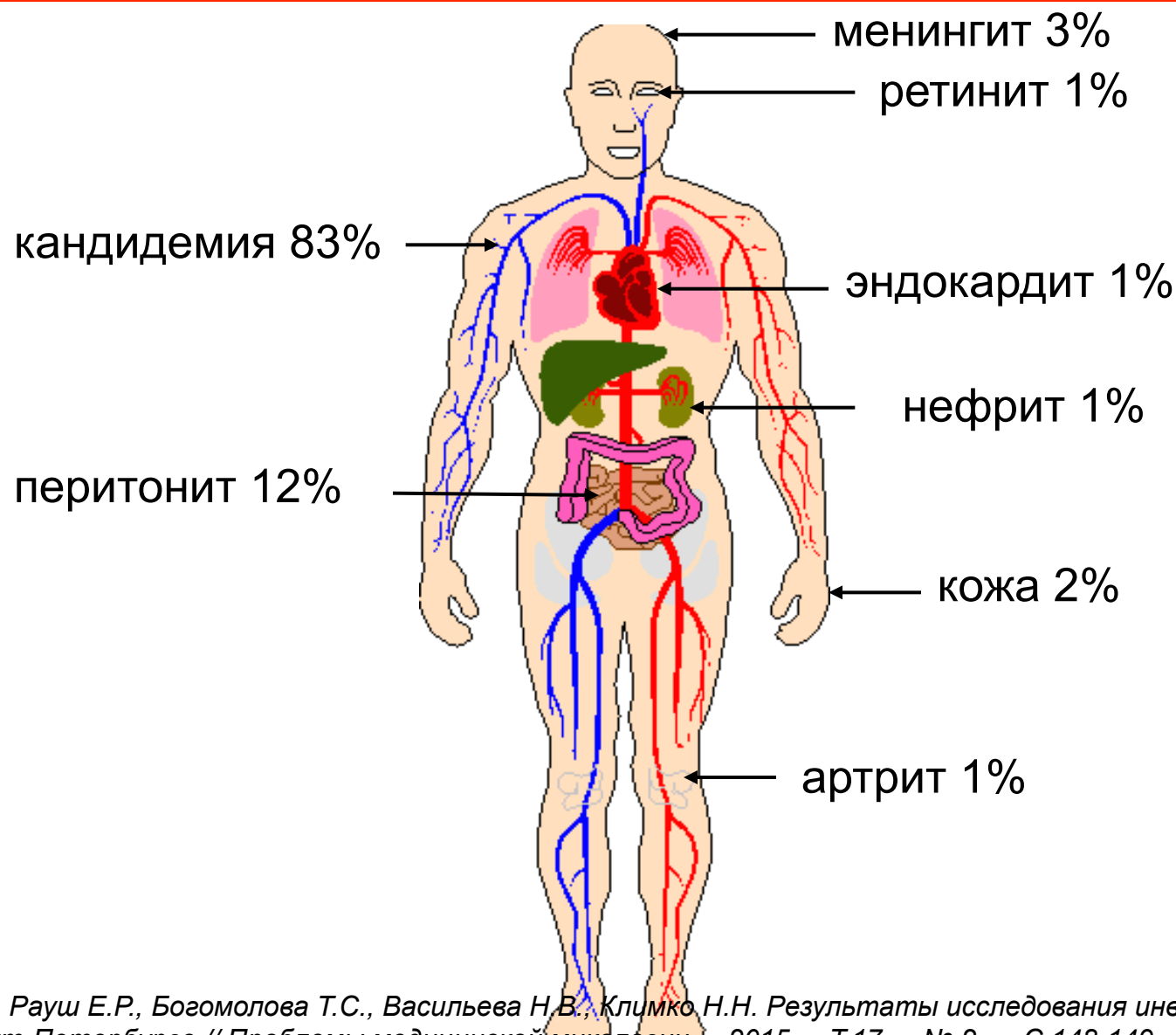
- пребывание в ОРИТ > 3 дней, наличие 3 факторов риска инвазивного кандидоза (в/в катетер, ИВЛ, применение антибиотиков широкого спектра действия > 3 дней) в сочетании с ≥ 1 фактором риска: абдоминальная хирургия, парентеральное питание, гемодиализ, панкреатит, системные ГКС или иммуносупрессоры до ОРИТ.

Препараты выбора

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

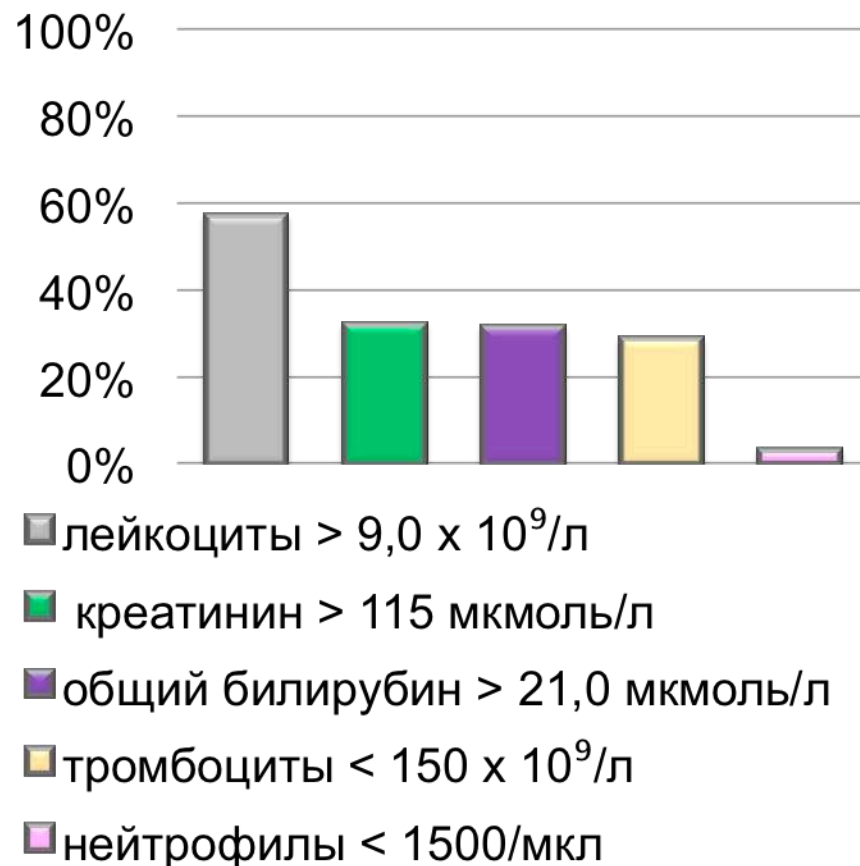
Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге

клинические варианты



Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге

клинико-лабораторные особенности



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**)

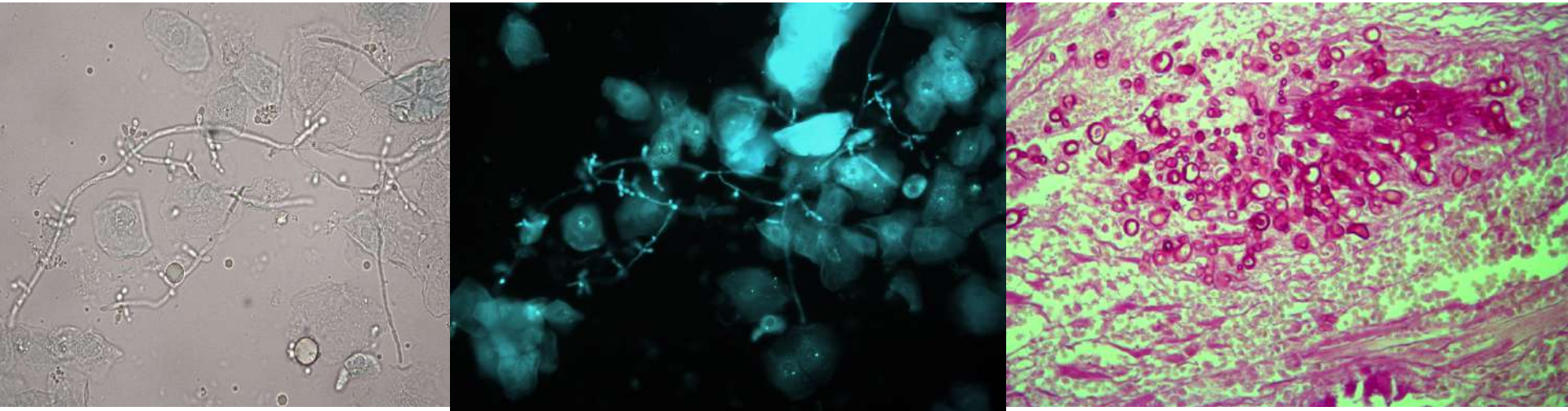
Альтернативный препарат:

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

Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге

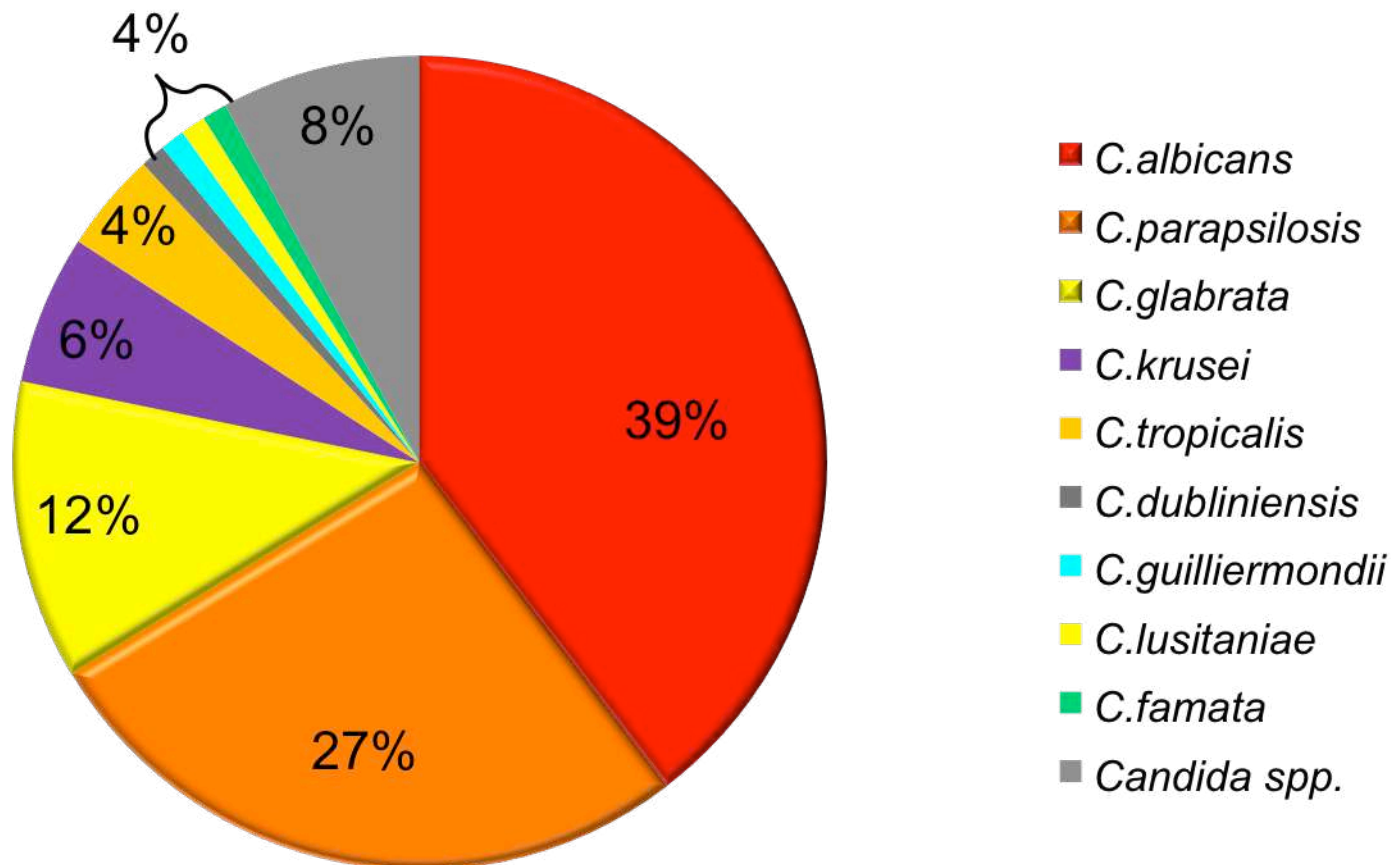
диагностика

- посев крови (83%) и других «стерильных» биосубстратов (30%)
- микроскопия «стерильных» биосубстратов – 4%
- гистология – 3%



Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге

ЭТИОЛОГИЯ



два возбудителя – 3% больных

Candida spp.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ *in vitro*



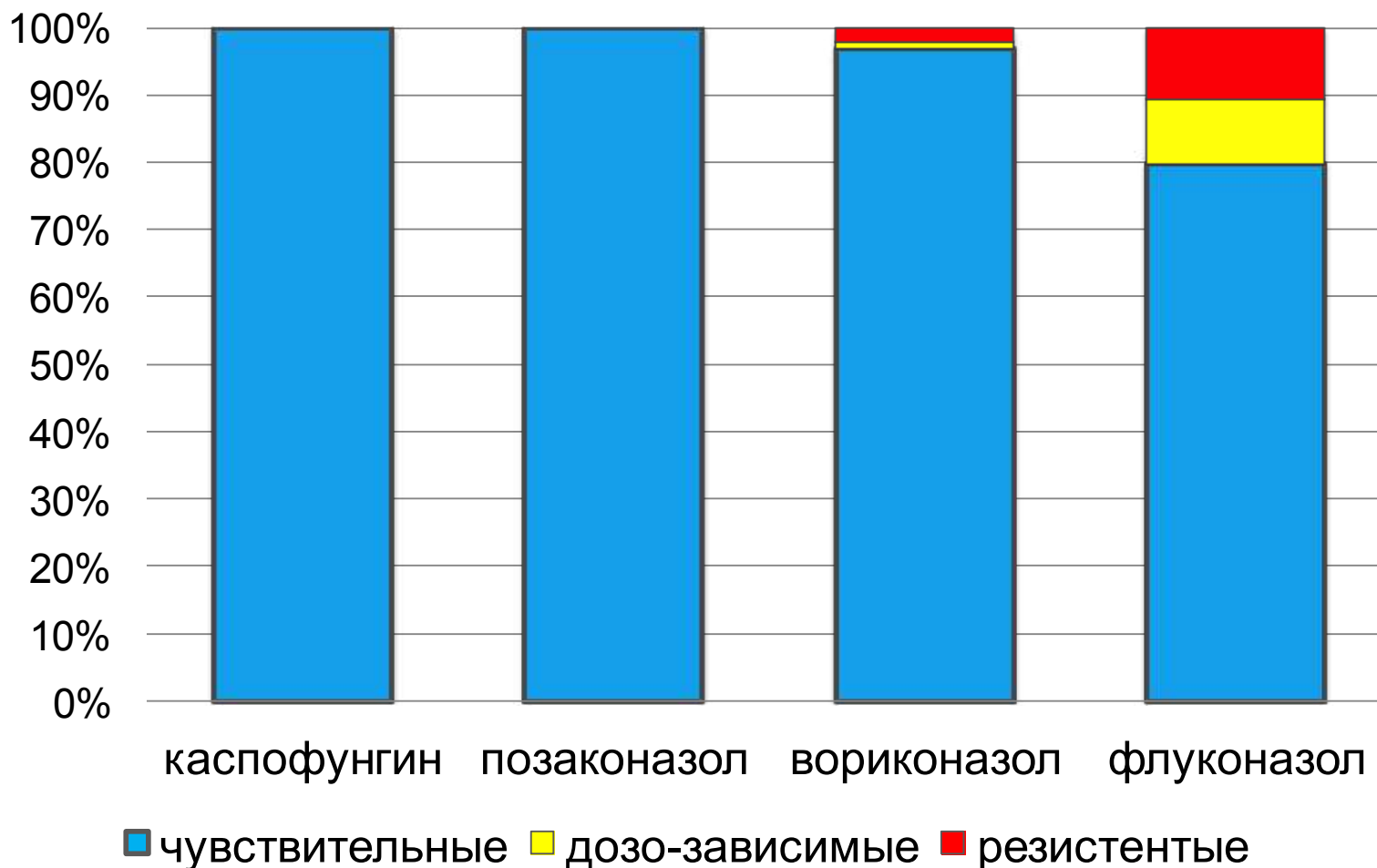
Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Ч – чувствительность > 75% исследованных изолятов

Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность > 5% исследованных изолятов

Р – резистентность > 5% исследованных изолятов

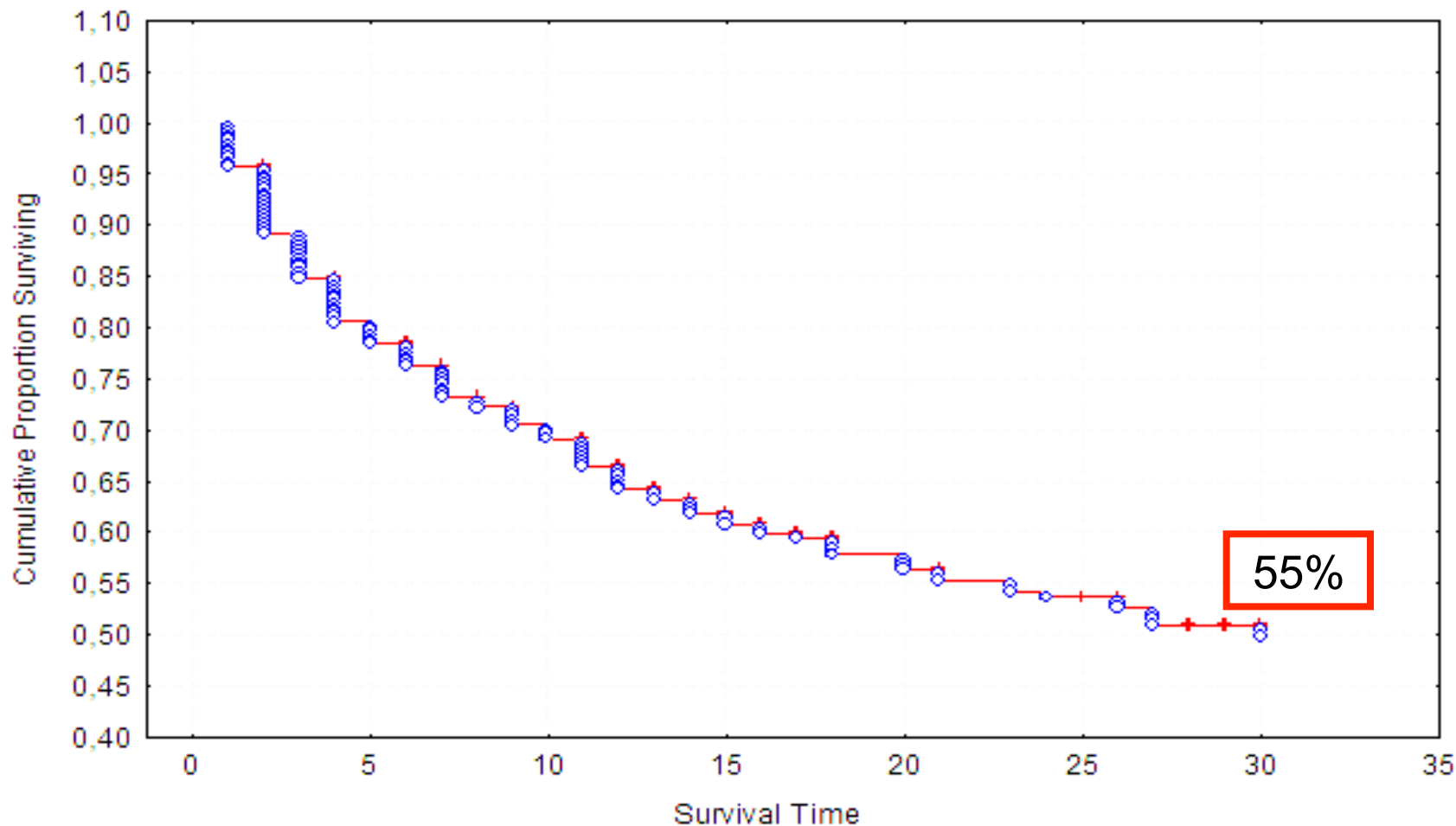
Чувствительность *Candida* spp. к антимикотическим препаратам *in vitro* CLSI M27A3



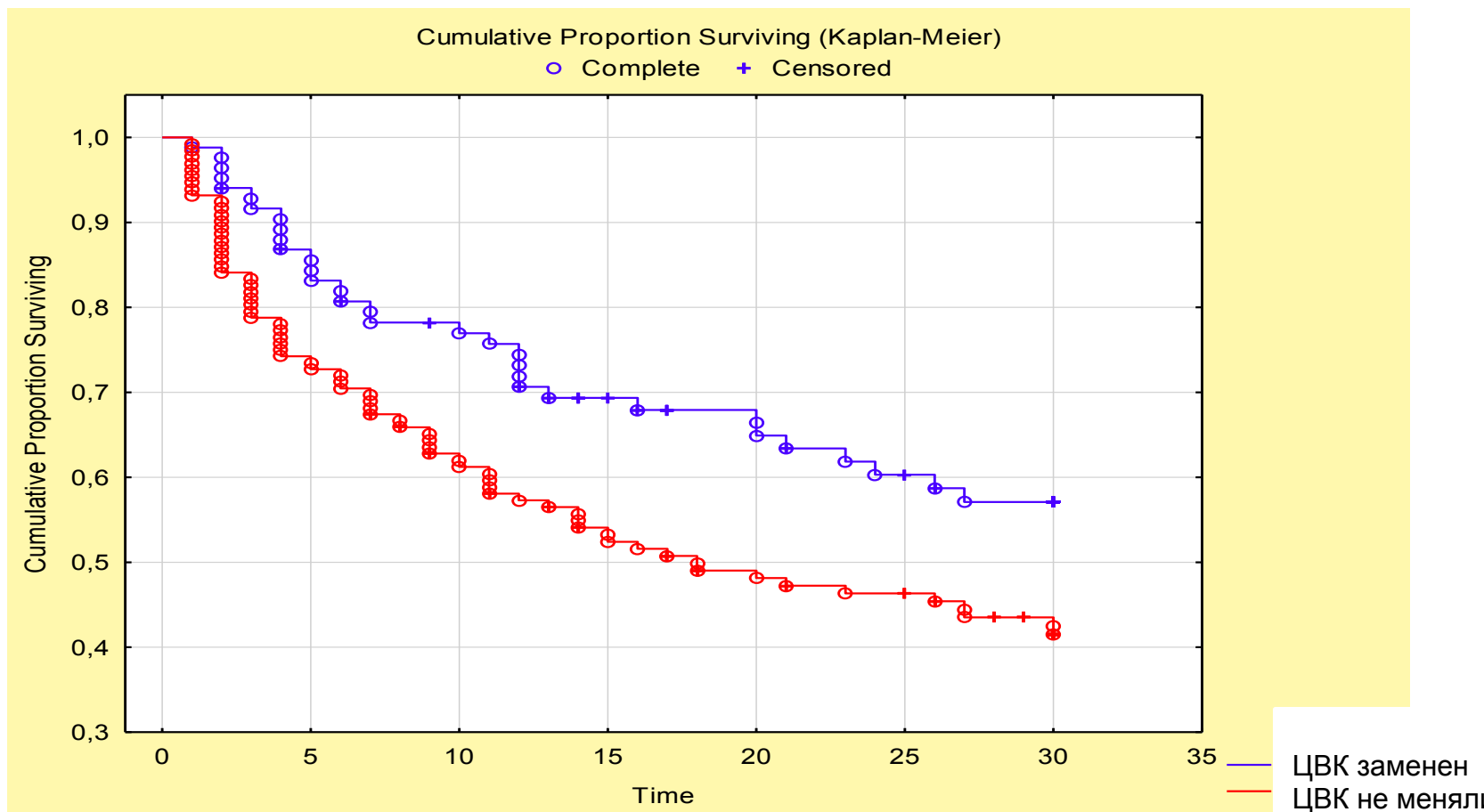
Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге лечение

- удаление/замена ЦВК в первые 24 ч – 43%,
позднее – 11%
- антимикотики – 83%, в первые 24 ч – 45%
 - флуконазол – 64%
 - эхинокандины – 22%
 - вориконазол – 18%
 - липидный комплекс амфотерицина В – 13%
 - амфотерицин В – 4%
 - итраконазол – 1%
- продолжительность – медиана 15 дней (1–260)

Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге общая выживаемость больных

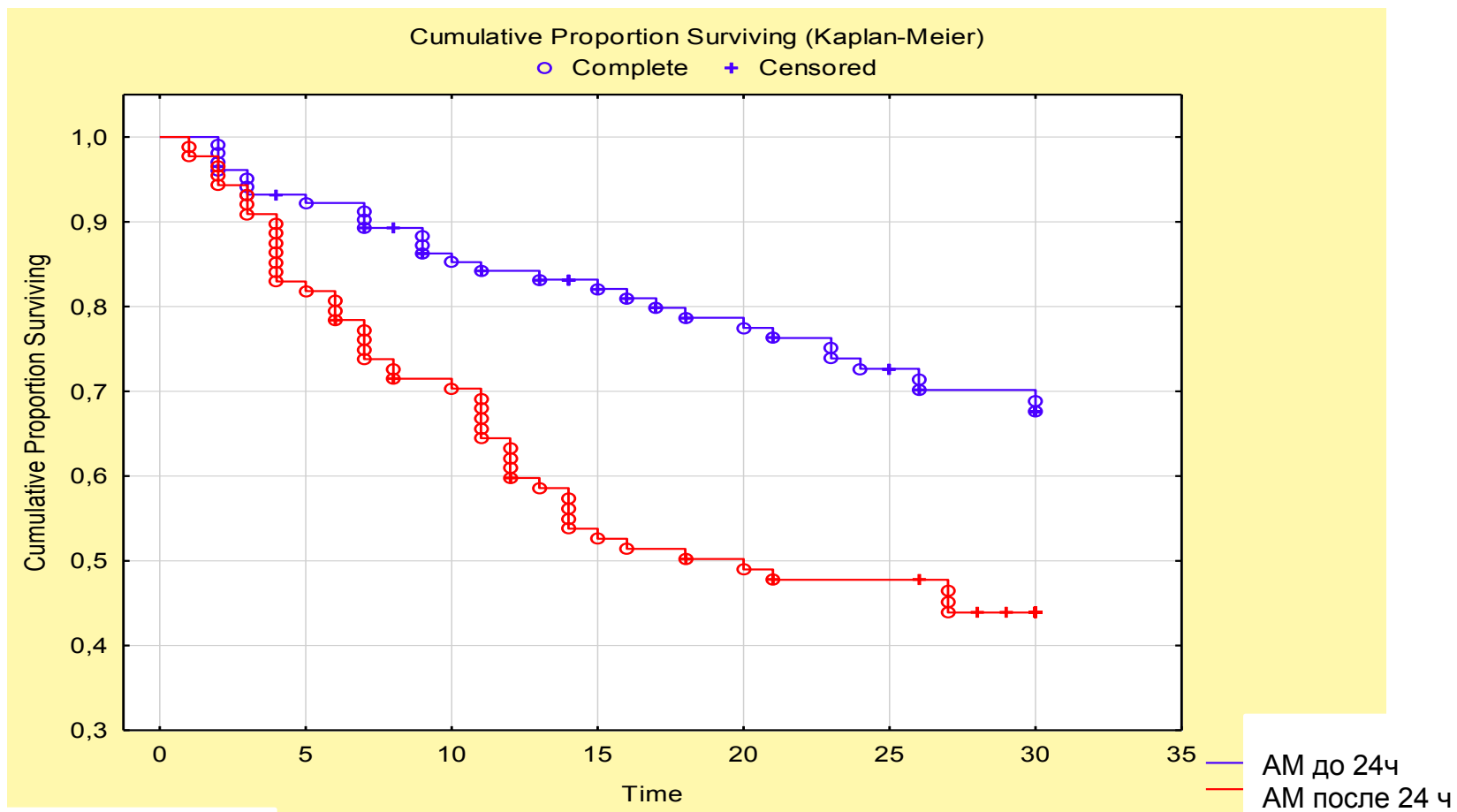


Общая выживаемость больных (30 сут) удаление/замена ЦВК в первые 24 часа



$p = 0,01$

Общая выживаемость больных (30 суток) антимикотики в первые 24 часа



$p = 0,0003$

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**

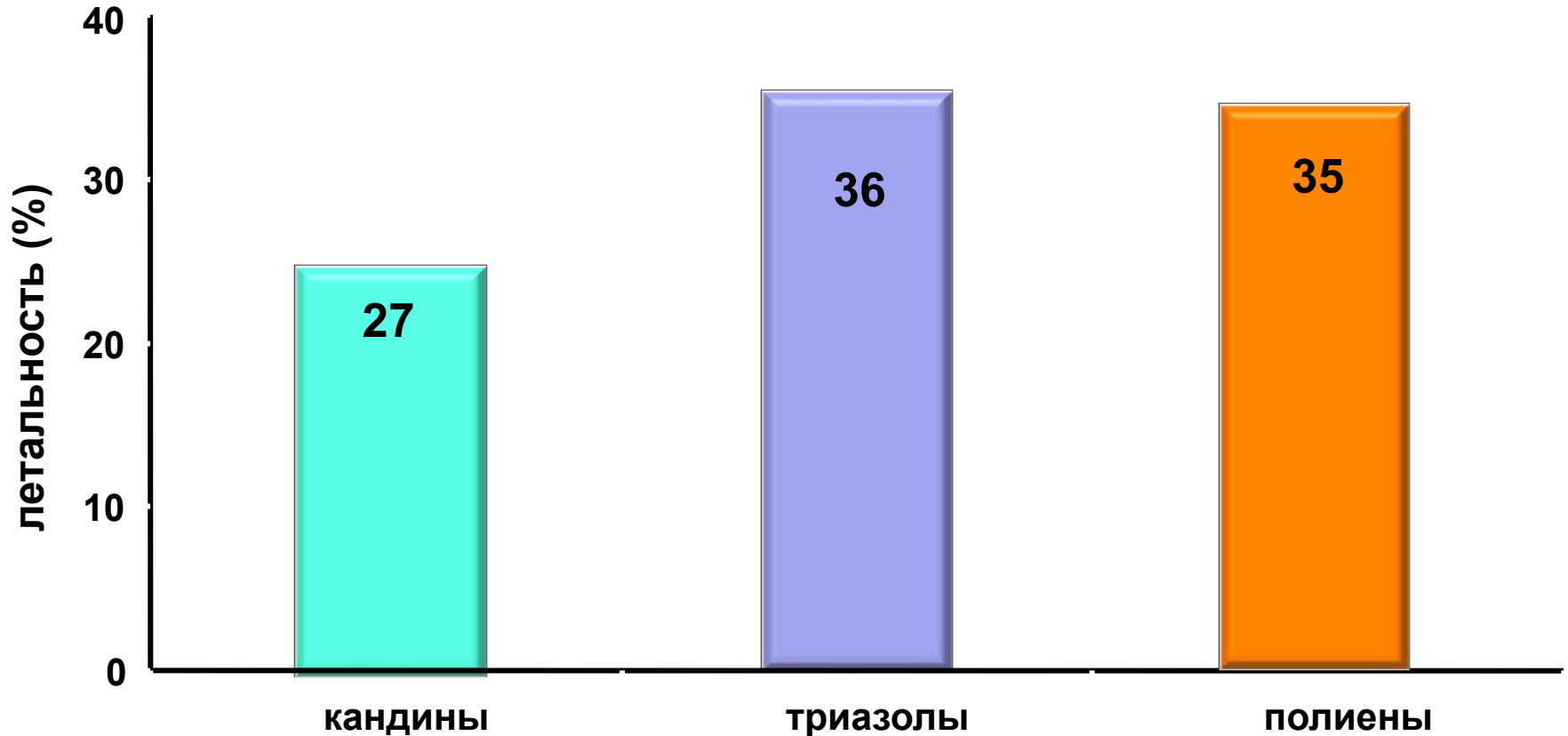
Лечение инвазивного кандидоза рекомендации



- 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

стартовая терапия инвазивного кандидоза



Эхинокандины

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин
дизайн	проспективное, рандомизированное, двойное-слепое, non-inferior	проспективное, рандомизированное, двойное-слепое, non-inferiori	проспективное, рандомизированное, двойное-слепое, non-inferior
пациенты	≥16 лет, инвазивный кандидоз	≥18 лет, инвазивный кандидоз	≥16 лет, инвазивный кандидоз
доза	200 → 100 мг/с	70 → 50 мг/с	100 мг/с
препарат сравнения	флуконазол 800 → 400 мг/с	без нейтропении: амфо В 0.6–0.7 мг/кг/с, при нейтропении: 0.7–1 мг/кг/с	липосомальный АмВ 3 мг/кг/с
длительность	> 10 сут в/в	> 10 сут в/в	> 14 сут в/в
к-во больных (кандин/сравн)	127/118 (mITT)	109/115 (mITT)	202/190 (PP)
первичная оценка эффекта	клинический и лабораторный эффект после в/в терапии	клинический и лабораторный эффект после в/в	клинический и лабораторный эффект после в/в
эффективность (первичная)	75.6% vs 60.2% (p=0.01)	73% vs 62% (p=ns)	89.6% vs 89.5% (p=ns)
летальность	23% vs 31%* (p=0.13)	34% vs 30%** (p=0.53)	40% vs 40%***

mITT - modified intention to treat population; PP - per-protocol population.

* до 6 недель после окончания лечения

** до 6–8 недель после окончания лечения

*** до 12 недель после окончания лечения

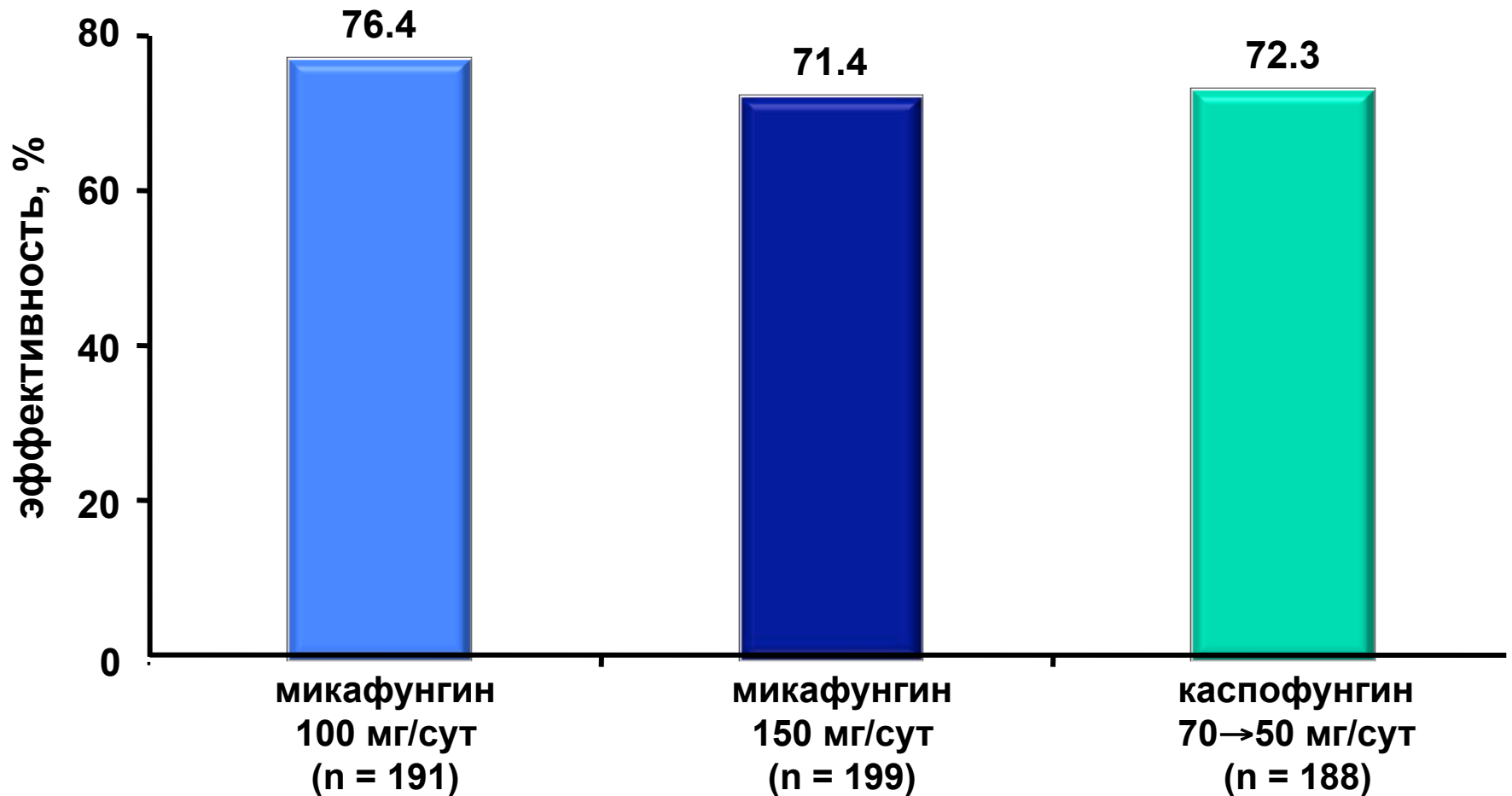
1. Reboli AC, et al. *N Eng J Med.* 2007; 356: 2472-2482.

2. Mora-Duarte J, et al. *N Eng J Med.* 2002; 347: 2020-2029.

3. Kuse ER, et al. *Lancet.* 2007; 369: 1519-1527.

Инвазивный кандидоз

микафунгин 100 или 150 мг/с vs каспофунгин 70→50 мг/с



Эхинокандины

клиническое применение

	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин
взрослые	100 мг/сут (в 1-й день нагрузочная доза 200 мг)	50 мг/сут (в 1-й день нагрузочная доза 70 мг)	100 мг/сут (нет нагрузочной дозы)
дети	(2-17 лет: 1,5 мг/кг/сут)?	1-17 лет: 50 мг/м ² /сут (в 1-й день нагрузочная доза 70 мг/м ²)	2 мг/кг/сут новорожденные – 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

Антимикотики / инвазивные микозы применение у новорожденных и детей



препарат	дети > 12 лет	дети <12 лет	новорожденные
флуконазол	400-800 мг/сут	6-12 мг/кг/сут	8-12 мг/кг/сут
итраконазол	400-600 мг/сут		
позаконазол	600-800 мг/сут		
вориконазол	в/в 12 мг/кг в 1 сут, затем 6-8 мг/кг/сут таб. 600-400 мг/сут	в/в 8 мг/кг/ 2 раза в сут; п/о 9 мг/кг/ 2 раза в сут	
каспофунгин	70 мг в 1 сут, затем 50 мг/сут	70 мг/м ² в 1 сут, затем 50 мг/м ² /сут (≤ 70 мг)	
микафунгин	<40 кг 2 мг/кг/сут; >40 кг 100 мг/сут	<40 кг 2 мг/кг/сут; >40 кг 100 мг/сут	4 мг/кг/сут
амфотерицин В	0,6-1,5 мг/кг/сут	0,6-1,5 мг/кг/сут	0,6-1,5 мг/кг/сут
липидный комплекс АмВ	3-5 мг/кг/сут	3-5 мг/кг/сут	3-5 мг/кг/сут

Лечение кандидемии, ОДК алгоритм

Candida spp.
при посеве крови

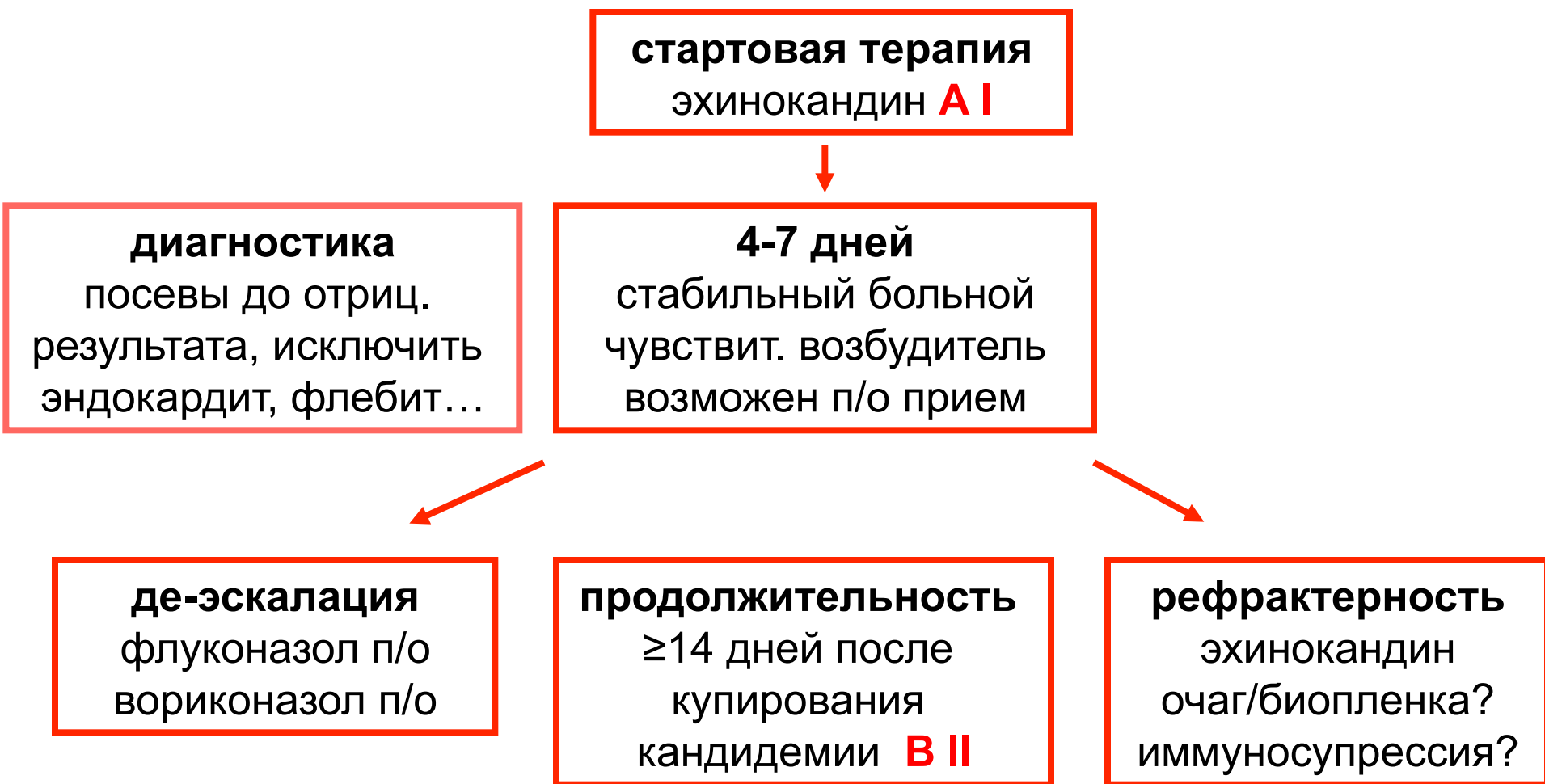
< 24 ч
удаление/замена ЦВК
антимикотики

препараты выбора
анидулафунгин **A I**
каспофунгин **A I**
микафунгин **A I**

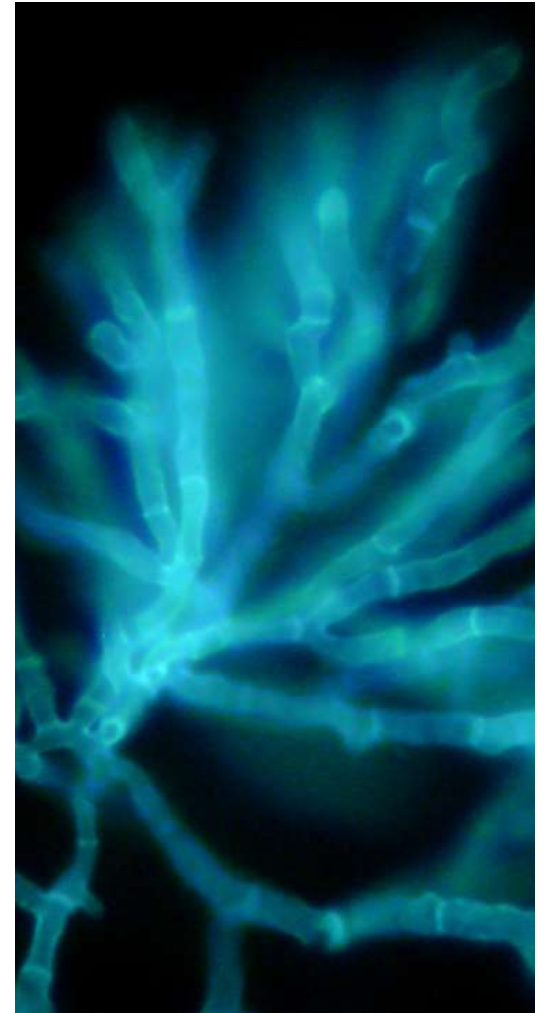
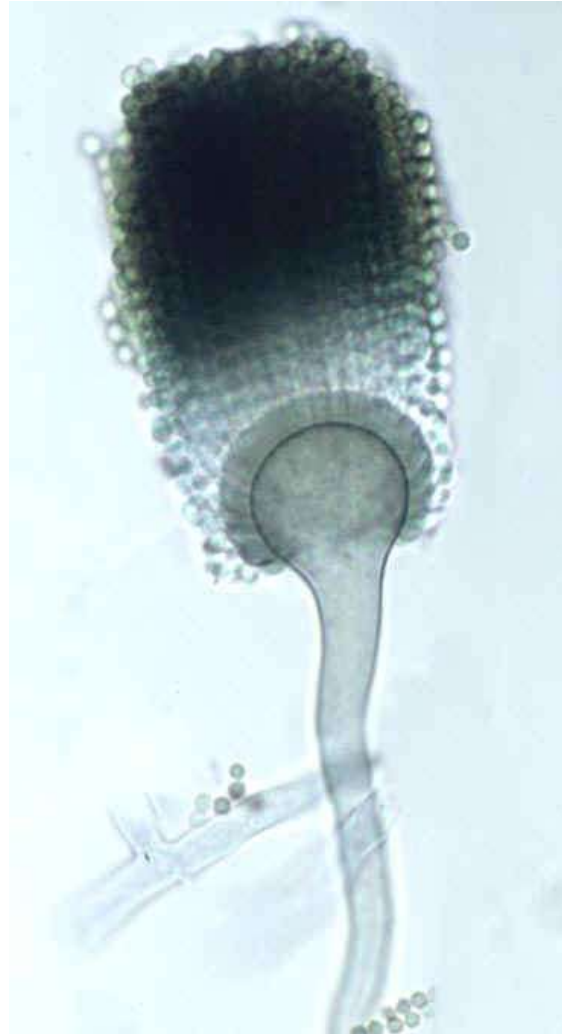
альтернативные
вориконазол **B I**
флуконазол **C I**
лип комплекс АмВ **C II**

не рекомендованы
амфотерицин В **D I**
итраконазол **D II**
позаконазол **D II**
комбинации **D II**

Лечение кандидемии, ОДК алгоритм



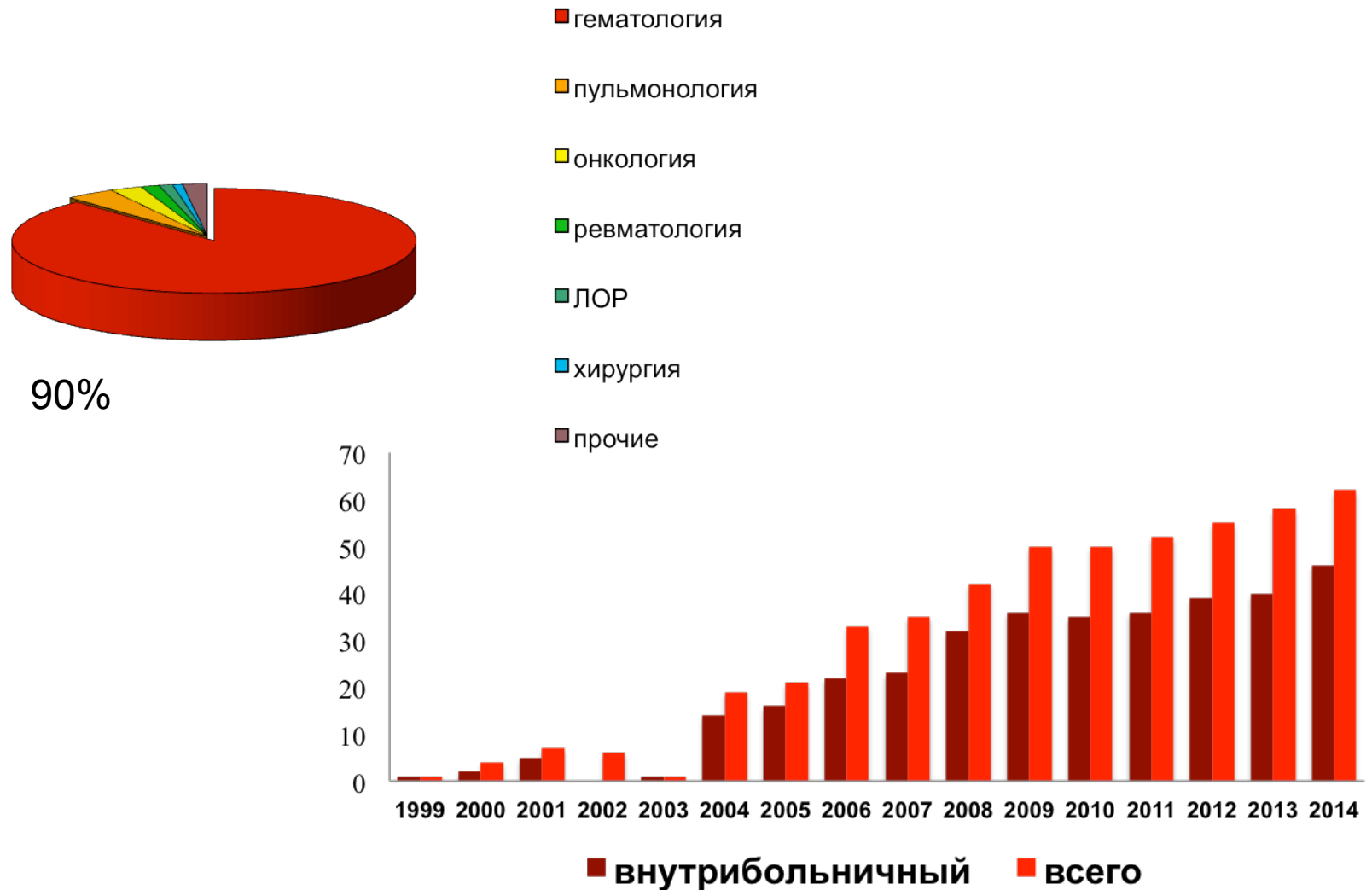
Aspergillus spp.



Инвазивный аспергиллез



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге 1999-2014 гг., n=700

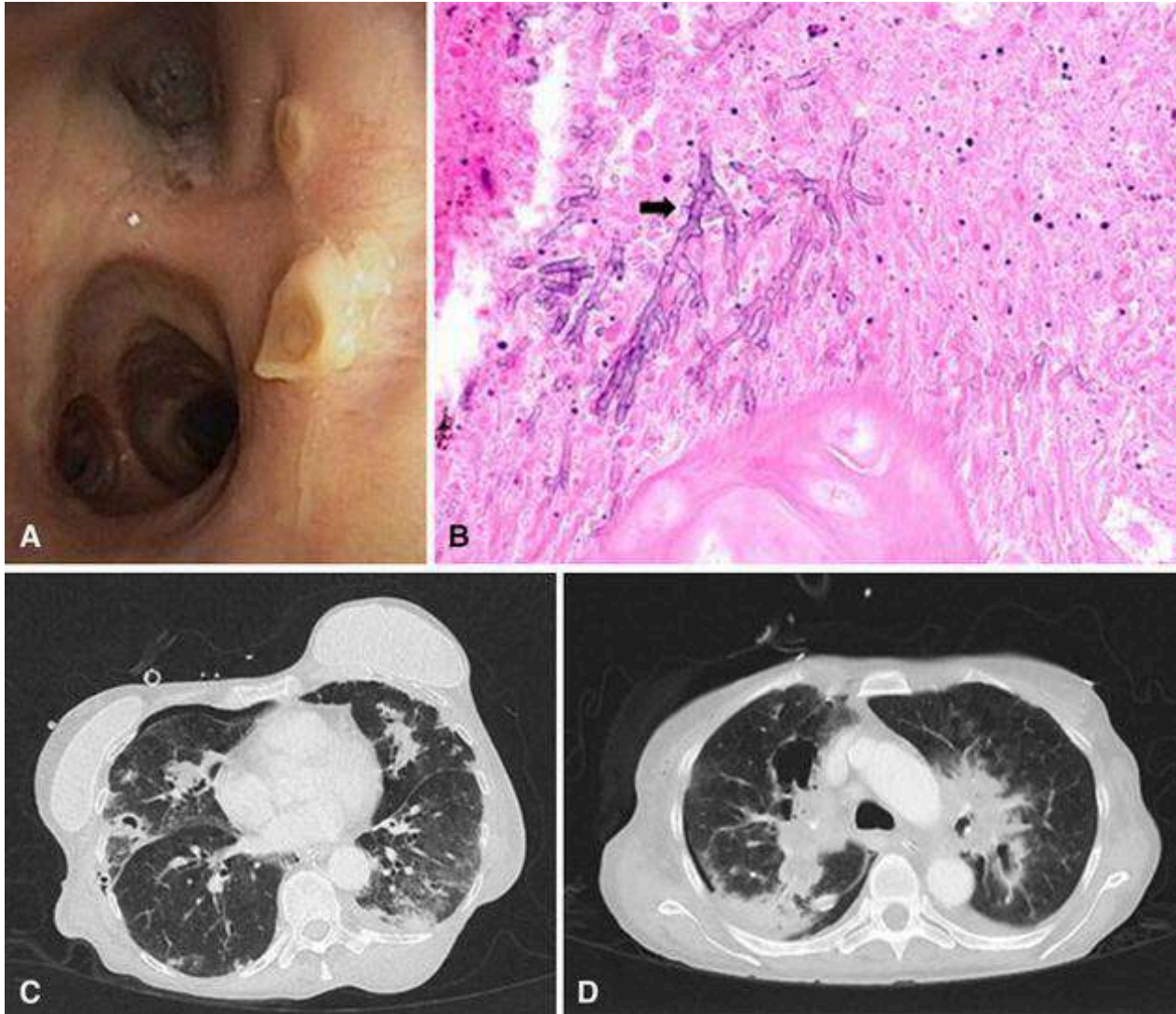


Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска



- 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.

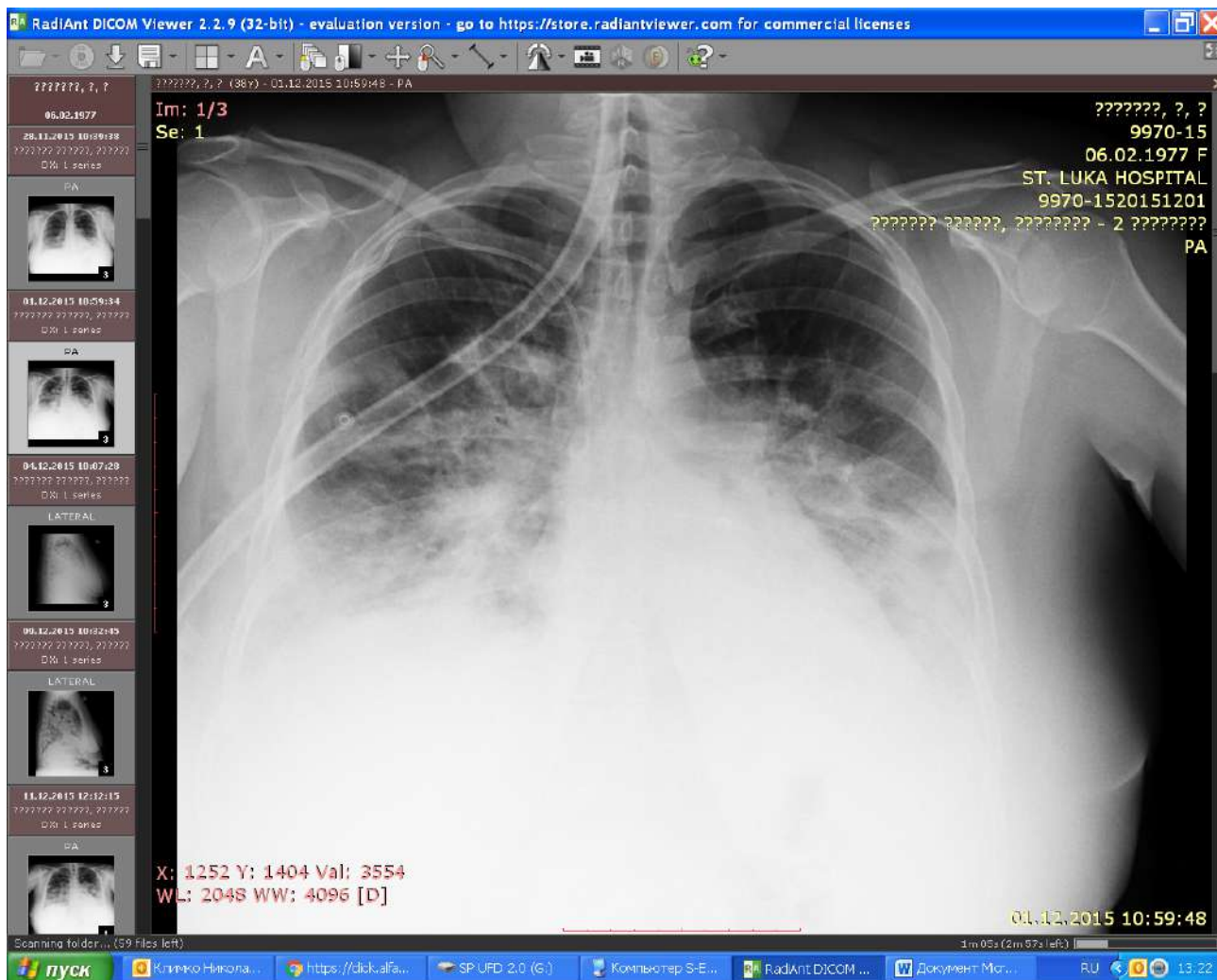
Инвазивный аспергиллез в ОРИТ факторы риска



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



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге факторы риска / грипп H1N1

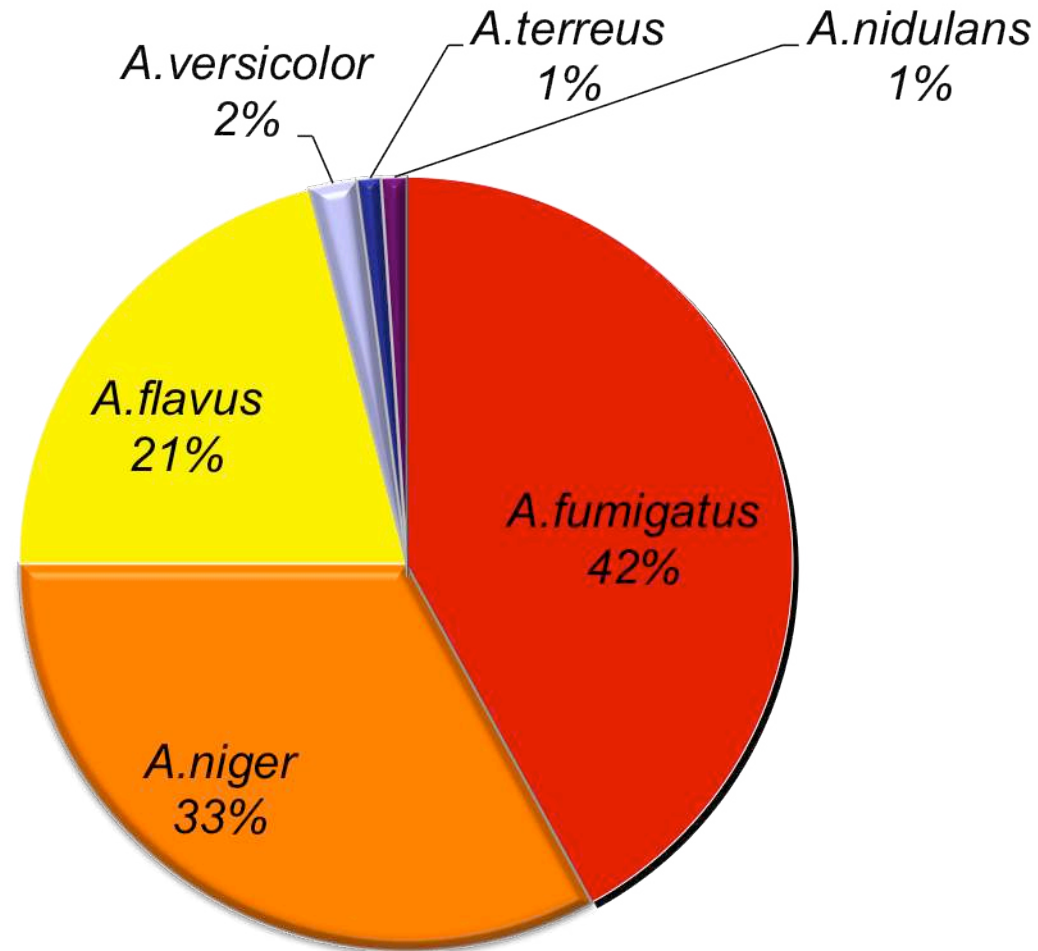


16 – 19 января 2015 г.

- 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 $2,9 \cdot 10^9/л$: 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 Санкт-Петербурге

ЭТИОЛОГИЯ

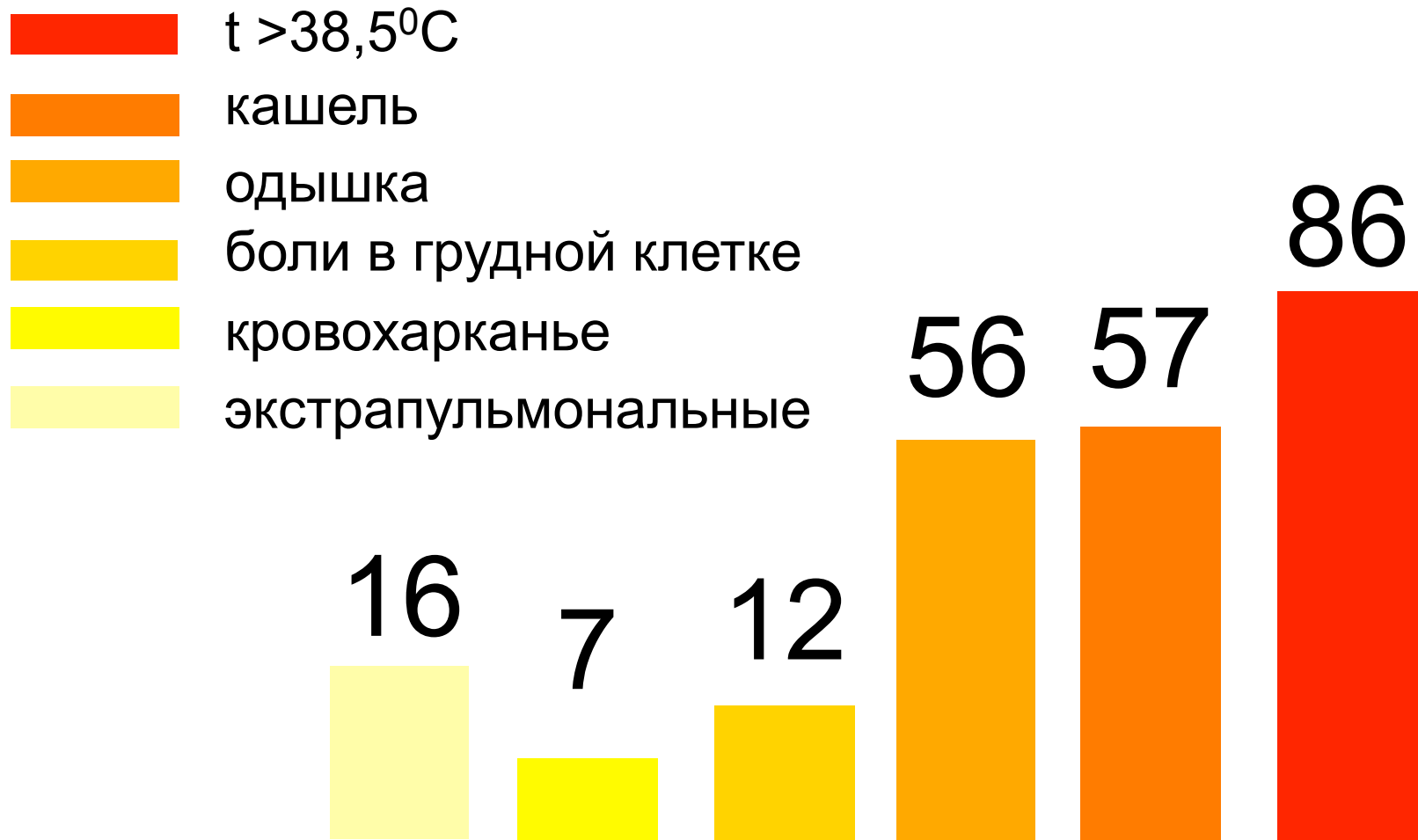


Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге локализация

- 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

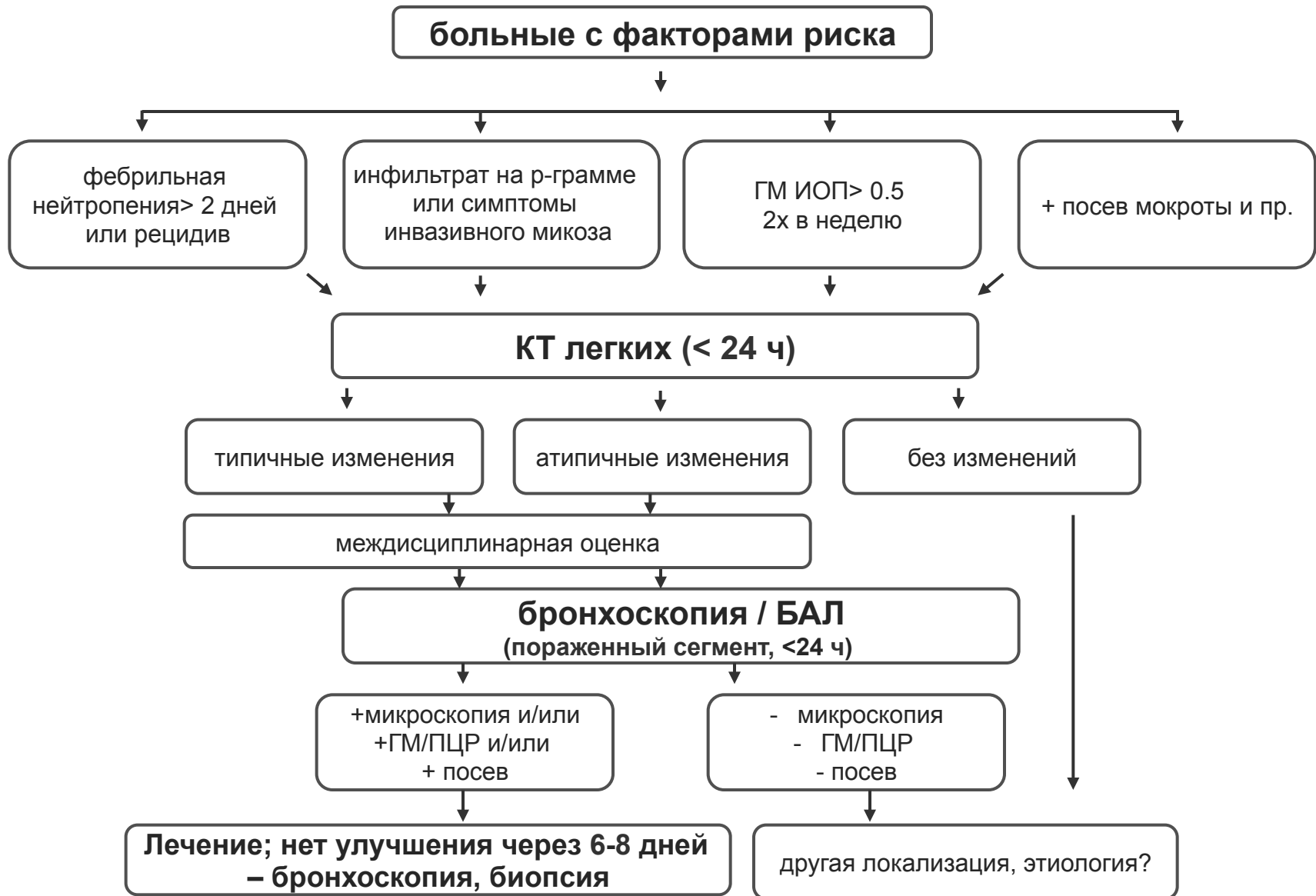
диагностический алгоритм



EFISG

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP



Инвазивный аспергиллез в ОРИТ лечение



Препарат выбора

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

Альтернативные препараты

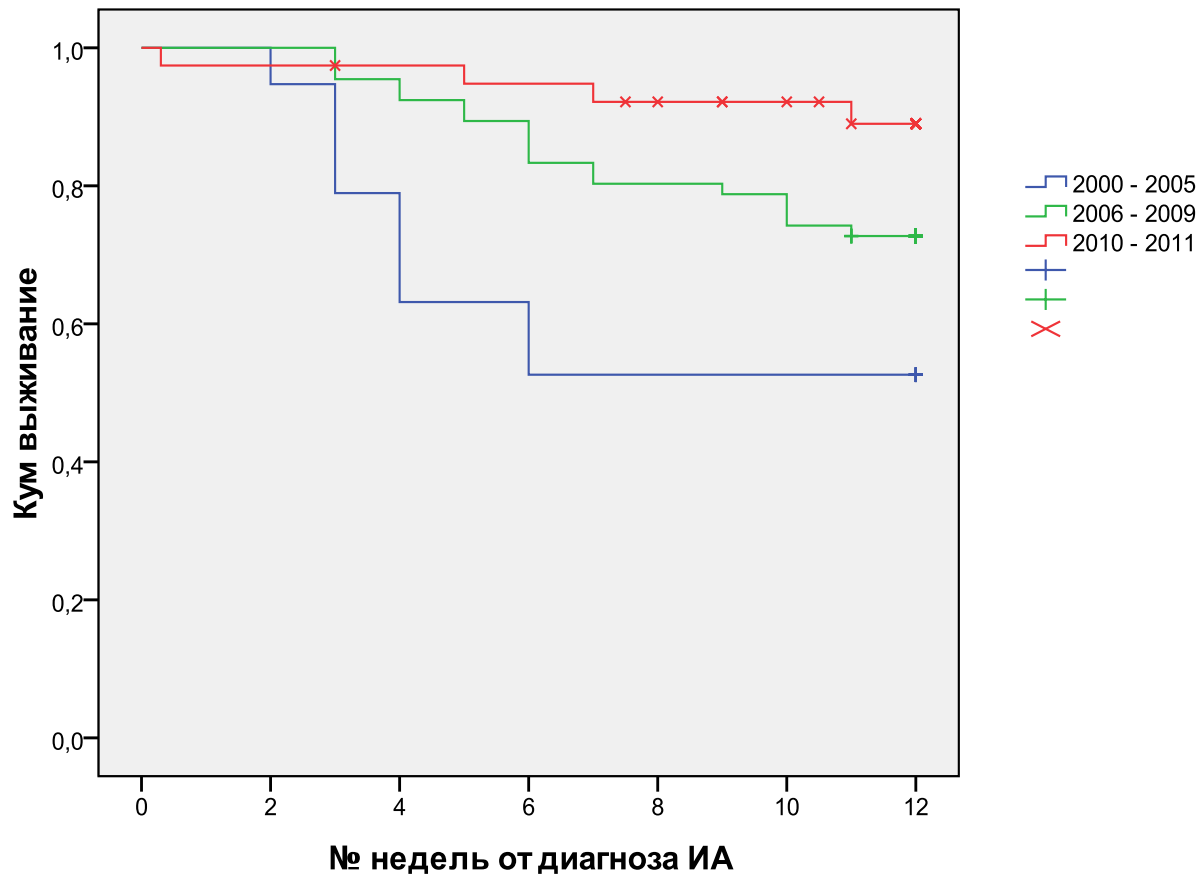
- эхинокандины **B II**
- липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сут **B II**

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 / 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

**Всероссийская научно-практическая конференция по
медицинской микробиологии и клинической микологии
(XIX Кашкинские чтения)
14 – 16 июня 2016 г.**

Регистрация: <http://mycology.szgmu.ru/konference2016/>



Отель «Санкт-Петербург»
(Санкт-Петербург, Пироговская наб. 5/2,

