

Профилактика и лечение грибковых инфекций в гематологии

Дмитриева Н.В.

Понятие инвазивных грибковых инфекций-ИГИ

Распространение ГИ в тканях и по кровяному руслу(ЕМЕА)

Аспергиллез, кандидоз, зигомикоз, фузариоз-основные ИГИ

- Кандидоз - самый распространенный микоз в ОРИТ. Спектр заболеваний, вызываемых *Candida* spp., очень широк. Проявления этой инфекции варьируют от относительно безобидного поверхностного кандидоза с поражением слизистых оболочек до отличающегося высокой летальностью инвазивного поражения различных органов и тканей.

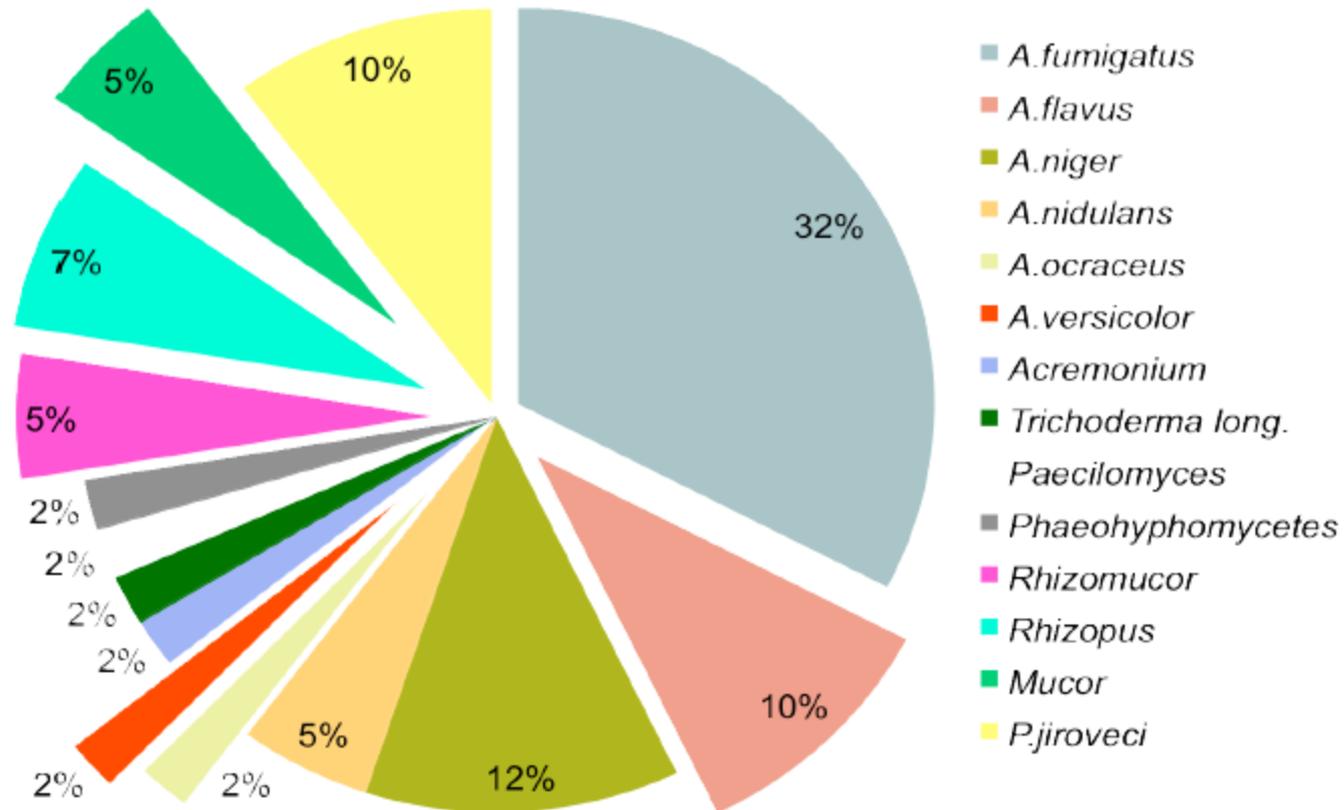
Epidemiology and Risk Factors for Invasive Mould Infection among Hematopoietic Cell Transplant Recipients.

C. GARCIA-VIDAL¹, A. UPTON², K. A. KIRBY², K. A. MARR²;

¹Hosp. Univ. de Bellvitge, Barcelona, Spain, ²Fred Hutchinson Cancer Res. Ctr., Seattle, WA.

- *Aspergillus* species were encountered most frequently (88%), followed by *Fusarium* species (4%), and Zygomycetes (3%).
 - **Аспергиллез- 88%,**
 - **Фузариоз- 4%**
 - **Зигомикоз- 3%**

Инвазивные микозы в гематологии, СПб дети / алло-ТГСК (2009-13, n=146/62)



Волкова А.Г. и соавт., 2013

- **Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database.**

- **Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1091-100. doi: 10.1086/651263**

- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, Ito J, Andes DR, Baddley JW, Brown JM, Brumble LM, Freifeld AG, Hadley S, Herwaldt LA, Kauffman CA, Knapp K, Lyon GM, Morrison VA, Papanicolaou G, Patterson TF, Perl TM, Schuster MG, Walker R, Wannemuehler KA, Wingard JR, Chiller TM, Pappas PG.

- Source

- The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. dkontoyi@mdanderson.org

Было выявлено 983 инвазивных грибковых инфекции среди 875 HSCT реципиентов.

Средний возраст- 49 лет

Наиболее часто выявляли:

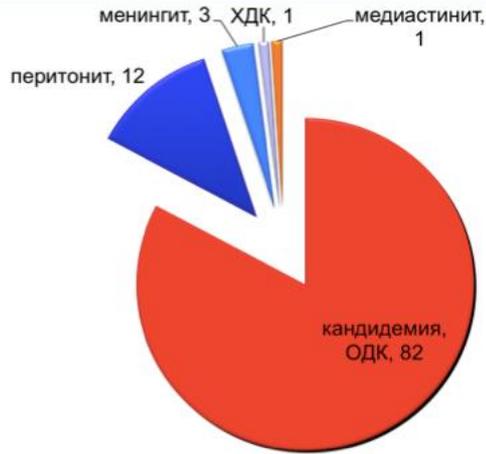
Инвазивный аспергиллез - 43%,

Инвазивный кандидоз- 28%

Зигомикоз- 8%

В ОРИТ- Candida spp занимает 3-4 место после гр(+) патогенов

Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге клинические варианты (2006-2010, n=199)



Климко Н.Н. и соавт. Проблемы мед. микологии 2010

Возбудители сепсиса в 198 ОРИТ Европа, 1-15 мая 2002 г., n=1177 (Н.Н.Климко)

Возбудители	Частота %	Летальность ОРИТ	Летальность стационар
<i>Staphylococcus</i> spp.	30	31.4	39.4
<i>Streptococcus</i> spp.	18	26.5	34.1
<i>Candida</i> spp.	17	32.7	41.0
<i>Pseudomonas</i> spp.	14	36.2	42.9
<i>E. coli</i>	13	22.8	34.8
<i>Klebsiella</i> spp.	6	23.9	31.0
<i>Enterobacter</i> spp.	6	32.8	37.3
<i>Proteus</i> spp.	4	24.5	34.7
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	26.2	26.2
<i>Haemophilus</i> spp.	3	16.2	21.6

Место грибковых инфекций, вызванных
Candida spp., в онкологической клинике
(НМИЦ онкологии им НН Блохина)
Все пат.материалы

K.pneumoniae выделяли в 15.3% (366/4532 штамма),

энтерококки (*S.faecium*+*S.faecalis*) в 9.9% (452/4532 шт.) ,

S.aureus-9.6% (433/4532шт.),

Candida spp- 9.0% (410/4532 шт.),

P.aeruginosa -8.0%(366/4532 шт.),

A.baumannii- 7,3% (331/4532шт.)

Достоверной разницы между частотой выделения энтерококков, *S.aureus* и *Candida* spp. выявлено не было, они составили 9.0-9.0% и по частоте выделения занимали 2-4 место после *K.pneumoniae*.

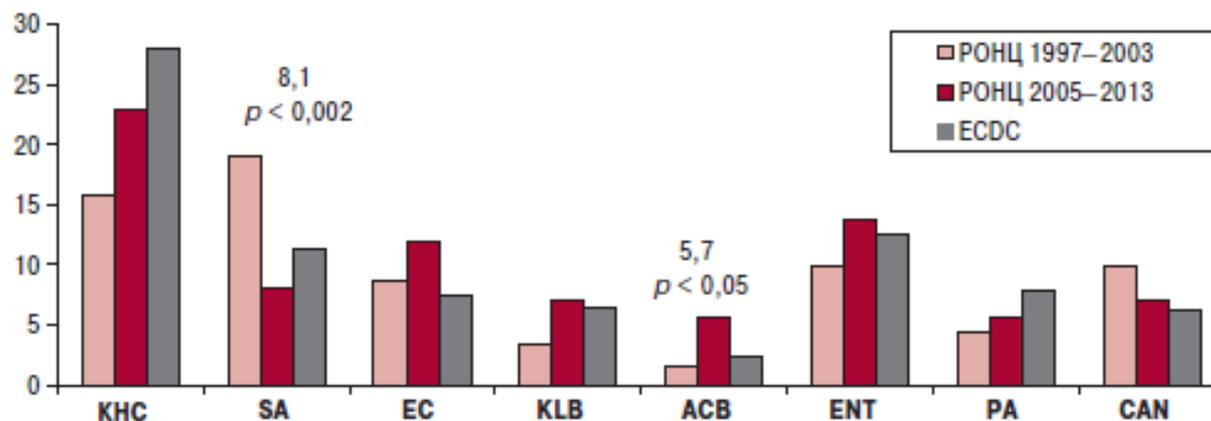


Рис. 1. Наиболее часто выделяемые микроорганизмы при инфекциях кровотока у онкогематологических больных. Данные ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в сравнении с международными
 ACB — *Acinetobacter spp.*; CAN — *Candida spp.*; EC — *E. coli*; ENT — *Enterococcus spp.*; KLB — *Klebsiella spp.*; PA — *P. aeruginosa*
 SA — *S. aureus*; KHC — коагулазонегативные стафилококки.

Кандидемия

диагностика / рекомендации ESCMID 2012

посев крови – обязательное исследование

количество: 3 (от 2 до 4) в день

время: образцы крови для посева последовательно из разных сосудов

метод: прямая венепункция

объем: дети <2 кг: 2-4 мл/сут; от 2 до 12 кг: 6 мл/сут; от 12 до 36 кг: 20 мл/сут;
взрослые: не менее 60 мл/сут

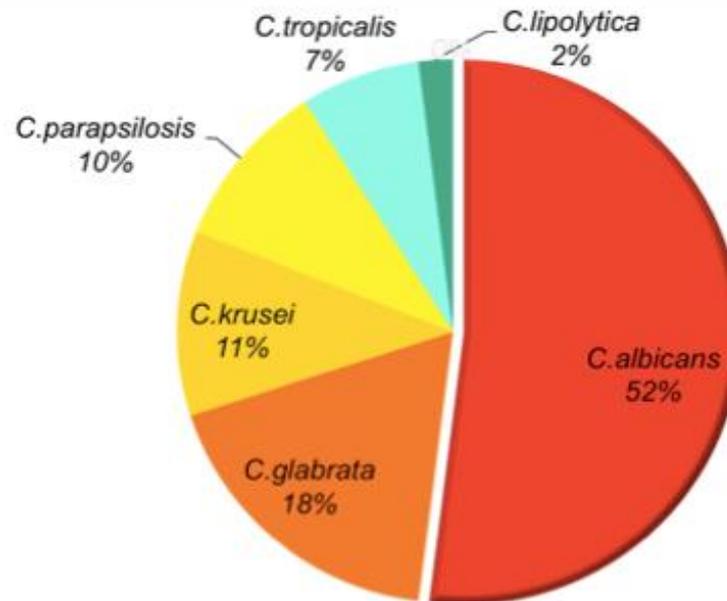
частота исследований: ежедневно, при высоком риске кандидемии

период инкубации: не менее 5 дней

чувствительность диагностики: 50-75% (нейтропения, вид *Candida*)

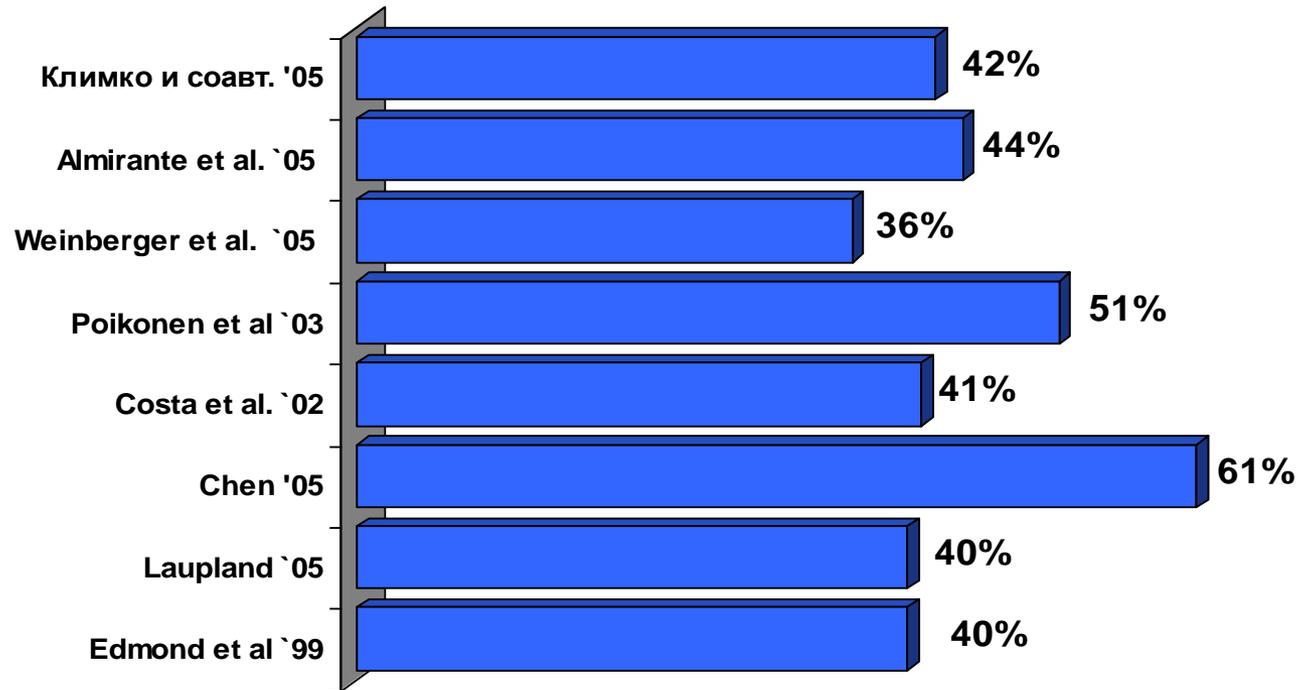
обязательная идентификация возбудителя ($\leq 5\%$ дрожжей в крови – не *Candida*)

Инвазивный кандидоз в ОРИТ, РФ этиология (2011-2012, n=62)



Vasilyeva N.V., Raush E.R., Shagdileeva E.V., Klimko N.N. Susceptibility testing of invasive candidosis pathogens to fluconazole by CLSI M27-A3 method. TIMM-6, 2013

Кандидемия и ОДК
летальность в течение 30 суток (Н.Н.Климко)



Раннее назначение антимикотиков и замена в/в катетера достоверно снижают летальность

Лечение кандидемии/ОДК антифунгальная терапия / выживаемость

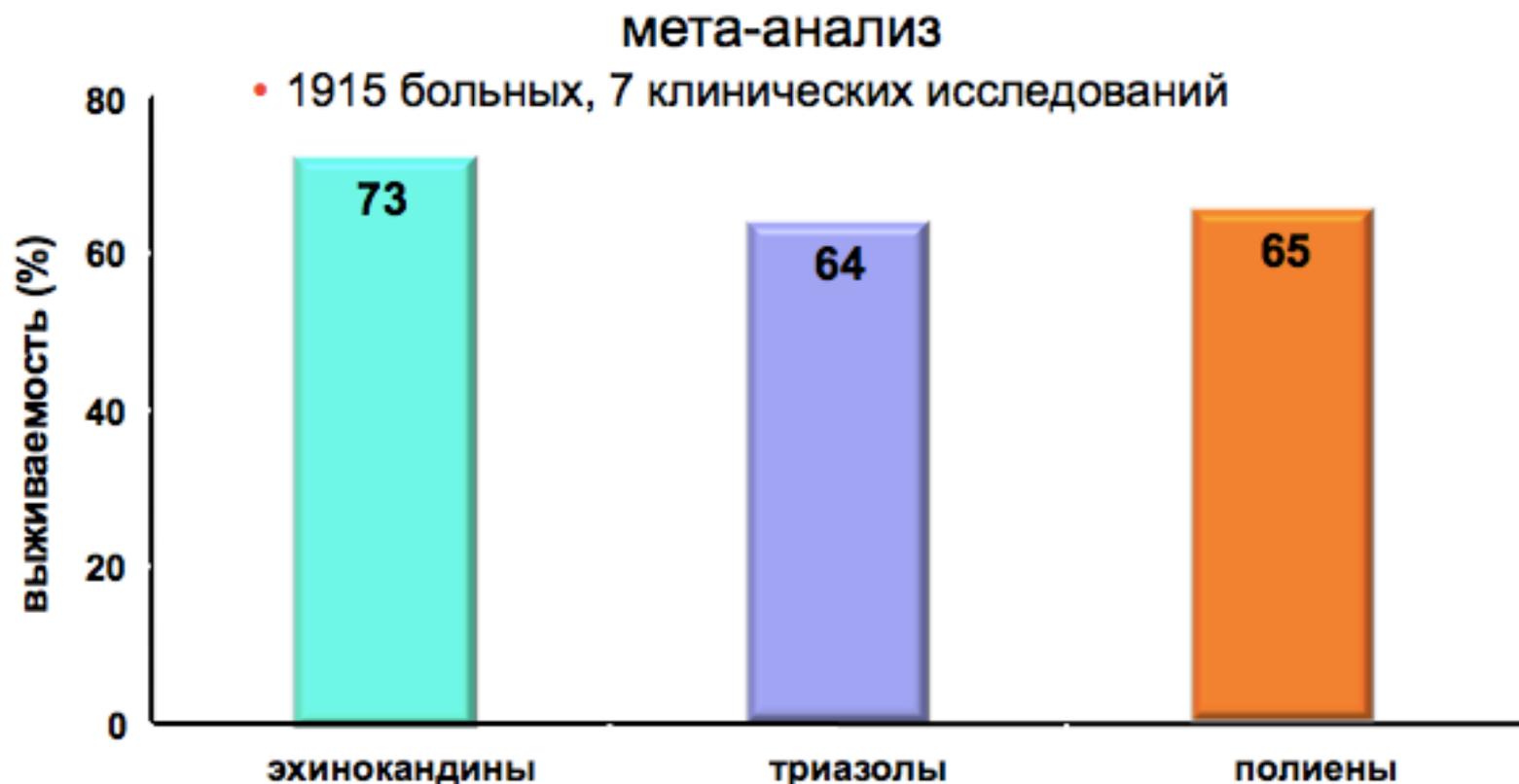


Table 1-5. Summary of IDSA Guidelines for Treating Invasive Candidiasis and Aspergillosis

Disease State	First-Line Treatment	Alternative Regimen(s)
Invasive aspergillosis	Voriconazole 6 mg/kg IV q12h for 2 doses; then 4 mg/kg IV q12h or 200 mg PO q12h	Lipid amphotericin B 3–5 mg/kg IV q24h Caspofungin 70-mg IV loading dose; then 50 mg/day IV Micafungin 100–150 mg/day IV Posaconazole 800 mg/day PO in 2–4 divided doses Itraconazole dose depends on formulation
Candidemia (non-neutropenic patient; moderate-severe illness)	Caspofungin 70-mg IV loading dose; then 50 mg/day IV Micafungin 100 mg/day IV Anidulafungin 200-mg IV loading dose; then 100 mg/day IV	Fluconazole 800-mg IV loading dose; then 400 mg/day IV or PO
Candidemia (neutropenic patient)	Caspofungin 70-mg IV loading dose; then 50 mg/day IV Micafungin 100-mg IV daily Anidulafungin 200-mg IV loading dose; then 100 mg/day IV	Fluconazole 800-mg IV loading dose; then 400 mg/day IV/PO Voriconazole, if mold coverage desired Voriconazole 6 mg/kg IV q12h for 2 doses; then 4 mg/kg IV q12h or 200 mg PO q12h
<i>Candida glabrata</i>	Echinocandin (see above)	Fluconazole or voriconazole with susceptibility testing
<i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazole	Echinocandin, if already responding to therapy
Solid-organ transplant recipient (prophylaxis)	Fluconazole 200–400 mg/day IV/ PO for 7–14 days	Liposomal amphotericin B 1–2 mg/kg/day IV for 7–14 days
ICU prophylaxis (high-risk patients only)	Fluconazole 400 mg/day IV/PO	

ICU = intensive care unit; IDSA = Infectious Diseases Society of America; IV = intravenous; PO = by mouth; q12h = every 12 hours; q24h = every 24 hours.

Российское реаниматологическое общество (РРО)
 Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
 Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
 Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
 Федерация анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации (ФАР)
 Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
 Российское общество патологов-цитологов

Национальное гематологическое общество
 Национальное общество детских гематологов и онкологов
 Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**ПРОТИВОГРИБКОВАЯ
 ПРОФИЛАКТИКА ПРИ
 ТРАНСПЛАНТАЦИИ
 АЛЛОГЕННЫХ
 ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
 СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК**

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

Российское общество хирургов
 Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
 Федерация анестезиологов-реаниматологов
 Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
 Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
 «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ» (ФАР)
 РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
 ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)
 МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

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

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
 Российское Общество Хирургов
 Межрегиональная общественная организация
 «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
 Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
 Общероссийская общественная организация
 «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

**СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА
 ПРИМЕНЕНИЯ
 АНТИМИКРОБНЫХ
 СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ
 УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ**

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

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

Antibiotic Guidelines 2015-2016



Treatment Recommendations
For Adult Inpatients

Also available online at
insidehopkinsmedicine.org/amp

 **JOHNS HOPKINS**
MEDICINE

ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Diagnostic Procedures

ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Prevention and Management of Invasive Infections in Neonates and Children Caused by *Candida* spp.

ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Adults with Haematological Malignancies and after Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT)

ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients

ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Patients with HIV Infection or AIDS

Рекомендации ESCMID 2012

лечение кандидоза

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

r	мета-анализ или систематические обзоры КИ
t	перенос результатов из различных когорт больных или пациентов со сходной иммунологической ситуацией
h	исторический контроль
u	неконтролируемые исследования
a	опубликованные тезисы, а не статьи

Тестирование и оценка чувствительности/резистентности грибов к антимикотикам (азолы и эхинокандины, амфотерицин В)

основаны на определении клинических пороговых значений концентрации препарата (MIC) (EUCAST, CLSI)

ECV - (*epidemiological cutoff value*) – эпидемиологическое пороговое значение- эпидемиологическая метка (разделяет «дикие» штаммы и штаммы с мутациями или иными приобретенными механизмами резистентности) **предназначено для прогнозирования развития резистентности**

Ben-Ami R. et al *Diagnostic Microbiol. And Infect Dis.* 2014; Castanheira M. et al *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; Pfaller MA et al *J. Clin. Microbiol.*, 2012; Pfaller MA, Diekema DJ. . *J. Clin. Microbiol.*, 2012; Pfaller MA et al *Mycopathologia*, 2012, Pfaller MA et al *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014]

**Определение резистентности *Candida spp.* К
антифунгальным препаратам системного действия
эпсилOMETрическим методом (E-тест) с учетом
видоспецифических особенностей кандид
Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.
2015г, N 3**

**T8 N 1 (2016) РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
CANDIDA SPP. К АМФОТЕРИЦИНУ
В У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ**

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- определение значений MIC и ECV для антимикотиков (AM) в отношении *Candida spp.*, выделенных из биоматериалов онкологических больных**



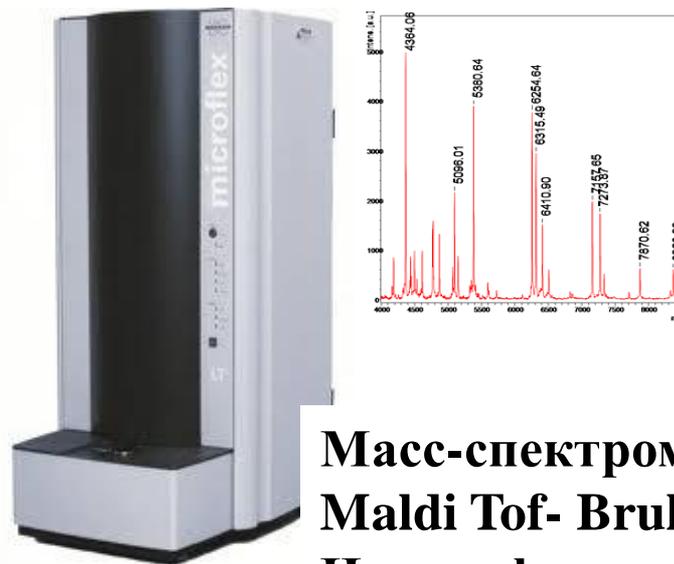
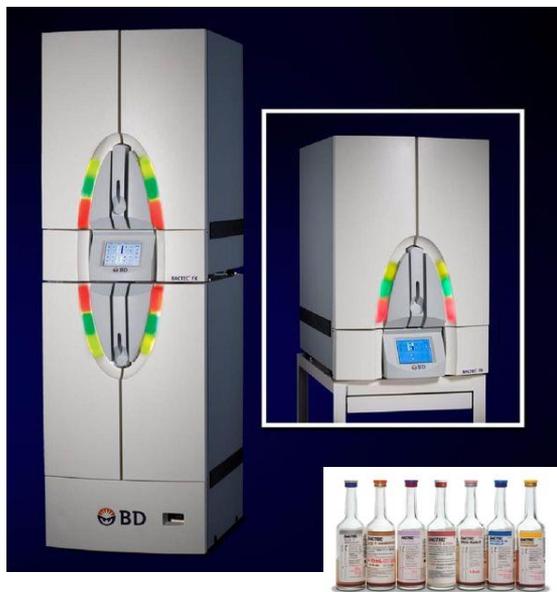
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 1

- **294 штамма (13 видов) *Candida spp.*** (*C. albicans* 141 штамм, *C. parapsilosis* 59 штаммов, *C. glabrata* 39 штаммов, *C. tropicalis* 25 штаммов, *C. krusei* 9 штаммов, *C. lusitaniae* 6 штаммов, *C. guilliermondii* и *C. kefyr* – по 4 штамма каждый вид, *C. dubliniensis* и *C. norvegensis* – по 2 штамма каждый вид, *C. nivariensis*, *C. robusta* и *C. utilis* – по 1 штамму каждого вида). Все штаммы выделены из крови, плевральной жидкости, БАЛ и прочих биоматериалов онкологических больных, находящихся в НМИЦ им. Н.Н. Блохина с февраля 2013 г по март 2014г.

Вайтек-2
Идентификация,
Чувствительность
Определение МИК



Микробиологический геманализатор
BD VacTec



Масс-спектрометр
Maldi ToF- Bruker
Идентификация-
Минимум времени и
ленег



Микробиологический геманализатор
VactAlert BioMerieux

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 2

- **Идентификация:** *MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany)*
- **Антибиотикограмма:** эпсилOMETрический метод (E-тест, *Etest®*, *BioMerieux, France*)
- **оценка полученных значений МІС:** в основе - результаты международного исследования с вовлечением 4х регионов мира по программе SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (CLSI) с пересмотренными значениями МІС и установленными ЕСV
- [Pfaller MA, Diekema DJ., J. Clin. Microbiol. 2012; Pfaller MA et al., J. Clin. Microbiol. 2013]

Результаты определения чувствительности к антимикотикам

Е-тест. *Candida tropicalis*. Четкий конечный показатель МИК каспофунгина 0.125 мкг/мл, МИК микафунгина 0.023 мкг/мл

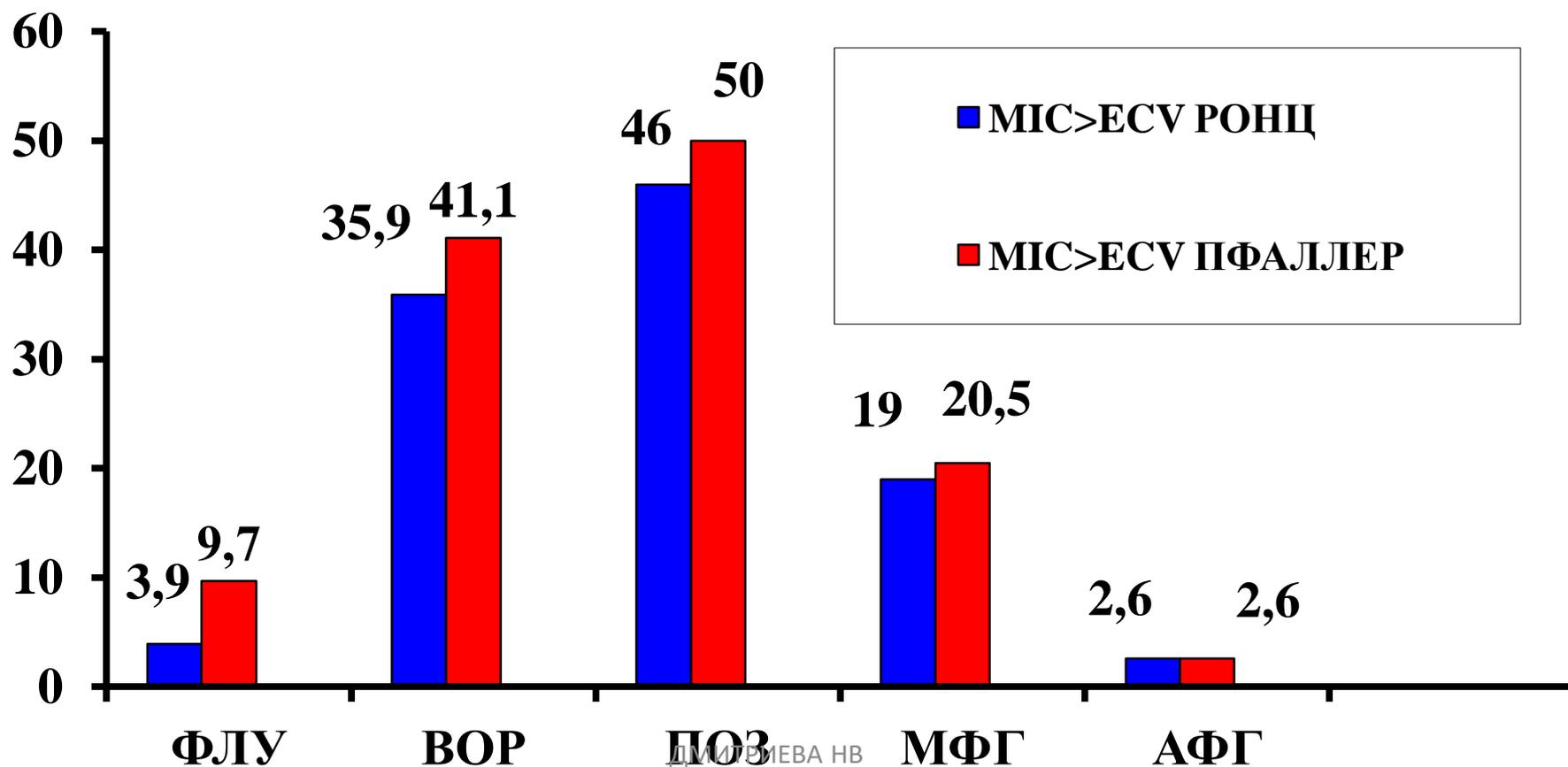
Е-тест. *Candida albicans*. Резистентность к флуконазолу и позаконазолу – отсутствие ингибирования роста



Профиль резистентности *Candida spp.* к АФС (Е-тест) [РОНЦ, , 2013 – 2014] 2

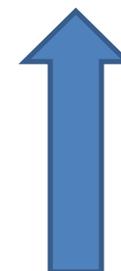
АФС	<i>C. albicans</i>		<i>C. parapsil</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. tropical</i>		<i>C. krusei</i>	
	% МІС > ECV	<u>% R</u>	% МІС > ECV	<u>% R</u>						
Касп	36,9	4,2	45,8	32,2	97,4	0	76	0	66,7	11,1
Мика	24,8	1,4	0	1,7	25,6	2,6	0	0	77,8	0
Анид	4,9	2,1	0	3,4	0	0	0	0	0	0

% потенциально резистентных штаммов РОИЦ (Pfaller 2013 в сравнении с Pfaller 2014+ Espinel-Ingroff 2014)



Значения МИК (мкг/мл) для амфотерицина В и *Candida spp.* (Е-тест)

Вид (количество штаммов)	МИК амфотерицина В (мкг/мл)													
	0,047	0,064	0,094	0,19	0,125	0,23	0,25	0,38	0,50	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0
<i>C. albicans</i> (118)	2	4	4	10	28	0	41	13	11	2	3	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> (51)	0	0	1	2	5	0	12	3	18	2	4	3	0	1
<i>C. glabrata</i> (36)	0	0	0	1	0	0	4	7	19	2	3	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (20)	0	0	0	0	1	0	2	3	8	1	4	0	1	0
<i>C. krusei</i> (9)	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0	3	0	0	0
<i>C. lusitaniae</i> (6)	0	0	0	0	0	0	3	0	2	1	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (3)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i> (3)	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. dubliniensis</i> (2)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>C. norvegensis</i> (2)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>C. nivariensis</i> (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<i>C. robusta</i> (1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. utilis</i> (1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Всего (253)	3	4	6	14	35	1	66	28	65	8	18	3	1	1



Значения МИК (мкг/мл) для амфотерицина В и *Candida* spp. (Vitek 2) ←

Вид (количество штаммов)	МИК амфотерицина В (мкг/мл)		
	≤0,25	≤0,50	= 1
<i>C. albicans</i> (118)	74	41	3
<i>C. parapsilosis</i> (51)	10	41	0
<i>C. glabrata</i> (36)	22	14	0
<i>C. tropicalis</i> (20)	19	1	0
<i>C. krusei</i> (9)	4	4	1
<i>C. lusitaniae</i> (6)	6	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (3)	3	0	0
<i>C. kefyr</i> (3)	1	2	0
<i>C. dubliniensis</i> (2)	2	0	0
<i>C. norvegensis</i> (2)	1	1	0
<i>C. nivariensis</i> (1)	0	1	0
<i>C. robusta</i> (1)	1	0	0
<i>C. utilis</i> (1)	1	0	0
Всего (253)	144	105	4

Амфотерицин В

Парентеральное введение обычного Амфотерицина В часто связано с реакциями, развивающимися

во время инфузии (1),

токсическими эффектами (2),

почечной недостаточности (3).

Эти основные три проблемы привели к созданию трех его липид-ассоциированных форм:

Липосомальный Амфотерицин В, в котором действующее вещество инкапсулировано в фосфолипид-содержащие липосома;

Амфотерицин В-липидный комплекс, в котором амфотерицин образует ленточный комплекс с фосфолипидами и

Амфотерицин В коллоидная дисперсия, при которой амфотерицин образует жировые диски в комплексе с холестерол-сульфатом.

Эти три формы являются менее токсичными вследствие изменения фармакологического распределения.



АСПЕРГИЛЛЕЗ

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге локализация (n=445)

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



Klimko N. et al. ТИММ-6, 2013

Дмитриева Н.В.

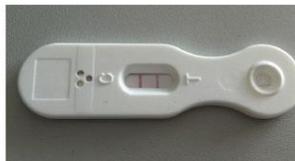
Аспергиллез – актуальность проблемы

- Аспергиллез перегнал кандидозы в качестве ведущей причины смертности
- С 1980 года отмечено 357%-ное увеличение смертности от инвазивного аспергиллеза
- Общая летальность от инвазивного аспергиллеза у реципиентов ТКМ достигает **87%**, а у пациентов с диссеминированным аспергиллезом или поражением ЦНС – **88% - 100%**

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге диагностика (n=445)

Диагностика микозов серология

- ГМ / БАЛ
- чувствительность - 100%
- специфичность - 81%
- PPV - 71%
- NPV - 100%



Thornton et al. Detection of IPA in hematological malignancy patients by using lateral-flow technology. J Vis Exp 2012

■ компьютерная томография	92%
■ тест на галактоманнан <i>Platelia Aspergillus</i>	64%
■ выявление возбудителя при посеве	31%
■ выявление возбудителя при микроскопии	20%
■ гистологическое исследование	7%

Klimko N. et al. TIMM-6, 2013

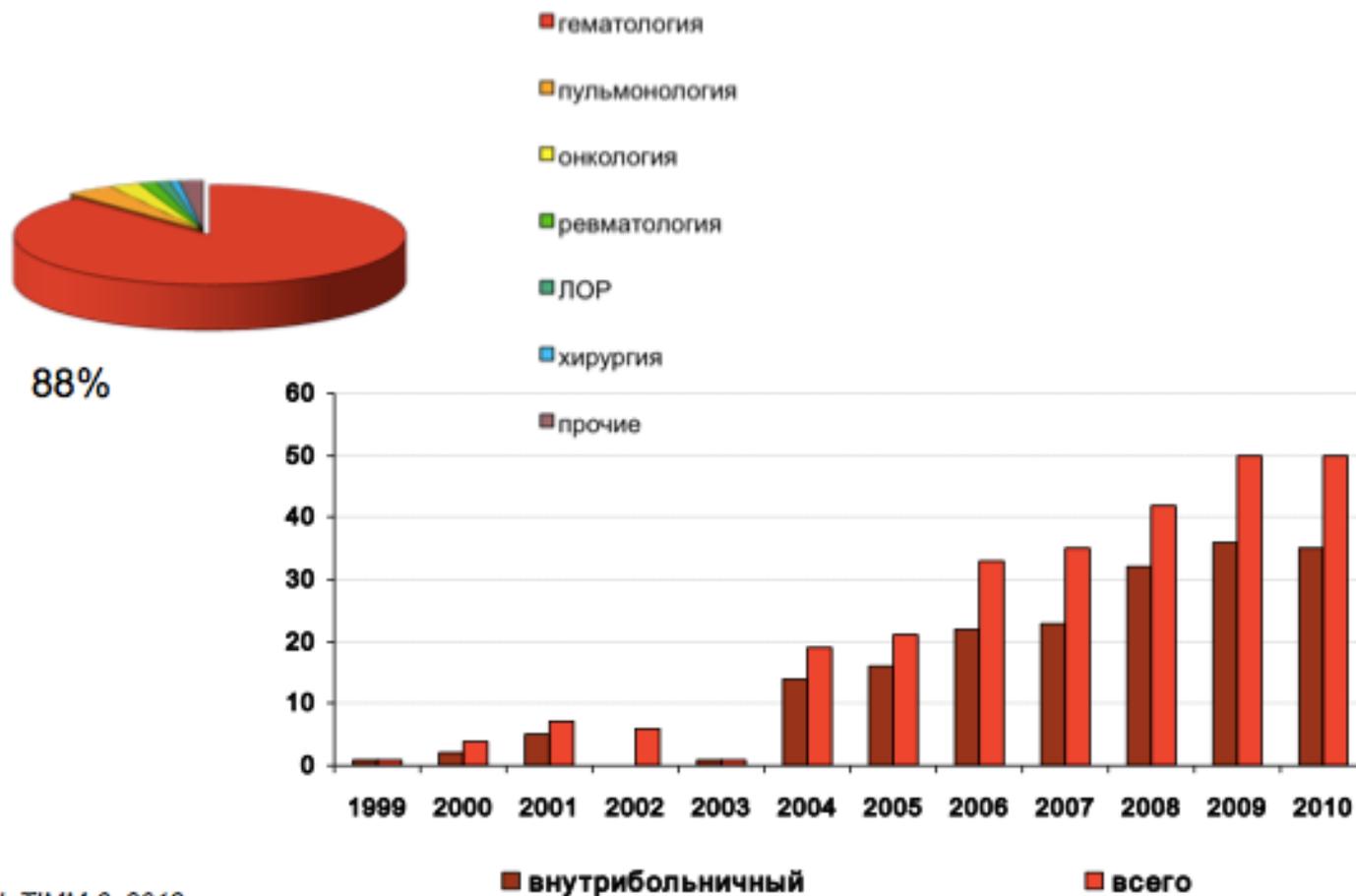
Диагностика микозов

КТ, МРТ / ECIL-4

- у больных с факторами риска показанием для проведения КТ легких являются фебрильная нейтропения >96 часов или появление локальных симптомов пневмонии **AI**

- у больных с факторами риска даже неспецифичные изменения на КТ легких являются показанием для дальнейшей диагностики (бронхоскопия, биопсия и пр.) и назначения ЛС с антиплесневой активностью **BII**

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге 1999-2012 г., n=445



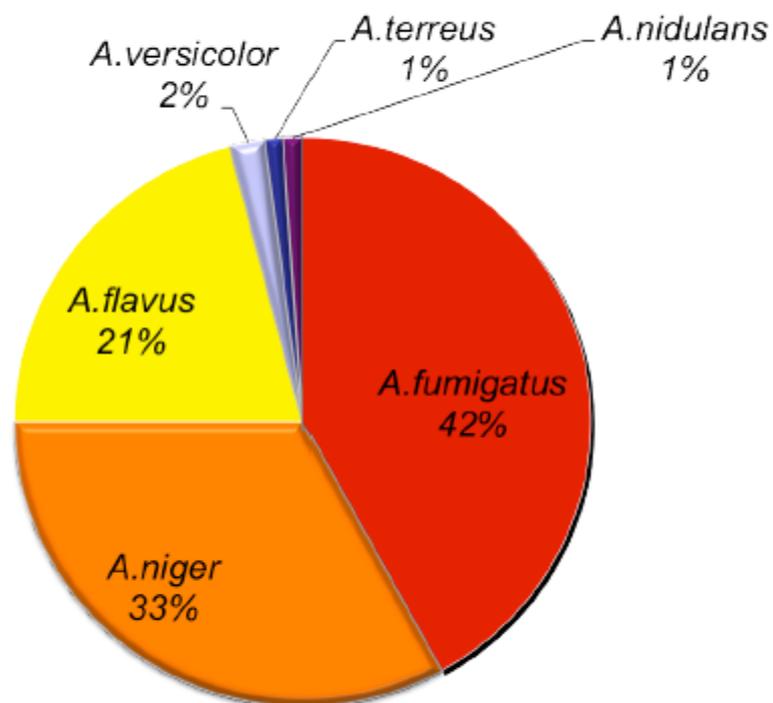
Klimko N. et al. TIMM-6, 2013

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге факторы риска (n=445)



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

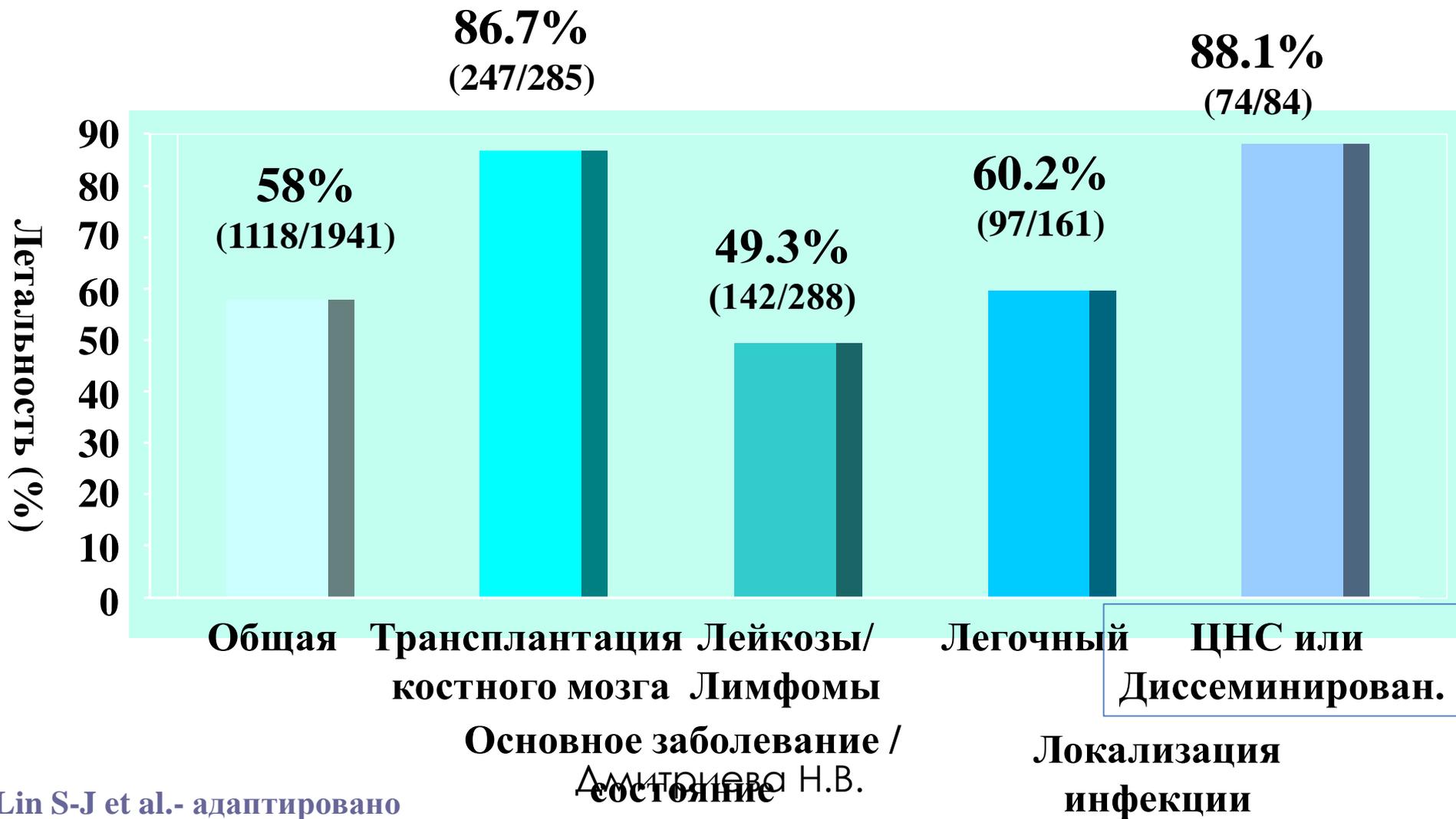
ЭТИОЛОГИЯ



Klimko N. et al. TIMM-6, 2013

Летальность от инвазивного аспергиллеза

(мета-анализ 1941 больных из 50 исследований)

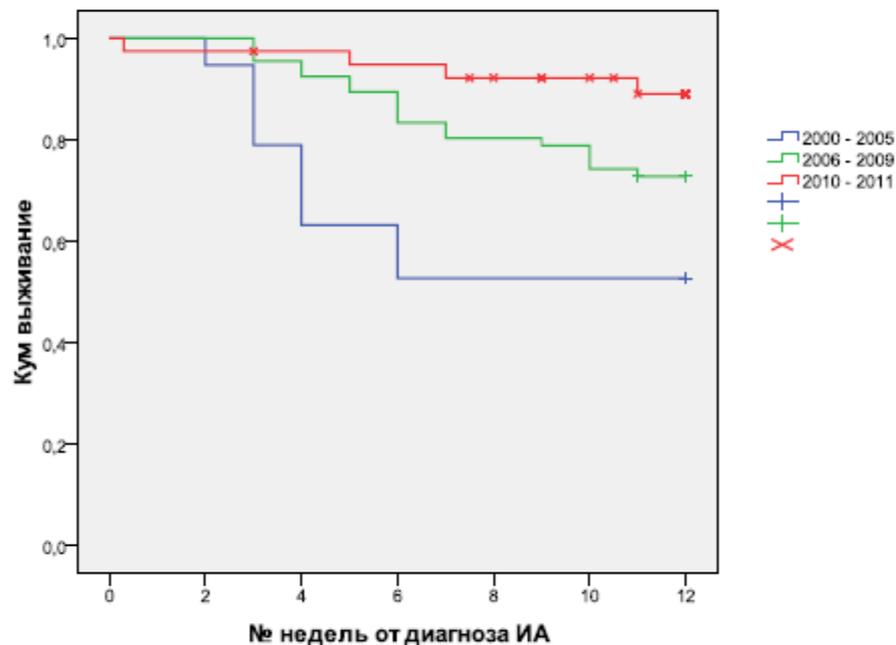




Инвазивный аспергиллез больные после ТГСК / выживаемость



Общая Выживаемость



Log Rank (Mantel-Cox) = 0.003

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

Table 1-5. Summary of IDSA Guidelines for Treating Invasive Candidiasis and Aspergillosis

Disease State	First-Line Treatment	Alternative Regimen(s)
Invasive aspergillosis	Voriconazole 6 mg/kg IV q12h for 2 doses; then 4 mg/kg IV q12h or 200 mg PO q12h	Lipid amphotericin B 3–5 mg/kg IV q24h Caspofungin 70-mg IV loading dose; then 50 mg/day IV Micafungin 100–150 mg/day IV Posaconazole 800 mg/day PO in 2–4 divided doses Itraconazole dose depends on formulation
Candidemia (non-neutropenic patient; moderate-severe illness)	Caspofungin 70-mg IV loading dose; then 50 mg/day IV Micafungin 100 mg/day IV Anidulafungin 200-mg IV loading dose; then 100 mg/day IV	Fluconazole 800-mg IV loading dose; then 400 mg/day IV or PO
Candidemia (neutropenic patient)	Caspofungin 70-mg IV loading dose; then 50 mg/day IV Micafungin 100-mg IV daily Anidulafungin 200-mg IV loading dose; then 100 mg/day IV	Fluconazole 800-mg IV loading dose; then 400 mg/day IV/PO Voriconazole, if mold coverage desired Voriconazole 6 mg/kg IV q12h for 2 doses; then 4 mg/kg IV q12h or 200 mg PO q12h
<i>Candida glabrata</i>	Echinocandin (see above)	Fluconazole or voriconazole with susceptibility testing
<i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazole	Echinocandin, if already responding to therapy
Solid-organ transplant recipient (prophylaxis)	Fluconazole 200–400 mg/day IV/ PO for 7–14 days	Liposomal amphotericin B 1–2 mg/kg/day IV for 7–14 days
ICU prophylaxis (high-risk patients only)	Fluconazole 400 mg/day IV/PO	

ICU = intensive care unit; IDSA = Infectious Diseases Society of America; IV = intravenous; PO = by mouth; q12h = every 12 hours; q24h = every 24 hours.

Voriconazole-refractory invasive aspergillosis

[Se Yoon Park](#), [Jung-A Yoon](#), and [Sung-Han Kim](#)

- Было показано, что при первичной терапии ИА смертность в группе вориконазола (29%), была ниже, чем в группе, получавшей амфотерицин-В (42%), вориконазол - препарат выбора для лечения ИА. Однако у некоторых пациентов с ИА наблюдается **клиническое ухудшение, несмотря на терапию вориконазолом**. Вориконазол-рефрактерный ИА может быть далее классифицирован как болезнь, связанная с (1) неправильным диагнозом или ко-инфекцией; (2) недостаточным уровнем вориконазола в крови; (3) недостаточная концентрация лекарственного средства в тканях

Recent UK and Dutch studies reported **itraconazole-resistance frequencies of 5.0%** and 5.3%, respectively; the levels of such resistance have recently increased markedly

Table 1. Analysis of Individual *Aspergillus fumigatus* Colonies and Tissue Samples from Three Patients with Proven Invasive aspergillosis

Patient	Date	Sample*	No. of Colonies	MIC (mg/L) (Interpretation)			Genotype	Mutation
				ITZ	VCZ	PCZ		
	1/30/2013	Bronchoalveolar lavage	1 [†]	>16 (R)	4 (R)	2 (R)	A	TR ₃₄ /L98H
	2/1/2013	Tissue: left lung	2	>16 (R)	16 (R)	2 (R)	B	TR ₃₄ /L98H
	2/1/2013	Tissue: right lung	4	1 (S)	1 (S)	0.25 (I)	C	Wild type
	11/28/2014	Bronchoalveolar lavage	1 [‡]	1 (S)	1 (S)	0.063 (S)	D	Wild type
	12/8/2014	Bronchial aspirate	1	0.25 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	E	Wild type
			1	0.25 (S)	8 (R)	0.125 (S)	F	TR ₄₆ /Y121F/T289
	12/11/2014	Bronchial aspirate	2	0.25 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	E	Wild type
			18	0.5 (S)	16 (R)	0.25 (I)	F	TR ₄₆ /Y121F/T289
	12/15/2014	Bronchial aspirate	1	0.25 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	D	Wild type
	12/29/2014	Sputum	1	0.25 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	D	Wild type
	1/19/2015	Tissue: right lung (cavity)	20	0.5 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	E	Wild type
	1/19/2015	Tissue: left lung (nodule)[§]						Wild type
	1/19/2015	Tissue: right lung (nodule)[§]						N.A.
	1/19/2015	Tissue: right lung (nodule)[§]						Wild type
	1/19/2015	Tissue: right lung (nodule)[§]						Wild type
	1/19/2015	Tissue: kidney transplant[§]						N.A.
	5/27/2015	Bronchoalveolar lavage	1	0.125 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	G	Wild type
	6/5/2015	Sputum	1	0.125 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	G	Wild type
	6/10/2015	Sputum	1 [‡]	>16 (R)	8 (R)	0.5 (R)	H	TR ₃₄ /L98H
	6/19/2015	Sputum	1	0.125 (S)	0.5 (S)	0.063 (S)	G	Wild type
	8/7/2015	Tissue: brain biopsy	1	>16 (R)	4 (R)	0.25 (I)	H	TR ₃₄ /L98H

Author disclosures are available with the text of this letter at www.atsjournals.org.

Eva Kolwijck, M.D., Ph.D.
 Hans van der Hoeven, M.D., Ph.D.
 Ruud G. L. de Sévaux, M.D., Ph.D.
 Jaap ten Oever, M.D., Ph.D.
 L. Lucia Rijstbergen, M.D.
 Henrich A. L. van der Lee, B.S.
 Jan Zoll, Ph.D.
 Willem J. G. Melchers, Ph.D.
 Paul E. Verweij, M.D., Ph.D.
 Radboud University Medical Center
 Nijmegen, the Netherlands

EDITOR'S CHOICE

Editorial Commentary: Voriconazole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Should We Be Concerned? 

David W. Denning , Paul Bowyer

Clinical Infectious Diseases, Volume 57, Issue 4, 15 August 2013, Pages 521–523, <https://doi.org/10.1093/cid/cit321>

Published: 10 May 2013 Article history ▼

Editorial Commentary: Voriconazole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Should We Be Concerned? FREE

David W. Denning , Paul Bowyer

Clinical Infectious Diseases, Volume 57, Issue 4, 15 August 2013, Pages 521–523, <https://doi.org/10.1093/cid/cit321>

Published: 10 May 2013 **Article history** ▼

Связь между использованием триазольных фунгицидов и появлением экологических штаммов *A. fumigatus*, устойчивых к триазолам. Эти вопросы были рассмотрены комитетом, созданным Европейским центром по контролю за заболеваниями (включая авторов этой редакционной статьи), который вынес несколько рекомендаций в феврале 2013 года [11]. В 2011 году мировой рынок защиты растений стоил 48 млрд. Долл. США и ежегодно растет примерно на 5%. По оценкам, потери урожая от грибов составляют приблизительно 10% от всех культур с последующими потерями, вызванными порчей хранящихся пищевых продуктов. Из всех пестицидов, разбрызгиваемых на сельскохозяйственных культурах, 40% являются фунгицидами. Более 25% общих продаж фунгицидов - азолы, и большинство из них - триазолы.

Инвазивный аспергиллез стартовая терапия

	<i>ECIL III 2009</i>	<i>IDSA 2008</i>	<i>BSH 2008</i>
вориконазол	A I	A I (1-я линия)	рекомендован
АмВ л	B I	A I (1-я линия для некоторых б-х)	рекомендован
АмВ лк	B II	-	-
АмВ кд	D I	-	-
АмВ д	D I	-	не рекомендован - A I
каспофунгин	C II	альтернативный	рекомендован
микафунгин		альтернативный	рекомендован
позаконазол		альтернативный	-
итраконазол	C III	альтернативный	-
комбинация	D III	не рекомендована B II	не рекомендована - A I
хирургия (отдельные б-е)	C III	B III	B III

Инвазивный аспергиллез при неэффективности стартовой терапии

	ECIL III 2009	IDSA 2008	BSH 2008
АмВ л	В III	А II	Рекомендаций нет. Дизайн проведенных исследований слишком гетерогенный, поэтому невозможно создать рекомендации на основании полученных данных.
АмВ лк	В III		
позаконазол	В II	В II	
вориконазол	В II		
итраконазол	С III	В II	
каспофунгин	В II	В II	
микафунгин		В II	
комбинированная терапия	С II (кандин + л-АМВ или кандин + вори)	В II	

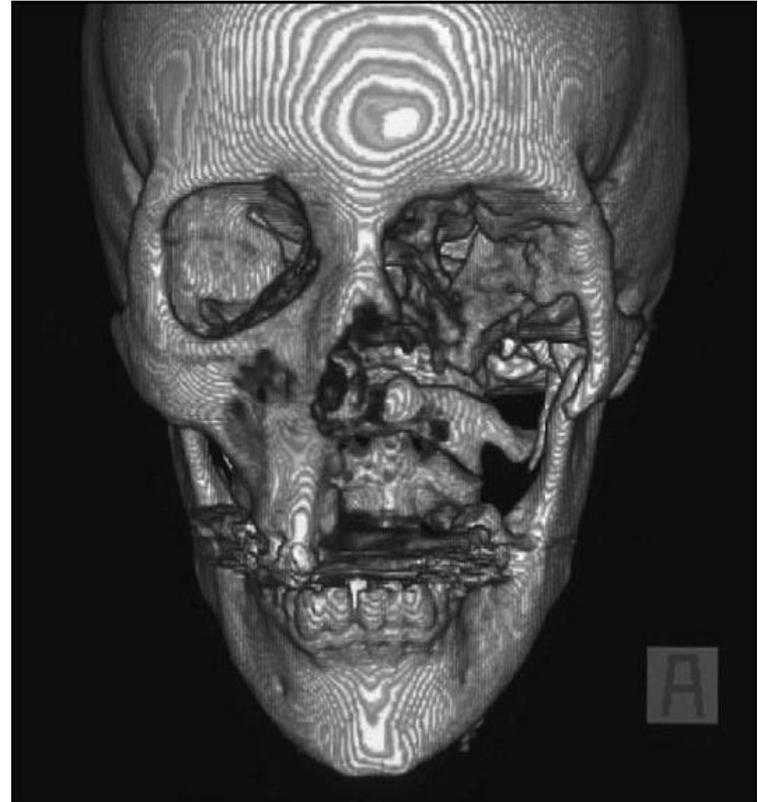
Инвазивный аспергиллез

хирургическое лечение

- поражение головного мозга **A II**
- легочное кровотечение или высокая его вероятность **B III**
- поражение придаточных пазух носа, перикарда, эндокарда, сосудов, костей **B III**
- необходимость подтверждения диагноза **B III**
- удаление одиночного очага для снижения риска прогрессирования или рецидива во время цитостатической терапии или алло-ТКСК **B II**

Walsh TJ et al, IDSA Guidelines for Aspergillosis CID 2008;46:627-60

Зигомикоз/муکورмикоз

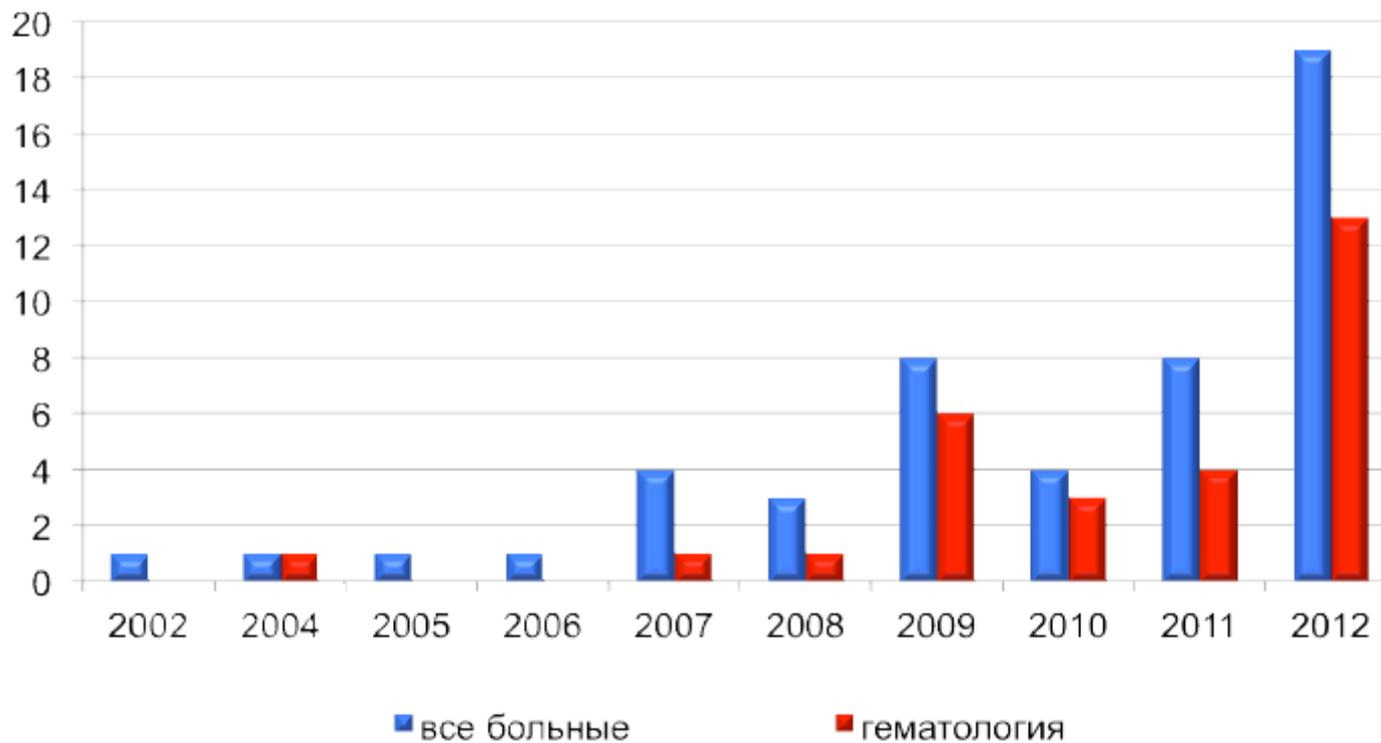


- *Слайды предоставлены дмн Багировой НС*

Частота инвазивного зигомикоза

- США - 1,7 случаев на 1 000 000 населения в год)
[Rees J., CID, 1998]
- Аутопсии: 1-5 случаев на 10 000 аутопсий
[Thajeb P. et al. Scand. J. Infect. Dis., 2004)]
- Существенно чаще случаи зигомикоза отмечаются в группе больных повышенного риска ИГИ: онкогематологические пациенты, реципиенты костного мозга, трансплантация органов - 2-3% [Marty F.M. et al. N. Engl. J. Med. -2004]
- **Случаи зигомикоза в центрах трансплантации** увеличились в течение периода активного наблюдения - с 1.7 на 1000 в 2001 до 6.2 на 1000 в 2004, **причем отмечено преобладание *Rhizopus spp.*** Такое положение могло **развиться** вследствие активной противогрибковой профилактики или терапии с применением вориконазола, **эффективного против *Aspergillus spp.*, но не *Zygomycetes***
[Pongas G.N et al. Clin. Microbiol. Infect 2009]

Мукомироз в Санкт-Петербурге 2002-2012



Мукормикоз в Санкт-Петербурге онкогематологические больные / факторы риска

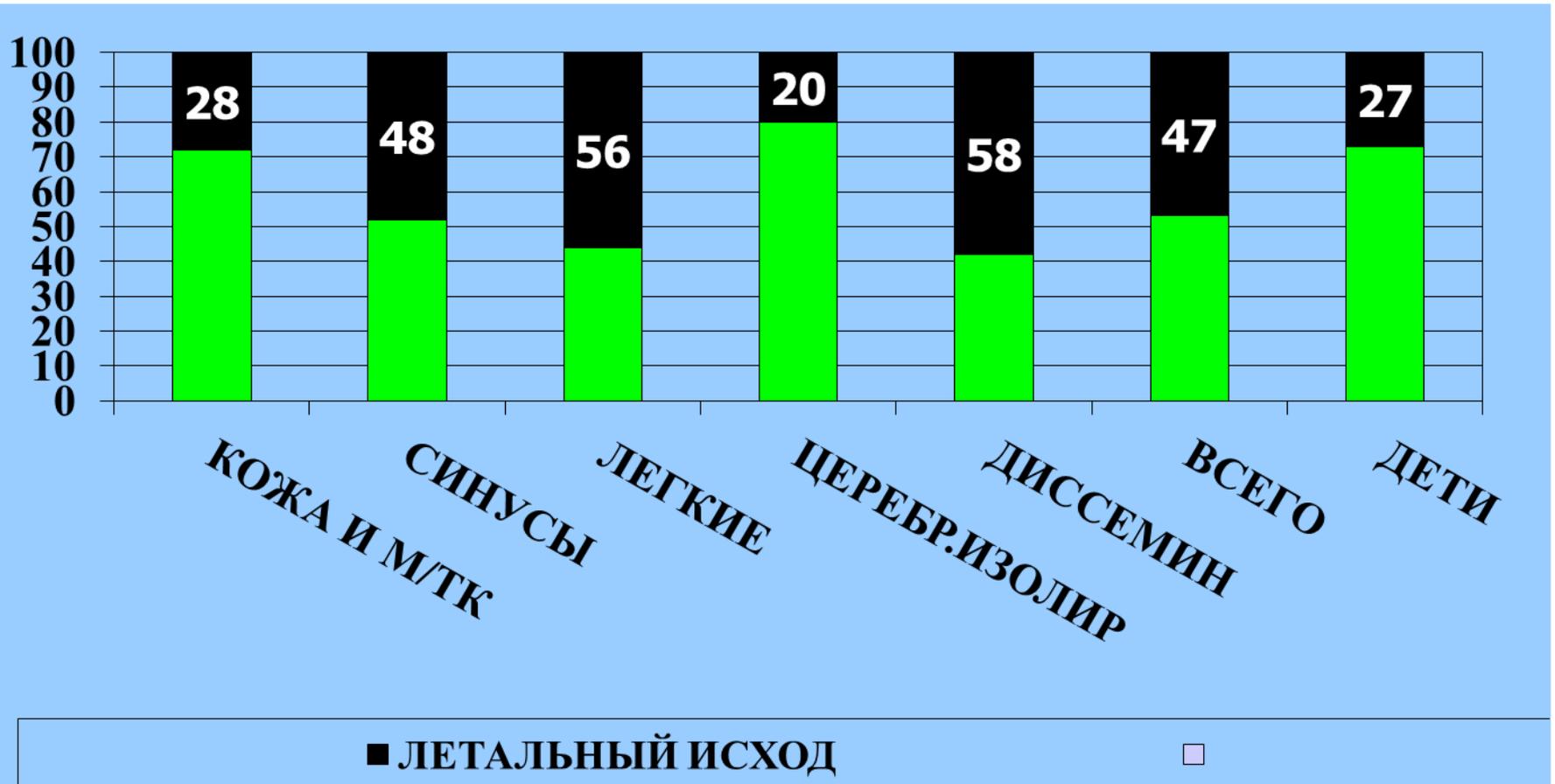
цитостатическая химиотерапия (среднее число курсов – 3)	55%
ТГСК+ РТПХ + иммуносупрессия	45%
агранулоцитоз (медиана – 30 д)	90%
лимфоцитопения (медиана – 21 д)	90%

У 50% б-х мукормикоз развился одновременно или после аспергиллеза

Klimko N. et al. ECCMID 2012. P-806.

ЗИГОМИКОЗ:

летальность при различных локализациях



Зигомикоз –инвазивный микоз, обусловленный низшими грибами класса *Zygomycetes*.

- Порядок *Mucorales* - острая ангиоинвазивная инфекция у **иммунокомпрометированных пациентов,** широкое распространение
- Порядок *Entomophthorales* – хроническая инфекция кожи и мягких тканей у **иммунокомпетентных пациентов,** ограниченное распространение

Мукормикоз в Санкт-Петербурге гематология, онкология (2005-2011, n=17)

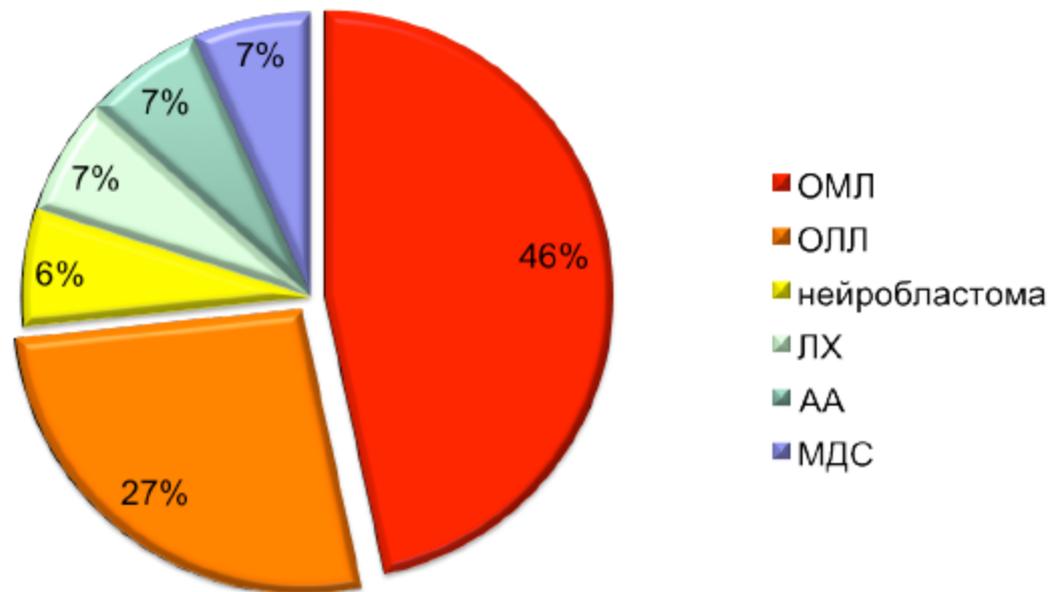


диссеминация у 44% больных

Klimko N. et al. ECCMID 2012. P-806.

Мукормикоз в Санкт-Петербурге гематология, онкология (2005-2011, n=17)

Фоновые заболевания



Klimko N. et al. ECCMID 2012. P-806.

Возбудители зигомикоза

(Roden M.M. et al, CID 2005; 41: 634-653)

микроб	Всего больных(%)	Летальн./микроб(%)
<i>Rhizopus species</i>	125(27)	105/218(48)
<i>R. oryzae</i>	55(12)	26/55(47)
<i>Mucor species</i>	85(18)	44/85(52)
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	34(7)	26/34(76)
<i>Apophysomyces elegans</i>	27(6)	6/27(22)
<i>Lichteimia (Absidia) spp</i>	25(5)	8/25(32)
<i>Saksenae species</i>	21(5)	9/21(43)
<i>Rhizomucor pusillus</i>	9(4)	10/19(53)

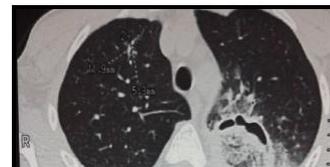
[Kyung J. Kwon-Chung, CID 2012] Дмитриева Н.В.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ СИСТЕМНЫХ АНТИФУНГАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ЗИГОМИЦЕТОВ

(MRL data and Dannaoui E *et al.* JAC 2003; 51: 45-52)

	АМВ	ИТРА	ПОЗА	БОРИ	ЭХИНО
<i>Rhizopus arrhizus</i>	+	+/-	+	-	-
<i>Rhizopus microsporus</i>	+	+/-	+	-	-
<i>Rhizomucor pusillus</i>	+/-	+/-	+	-	-
<i>Mucor circinelloides</i>	+	-	+/-	-	-
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	+	+	+	-	-
<i>Saksenea vasiformis</i>	+	+	+	-	-
<i>Apophysomyces elegans</i>	+	+	+	-	-

Мукормикоз



Мукормикоз стартовое лечение *ECIL 4*

- лечение состоит из применения антимикотиков, контроля основного заболевания и хирургического удаления очагов поражения **A II¹**
- липосомальный АмВ **B II**
- липидный комплекс АмВ **B II**
- позаконазол **C III**
- комбинации антимикотиков **C II**

1 - контроль основного заболевания – применение КСФ при нейтропении, отмена или снижение дозы стероидов, уменьшение иммуносупрессии, контроль сахарного диабета

Мукормикоз

альтернативная и поддерживающая терапия ECIL 4

- позаконазол* **B II**
- липидный АмВ и каспофунгин **C III**
- липидный АмВ и позаконазол **C III**

* - применение вместе с препаратами 1-й линии в течение ≥ 5 суток позволяет достичь желаемой концентрации в сыворотке крови; может понадобиться мониторинг концентрации в сыворотке крови

Эмпирическая антифунгальная терапия рекомендации ECIL 3 **BII**

- каспофунгин в/в 70→50 мг/сут **AI**¹
- липосомальный АмВ 3 мг/кг/сут **AI**

- вориконазол 2 x 6 мг/кг Д1, затем 2 x 4 мг/кг/сут **BI**^{1,3,4}
- липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг/сут **BI**²
- коллоидная дисперсия АмВ в/в 4 мг/кг/сут **BI**²
- итраконазол в/в 200 мг/сут **BI**^{1,4}
- микафунгин в/в 100 мг/сут **BII**¹

- флуконазол в/в 400 мг/сут в/в **CI**^{1,4,6}

- АмВ в/в 0,5-1,0 мг/сут **BI**² / **DI**⁵

1. Нет активности в отношении зигомицетов
2. Инфузионные токсические реакции (лихорадка, ознобы, гипоксия).
3. Не достиг 10%-ого показателя по критерию «non-inferiority» при сравнении с липосомальным АмВ, но является препаратом первой линии при аспергиллезе, при кандидозе и предотвращении «прорывных» ИМ.
4. Эффективность эмпирической терапии азолами может быть ограниченной у пациентов, получавших профилактику этим же классом препаратов.
5. В - при отсутствии, D – при наличии факторов риска нефротоксичности (нарушение функции почек, применение нефротоксичных препаратов, включая циклоспорин, такролимус или аминогликозиды, или нефротоксичность АмВ в анамнезе).
6. Нет активности в отношении *Aspergillus* и других мицелиальных грибов.

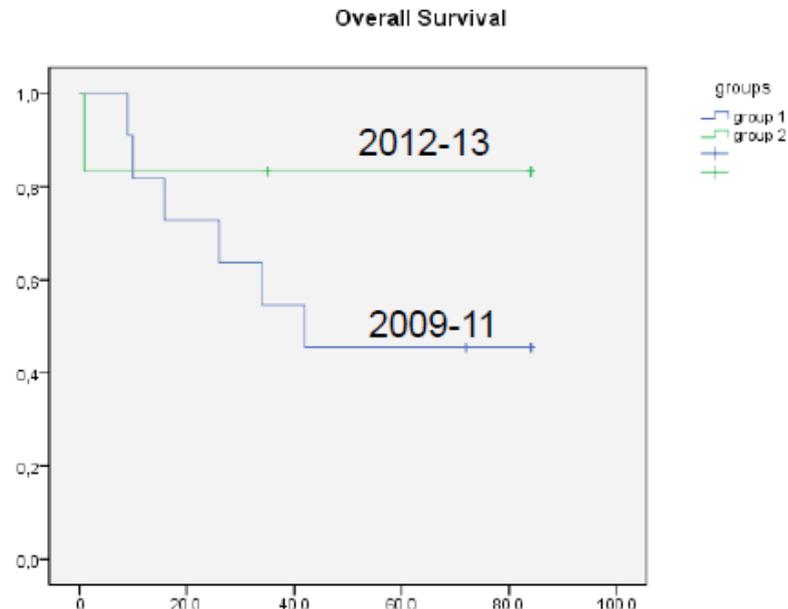
ECIL-3 guidelines 2009 www.eortc.org BMT 2010: 1-10

Мукормикоз

хирургическое лечение *ESIL* 4

- пазухи, орбита, ЦНС **A II**
- мягкие ткани **A II**
- локализованные очаги в легких **B III**
- диссеминированный **C III**

Мукормикоз в Санкт-Петербурге больные после алло-ТГСК / выживаемость



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

Popova M. et al. ECCMID 2014

Эмпирическая терапия фебрильная нейтропения / ECIL 4

- диагностика: КТ, повторные посевы крови и тесты на ГМ
- результаты отрицательные: эмпирическая терапия антимикотиками с антиплесневой активностью
- культура +: лечение в соответствии с видом и чувствительностью возбудителя
- ГМ+, КТ-: превентивная терапия
- КТ+: диагностика + превентивная терапия

Антифунгальная профилактика индукция ремиссии ОМЛ / ECIL 3

- позаконазол 200 мг 3 р/сут внутрь: **A I**^{2,3}
- флуконазол 50-400 1 р/сут в/в /внутри: **C I**^{2,5}
- итраконазол р-р внутрь 2,5 мг/кг 2 р/сут: **C I**^{1,2,3}

- полиены в/в: **C I**⁴
- кандины в/в: недостаточно данных

- аэрозольный липосомальный амфотерицин В
плюс флуконазол внутрь **B I**
- аэрозольный амфотерицин В **D I**

1. Применение ограничено в связи с лекарственными взаимодействиями и непереносимостью
2. Азолы не следует назначать эмпирически, если их ранее назначали профилактически
3. Рекомендован контроль концентрации в сыворотке крови
4. В том числе низкие дозы амфотерицина В и его липидных форм
5. В центрах без HEPA-фильтров и высокой частотой мицелиальных микозов следует сочетать с активной диагностикой мицелиальных микозов (мониторинг ГМ и пр.)

ECIL-3 guidelines 2009 www.eortc.org

Фузариоз

- **Эпидемиология фузариоза. Грибы рода *Fusarium spp.* широко распространены в природе: в почве, растительном мусоре.**
- **Инфицирование макроорганизма происходит при попадании спор грибов через верхние дыхательные пути или при непосредственном (контактном) поражении кожи, особенно когда нарушена ее целостность. *Fusarium spp.* вызывают повреждение ногтевых пластинок (онихомикозы), которые впоследствии могут стать входными воротами диссеминированной инфекции у иммунокомпрометированных больных.**
- **Инвазивный фузариоз чаще возникает у больных с нейтропенией, при трансплантации костного мозга. Клиническая картина фузариоза. У 60—70 % больных фузариозом имеются множественные очаги на коже на фоне упорной лихорадки. Фузариоз кожи проявляется в виде гранулем, язв, пустул, некроза, очаговых инфильтратов; инвазия грибами может быть подобна *ecthyma gangrenosum*. Во всех случаях показаны биопсия этих образований, микологическое и гистологическое исследование.**
- **Препаратом выбора является вориконазол (40-50% клин.эффекта)**
- **<https://meduniver.com/Medical/gematologia/fuzarioz.html>**

R.jirovesii- ПНЕВМОЦИСТОЗ

Бисептол +/- Каспофунгин

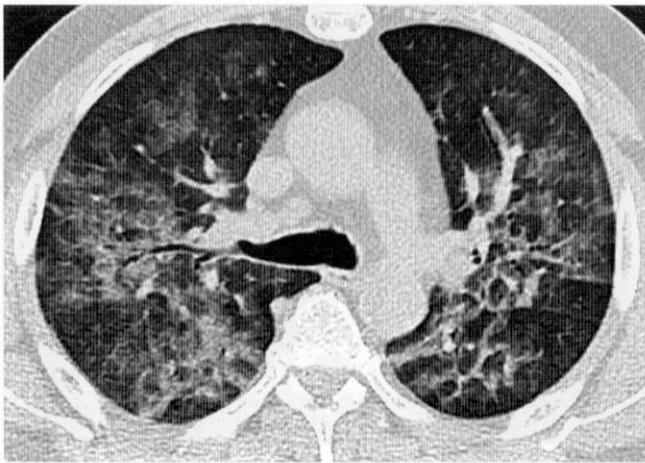


Figure 1

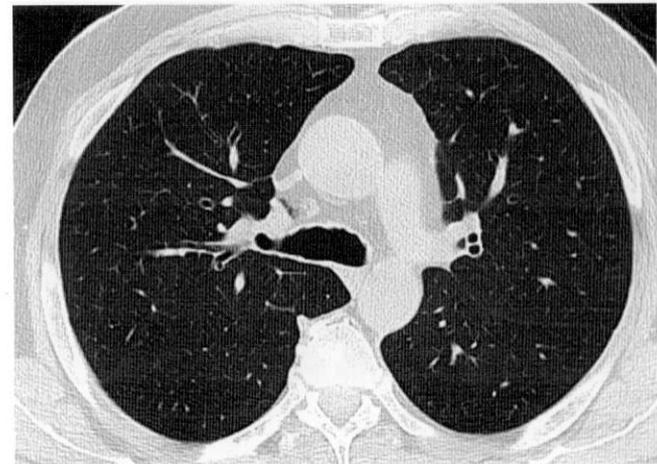


Figure 2

М., 63г, диффузная крупноклет.В-клеточная лимфома.

Лихорадка, одышка, So_2 88%- воздух в комнате,

КТ- очаги типа «мутное» стекло», ГМ- отр., R.jirovesii- ПЦР

Котримаксозол (Бисептол) 15 мг/кг x 4 раза в день, полный эффект

Дмитриева Н.В.

Под редакцией Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуновой, Е.Г. Франковой

СЕПСИС

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ



Москва, 2018

**Благодарю
за внимание**



Дмитриева Н.В.