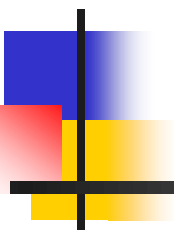


# Особенности профилактики и лечения инфекционных осложнений у онкогематологических больных



---

*Шатохин Ю.В., д.м.н. проф.,  
Снежко И.В., к.м.н. доцент,  
кафедра гематологии Ростовского  
государственного медицинского университета  
Ростов-на Дону  
2018*



# Актуальность

■ Частота инфекционных осложнений у онкогематологических больных на фоне ПХТ при развитии нейтропении ниже 500 клеток в 1 мкл увеличивается в 2 раза и приближается к 100%, если нейтропения сохраняется более 5 недель

Инфекционные осложнения:

- требуют госпитализации пациента или удлиняют сроки его пребывания в стационаре,
- создают угрозу жизни и могут привести к летальному исходу,
- увеличивают расходы на лечение
- ухудшают качество жизни



# Стартовая антибактериальная терапия

---

Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть программируемым с учетом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от очага инфекции) и их возможной устойчивости (**данные локального мониторинга в стационаре**)\*

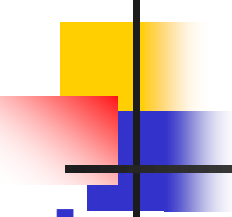
\*Стратегия и тактика применения антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации. 2012г



## Трудности микробиологической диагностики при фебрильной нейтропении

---

- У больных с фебрильной нейтропенией не всегда удается выявить очаг инфекции при физикальном и инструментальном обследовании.
- Рутинное бактериологическое исследование микрофлоры полости рта, носа, глотки, мочи и стула в таких ситуациях малоэффективно.
- Корреляция между выявленными возбудителями у пациентов с фебрильной нейтропенией и составом микрофлоры СО отсутствует, что может привести к назначению неадекватной эмпирической антибактериальной терапии.



# Изменение видового состава микрофлоры

- За последние 30 лет отмечено изменение спектра микроорганизмов, ответственных за инфекционный процесс у иммунокомпроментированных больных.
- В 70-х годах соотношение грам (+) и грам (-) микрофлоры – 30:70
- в 90-е годы широкое применение АБ, действующих преимущественно на грам(-) микрофлору, в частности, ФХ, противоопухолевых препаратов, вызывающих мукозиты (антрациклины, цитозар), длительное использование ЦВК привело к возрастанию роли грам(+) возбудителей до 60-70% (VRE (*E. faecium*), MRSA).

Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред .М.А. Волковой.-2-е изд., перераб. и доп.- М.: ОАО «Издательство « Медицина», 2007г- 1120с.

# Изменение видового состава микрофлоры

- Частота грам (-) возбудителей (*E.coli* и клебсиелл, в частности, *Klebsiella pneumoniae*) снизилась соответственно до 16% и 5%.
- Большое значение приобрели мультирезистентные штаммы грам (-) бактерий (*ESBL-K. Pneumoniae, Enterobacter spp.* и, особенно внутрибольничные штаммы *A. baumannii, P. Aeruginosa*).

Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред .М.А. Волковой.-2-е изд., перераб. и доп.- М.: ОАО «Издательство « Медицина», 2007г- 1120с.



# Важность контроля проблемных возбудителей

---

- Контроль наличия в онкогематологических отделениях проблемных возбудителей: VRE (*E. faecium*), MRSA, ESBL-K. *Pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. Aeruginosa*, *Enterobacter* spp. и определение их чувствительности к антибиотикам является важным моментом микробиологического мониторинга инфекций.
- Выявление колонизации слизистых оболочек носоглотки и ЖКТ проблемными возбудителями позволяет своевременно начать антибактериальную терапию при развитии фебрильной нейтропении антибиотиками, к которым отмечается чувствительность выделенных штаммов.



## Материалы и методы

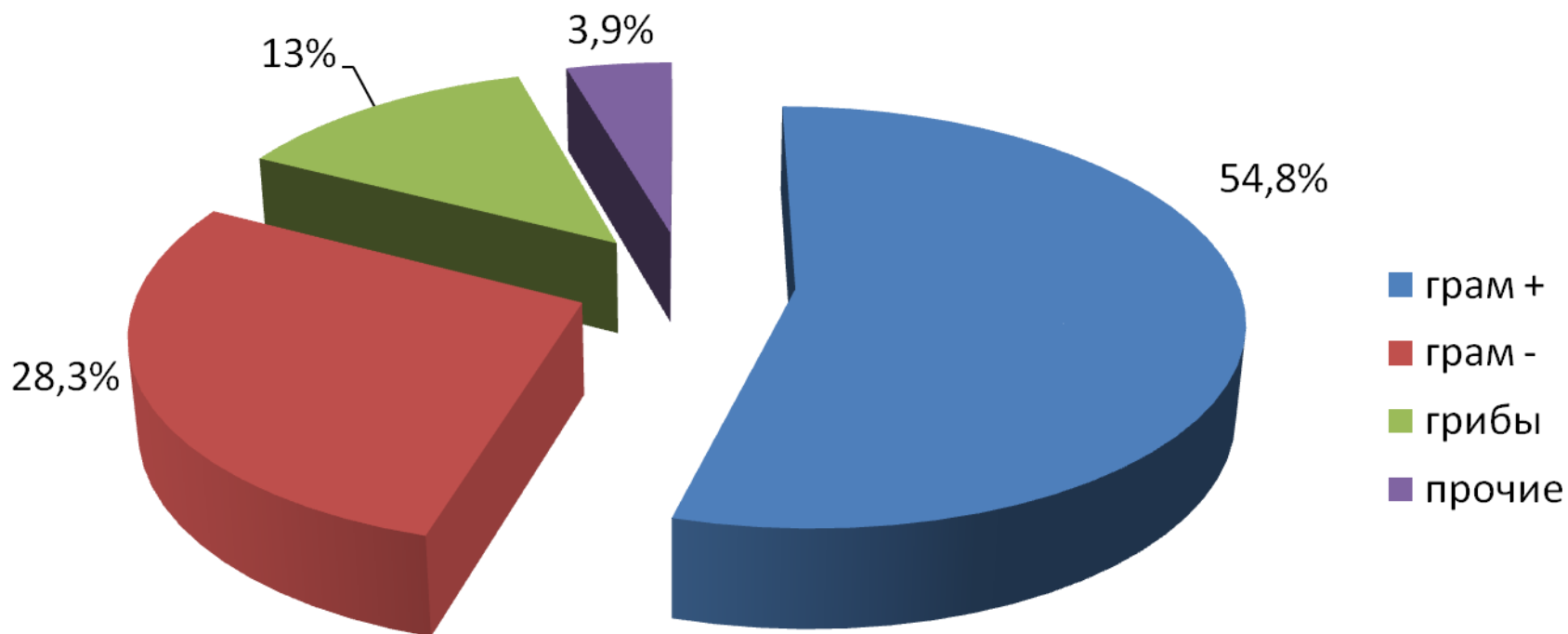
---

- Изучение состояния микробиоценоза верхних дыхательных путей, зева и мокроты, с определением чувствительности этой микрофлоры к антибиотикам
- Сравнительный анализ проведен с результатами микробиологических исследований в гематологической клинике РостГМУ в период 2011 – 2018 г.г.
- Общее количество бактериологических исследований микрофлоры зева и носоглотки - 2570.

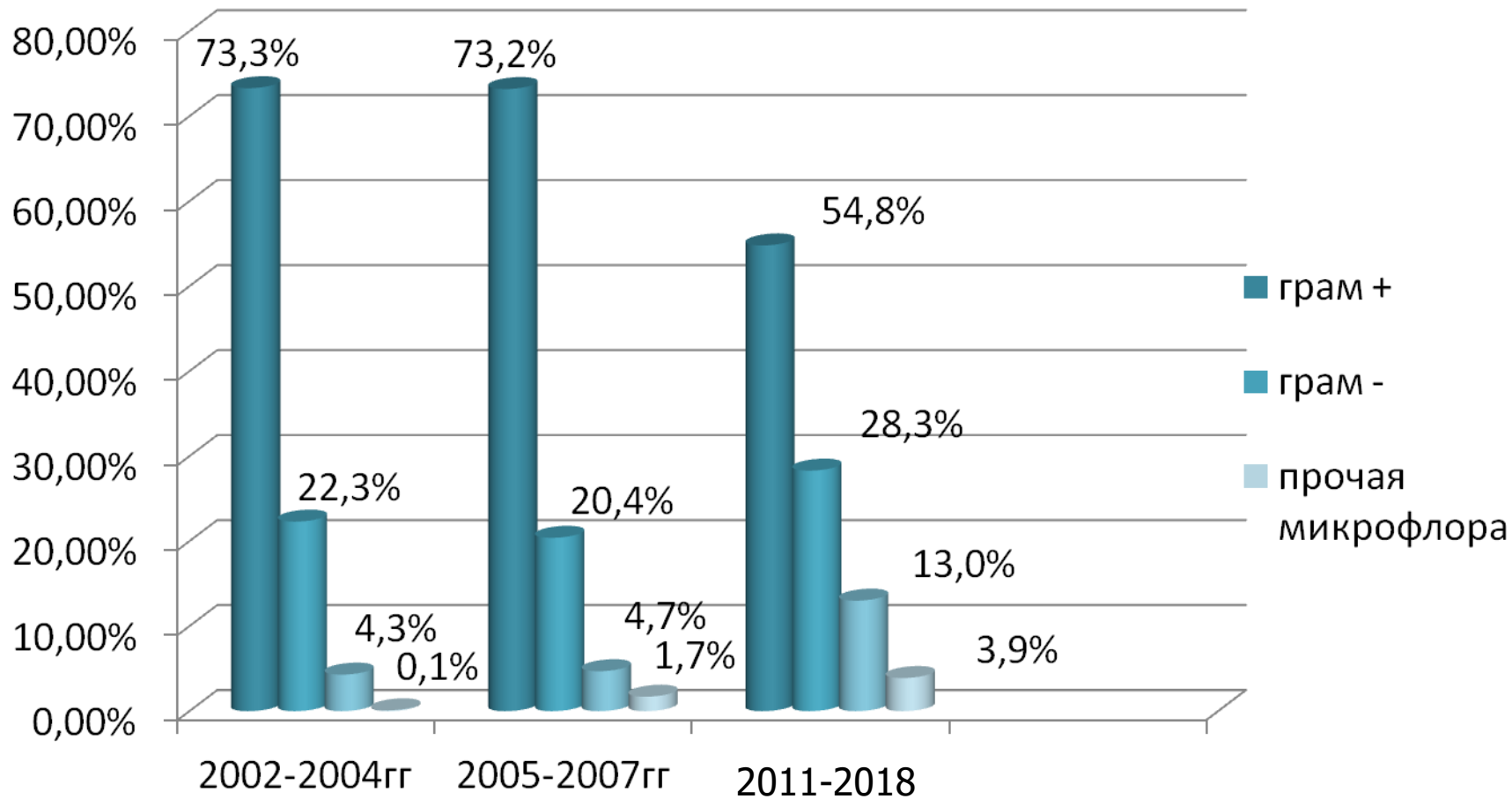


# Состав микрофлоры, выделенной из ДП у пациентов гематологического отделения

за период с 2011-2018 г.г.



# Сравнительный анализ данных микрофлоры по годам



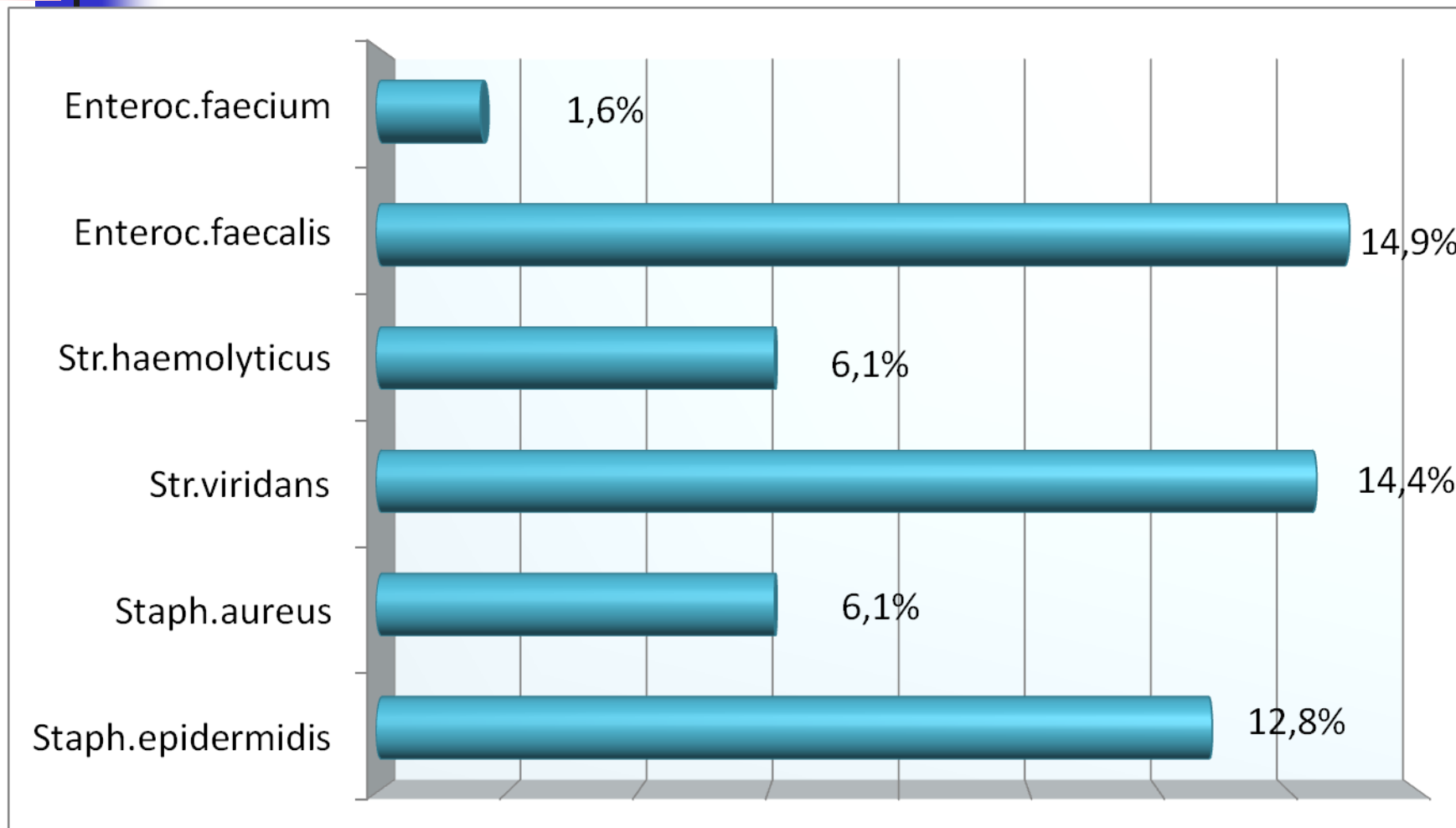


# Результаты

---

- Грам (+) 54,8%
- Грам (-) 28,4%
- грибы 13%
- прочая 4,5%
- Грам (+):
- стрептококки 20,5%
- стафилококки 17,8%
- энтерококки 16,5%

# Состав грамположительной микрофлоры, выделенной из ДП у пациентов гематологического отделения





# Результаты

---

- Стрептококки (20,5%):
  - зеленящий (14,4%)
  - гемолитический (6,1%).
- Определение чувствительности выделенных штаммов стрептококков к пенициллинам показало рост устойчивости к ним до 25 %.
- Все выделенные штаммы сохраняли чувствительность к ванкомицину и линезолиду.



# Результаты

---

- Стафилококки (17,8%):
  - золотистый (12,3%), преимущественно MSSA
  - эпидермальный (5,5%) (в 2,2 раза реже, чем золотистый ( $p \leq 0,01$ )).

Штаммы золотистого стафилококки сохраняли чувствительность к оксациллину, защищенным пенициллинам, ЦФ 1 и 2 поколения,

- коагулазонегативные стафилококки - к ванкомицину и линезолиду.

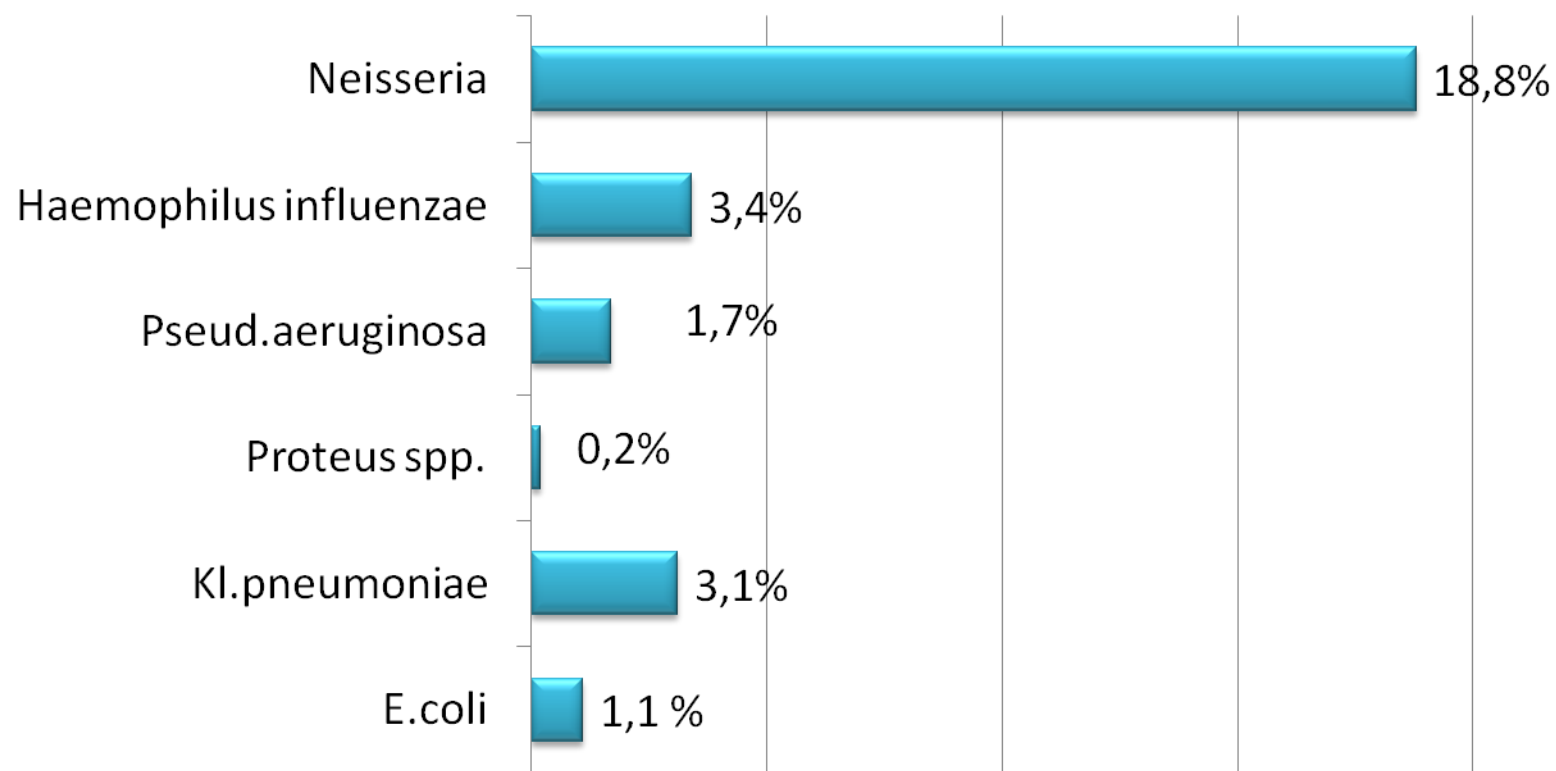


# Результаты

---

- Энтерококки (16,5%):
  - Enterococcus faecalis (14,9%),
  - Enterococcus faecium (1,6%).
- Выделенные штаммы Enterococcus faecalis были менее чувствительны к аминопенициллину, но сохраняли чувствительность к нетилмицину.
- Штаммы Enterococcus faecium – к ванкомицину. Не выделено ни одного VRE- штамма.

# Состав грамотрицательной микрофлоры, выделенной из ДП у пациентов гематологического отделения







# Результаты

---

- Грам (-) микрофлора (28,4%):
- Неиссерии - 14,2%,
- Гемофильная палочка - 4,3%
- и представители группы Enterobacteriaceae - клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae*), кишечная палочка, реже протей -6,2%.
- Все выделенные штаммы гемофильной палочки и нейссерии были чувствительны
- к защищенным аминопеницилинам, нетилмицину, ципрофлоксацину.



# Результаты

---

- Штаммы Enterobacteriaceae проявляли чувствительность к цефалоспорином III и IV поколений, а также к карбапенемам.
- Более низкая чувствительность определялась к фторхинолонам (ципрофлоксацину).
- Грам (-) возбудители в 13% выделялись в виде микста с грам (+) и грибами.



# Результаты

---

- Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) выделена в 1,7%.
- Обнаружена в зеве у больных до начала ПХТ в виде **бессимптомного носительства**.
- Учитывая, что данный возбудитель может служить важным экзогенным источником колонизации других больных и возможного последующего развития инфекции внутри отделения, во всех случаях ее выделения проводились мероприятия по санации носоглотки (синегнойный бактериофаг).



# Результаты

---

- Грибковая микрофлора преимущественно за счет носительства грибов рода *Candida* – 13,0%.
- Рост устойчивых к амфотерицину В и флуконазолу штаммов *C. Krusei* и *C.albicans*.

## По данным анализа микрофлоры, выделенной из ДП у пациентов гематологического отделения

- Отмечалось преобладание Грам+ микрофлоры над Грам-.
- Отмечалось увеличение числа резистентных штаммов стрептококков к пенициллину и энтерококков к ампициллину
- Штаммы *Enterococcus faecalis* сохраняли чувствительность к аминогликозидам (нетилмицину),
- *Enterococcus faecium* – к ванкомицину. Не выделено ни одного VRE- штамма.
- В случаях выделения резистентных к пенициллину штаммов стрептококков они проявляли чувствительность к ванкомицину и линезолиду.
- Среди выявленных золотистых стафилококков преобладали MSSA-штаммы с чувствительностью к оксациллину, защищенным пенициллинам.



# Выводы

---

- Частое выделение стафилококков и энтерококков делает нецелесообразным стартовое назначение цефалоспоринов III поколения для лечения фебрильной нейтропении,
- так как они обладают меньшей антистафилококковой и слабой энтерококковой активностью.
- Более эффективным является использование защищенных пенициллинов (пиперациллина/ тазобактама, тикарциллина/клавуланата, а также цефоперазона/сульбактама) в виде монотерапии или в комбинации с аминогликозидами

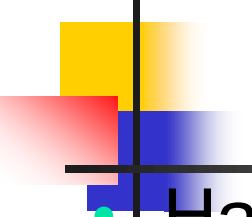


# Выводы

---

- Грамотрицательные возбудители сохраняли высокую чувствительность к цефалоспорином III и IV поколений, карбапенемам, отмечалось снижение чувствительности к фторхинолонам (ципрофлоксацину).

Имело место снижение чувствительности выделенных штаммов грибов рода *Candida* к флуконазолу за счет появления устойчивости у *C.albicans*



# • Применение имипенема и меропенема

---

- Наиболее надежные средства эмпирической монотерапии тяжелых госпитальных инфекций
  - В качестве средств 1-го ряда
  - Инфекции у больных в ОРИТ, находящихся в критическом состоянии
  - Документированные инфекции при фебрильной нейтропении
  - Мультирезистентные микроорганизмы – *Klebsiella spp.*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*






- Выбор АМП для лечения НИ установленной этиологии

---

*Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis*  
**БЛРС+**

- Препараты выбора
  - Карбапенемы
- Альтернативные средства
  - Цефоперазон/сульбактам



# Инфекции вызванные резистентной Гр+ флорой

---

- Ванкомицин – ангиогенные инфекции, вызванные резистентной Гр+ флорой
- Линезолид:
  - Инфекции дыхательных путей
  - Инфекции кожи и мягких тканей
  - Инфекции, вызванные резистентной Гр+ флорой различной локализации
  - Инфекции, вызванные флорой, резистентной к ванкомицину



## •Выбор АМП для лечения НИ установленной этиологии

---

- ***Acinetobacter baumannii***
- Препарат выбора
  - Цефоперазон/сульбактам
- Альтернативные средства:
  - Карбапенемы (меропенем, имипенем)
  - Фторхинолон +/- АГ (нетилмицин, амикацин)
  - Ампициллин/сульбактам
  - Перспектива: Тигециклин



# • Анаэробные микроорганизмы

---

- Факторы риска:
  - Аспирация
  - Нарушение сознания
  - Неврологические заболевания
  - Абсцесс, эмпиема
- Убедительные данные об обязательности применения препарата с антианаэробной активностью отсутствуют
- Исследование гемокультуры и материала из нижних дыхательных путей на анаэробы в рутинной практике нецелесообразно

Анализ микрофлоры, выделенной из гемокультуры, гнойной мокроты, посева на флору при дренировании абсцессов при длительной фебрильной нейтропении

- При анализе 98 изолятов частота встречаемости неферментирующих бактерий составила 31,6% (31 штамм),
- из них наибольший удельный вес имели штаммы *P. aeruginosa* - 15,7% (16) и *Acinetobacter* spp. 16,6% -(17).
- М\0 из семейства Enterobacteriaceae составили 30,6% ( 30штаммов).
- Из их числа ведущими патогенами при различных формах внутрибольничных осложнений являлись *K. pneumoniae* и *E. coli*.
- Относительно ниже значение других микроорганизмов из семейства Enterobacteriaceae, в частности *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. и прочих.



# Результаты

---

- Значительный процент культур *P.aeruginosa* составляли карбапенемоустойчивые штаммы.
- Нечувствительными к имипенему и меропенему было 65,4% и 60,7% изолятов соответственно.
- Высокий уровень резистентности изоляты *P.aeruginosa* проявили к гентамицину (71,4%), амикацину (47,5%), тобрамицину (45,2%), ципрофлоксацину (61,9%). Резистентность к антисинегнойным цефалоспорином составила: 42,8% для цефепима и 47,6% для цефтазидима.



# Результаты

---

Отмечен высокий уровень резистентности бактерий рода *Acinetobacter* к ципрофлоксацину, цефепиму и амикацину (100,0%, 91,5% и 84,8% соответственно).

- Уровень резистентности к карбапенемам - имипенему и меропенему составил 65,2% и 66,8% .
- Энтеробактерии составили в общей сложности 30,6% (30 штамм) Из числа энтеробактерий, наиболее частыми видами были *K. pneumoniae* – 16,3% (16 изолятов) и *E. coli* – 8,1% (8 штаммов).



# Результаты

---

- Среди не- $\beta$ -лактамных антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявляли тигециклин и амикацин, нечувствительными к которым были соответственно 23,4 и 44,9% всех изолятов.
- Высокий уровень резистентности выявлен к тобрамицину (74,0%), гентамицину (62,9%), ципрофлоксацину (68,9%).



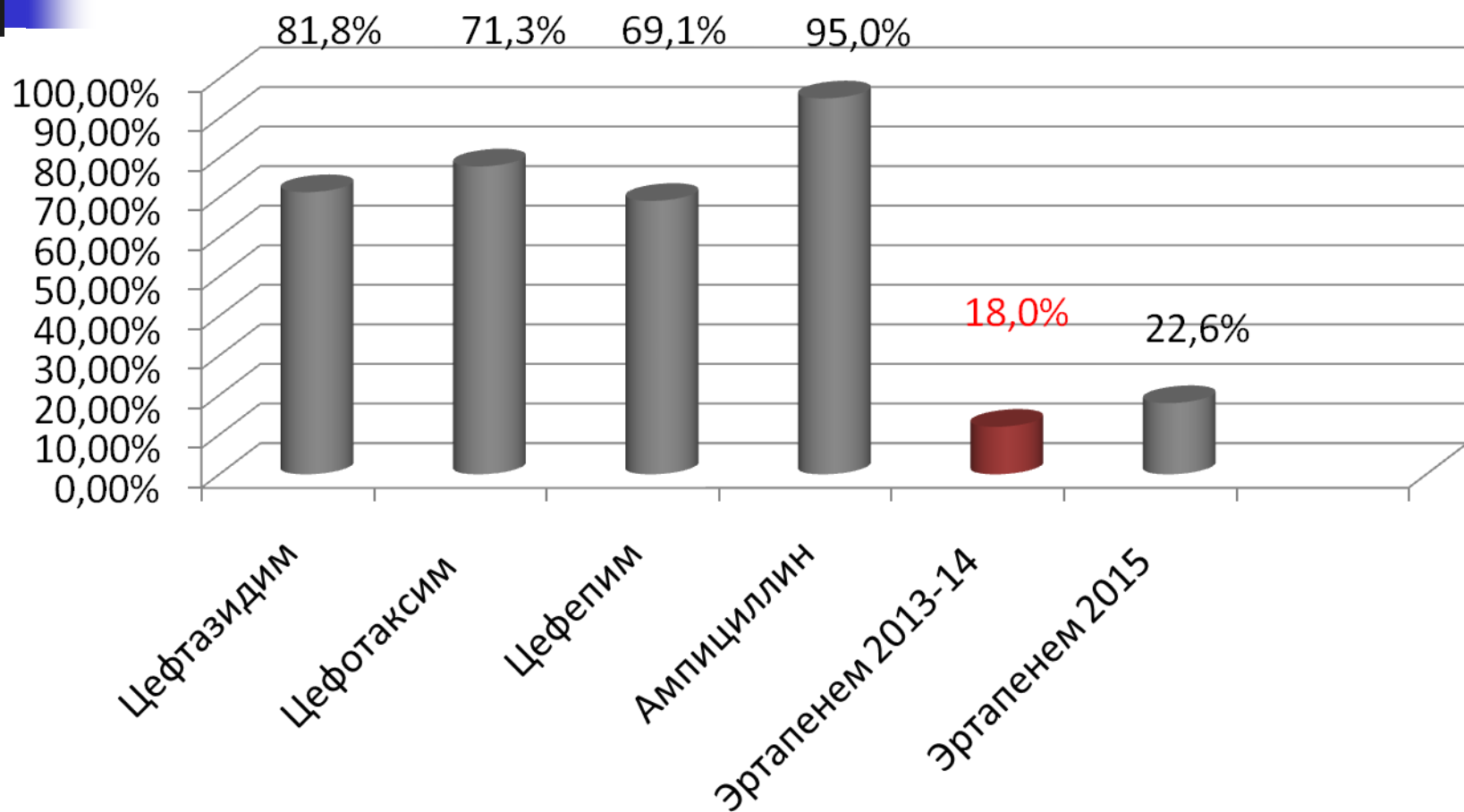


# Результаты

---

- Резистентность среди представителей сем. Enterobacteriaceae за счет продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра обнаружена у 76,0% всех изолятов.
- Продукция БЛРС среди *K. pneumoniae* составила 93,0%, *E. coli* – 76,0%,  
*E. cloacae* – 58,0%.
- Подавляющее большинство исследованных изолятов были нечувствительны к цефотаксиму (82,3%), цефтазидиму (81,6%), цефепиму (69,0%).

# Резистентность к $\beta$ -лактамным антибиотикам сем. *Enterobacteriaceae*





# Выводы

---

- Рост устойчивости к карбапенемам требует рационального использования и микробиологического мониторинга.
- Внедрение системы микробиологического мониторинга, направленного на выявление резистентности к карбапенемам среди клинических изолятов и расшифровку ее механизмов, остается актуальной.

# Хромогенные среды для микробиологических исследований CHROMagar Orientation™

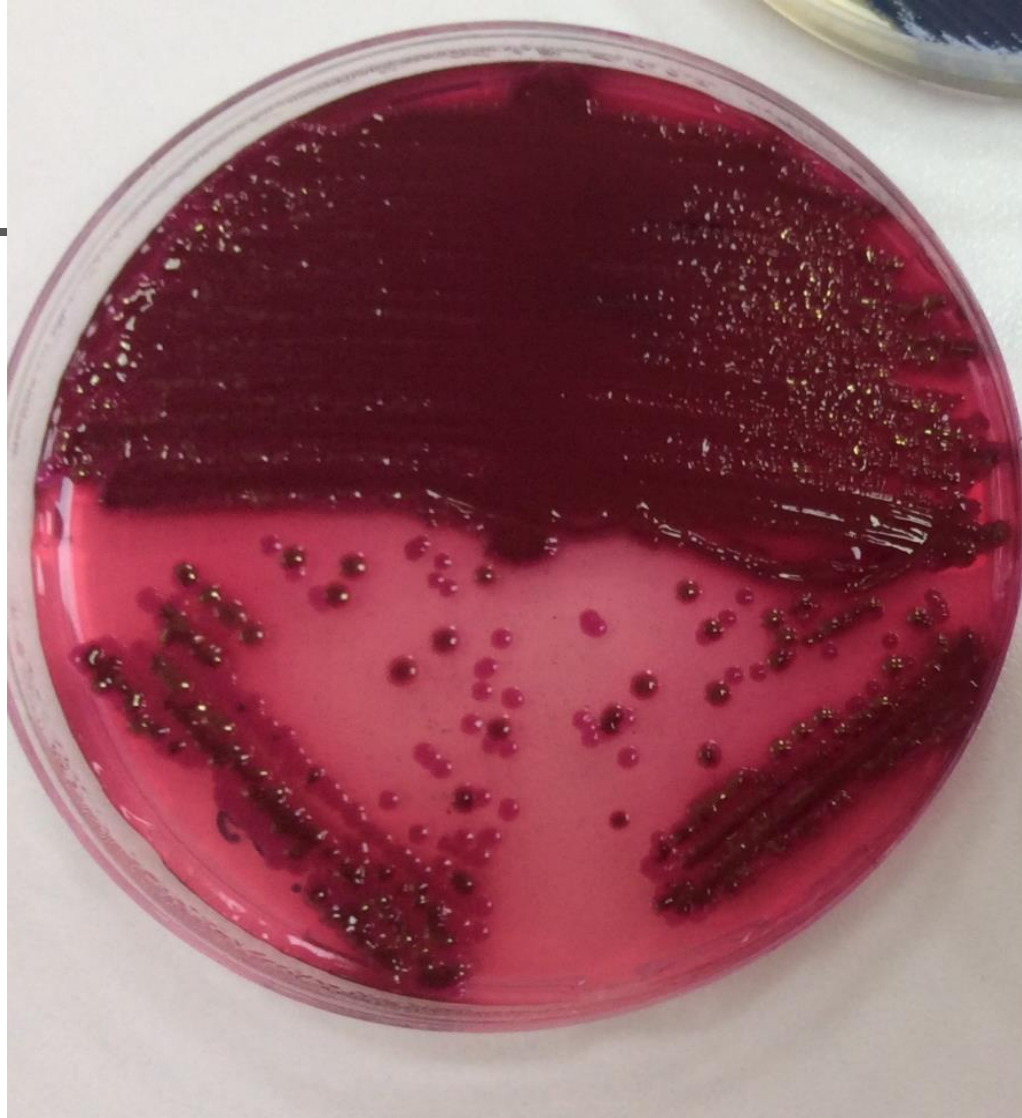
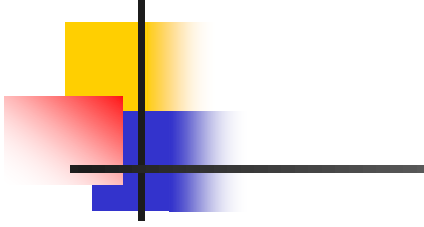
- Главная задача данной среды – для выделения и прямого определения патогенов в онкогематологии, таких как
- *E. coli* (колонии от тёмно-розового до красноватого цвета), *Klebsiella* (колонии цвета синий металлик),
- *P. mirabilis* (коричневые колонии с ореолом), т. д.
- CHROMagar™ Orientation
- используется в качестве питательного агара для изоляции различных м\о.
- можно одновременно использовать с различными антибиотиками при определении резистентности к различным м/о.

# микробиологических исследований Д

## определения бактерий, резистентных к карбапенемам



- Вид на чашке Петри
- Карбапенем *E. coli*
- - от темно-розового до красного
- Карбапенем *Klebsiella*,
- *Citrobacter*, *Enterobacter*
- - Синий металл

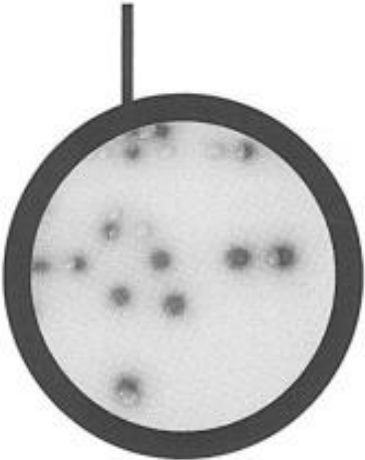




# CHROMagar - Хромогенные среды для микробиологических исследований

---

- Провал в быстром обнаружении резистентных к антибиотикам грам-отрицательных бактерий способствовал их неконтролируемому распространению, а иногда и к неудачам в лечении.
- **CHROMagar представляет специализированные добавки к CHROMagar Orientation, специально разработанные для определения грам-отрицательных бактерий, показывающих различные виды**
- **сниженной чувствительности к антибиотикам**



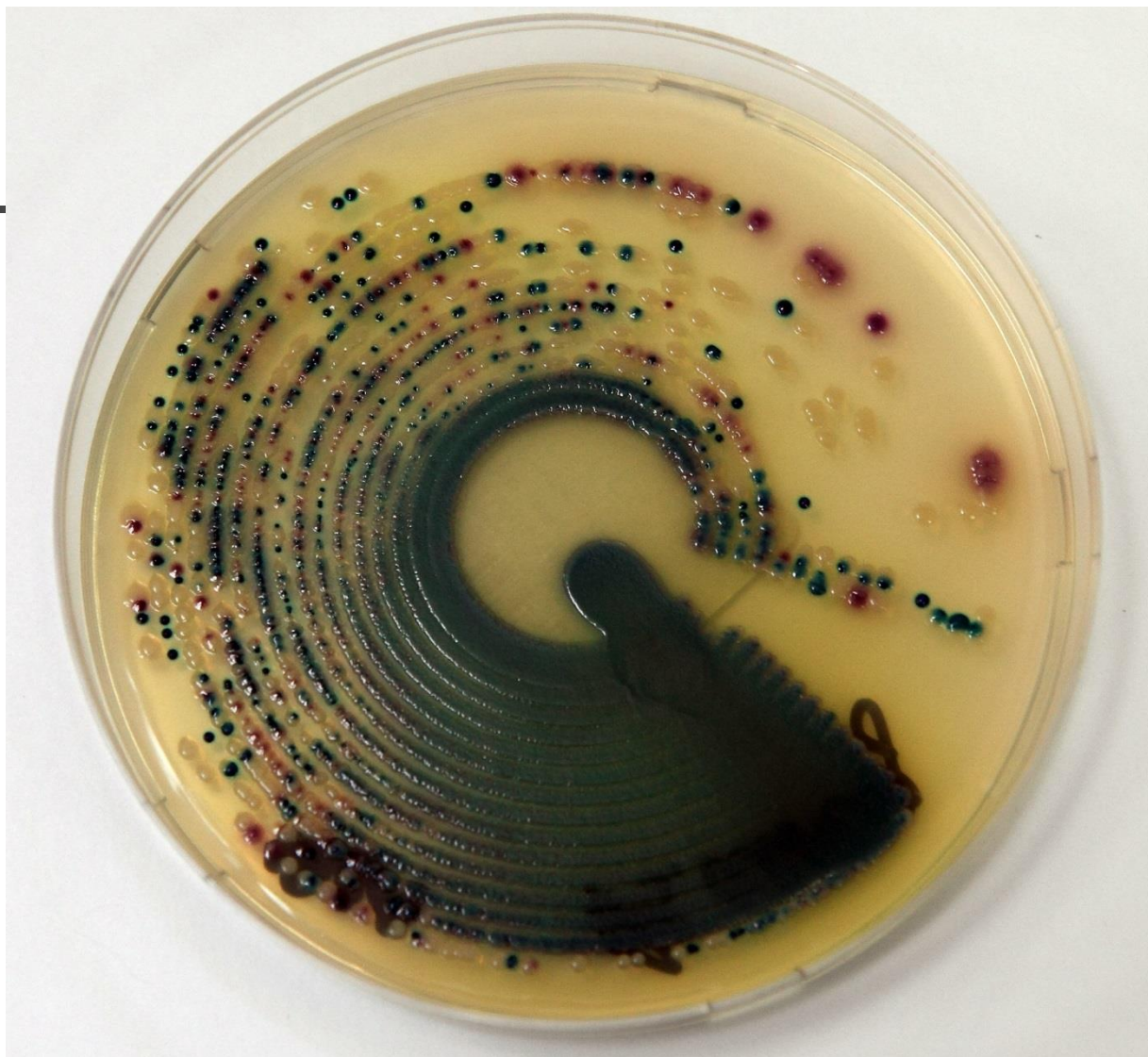
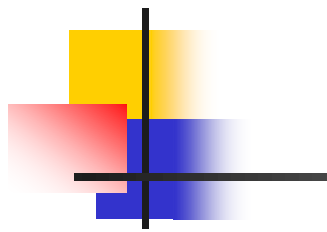
# Хромогенные среды для микробиологических исследований

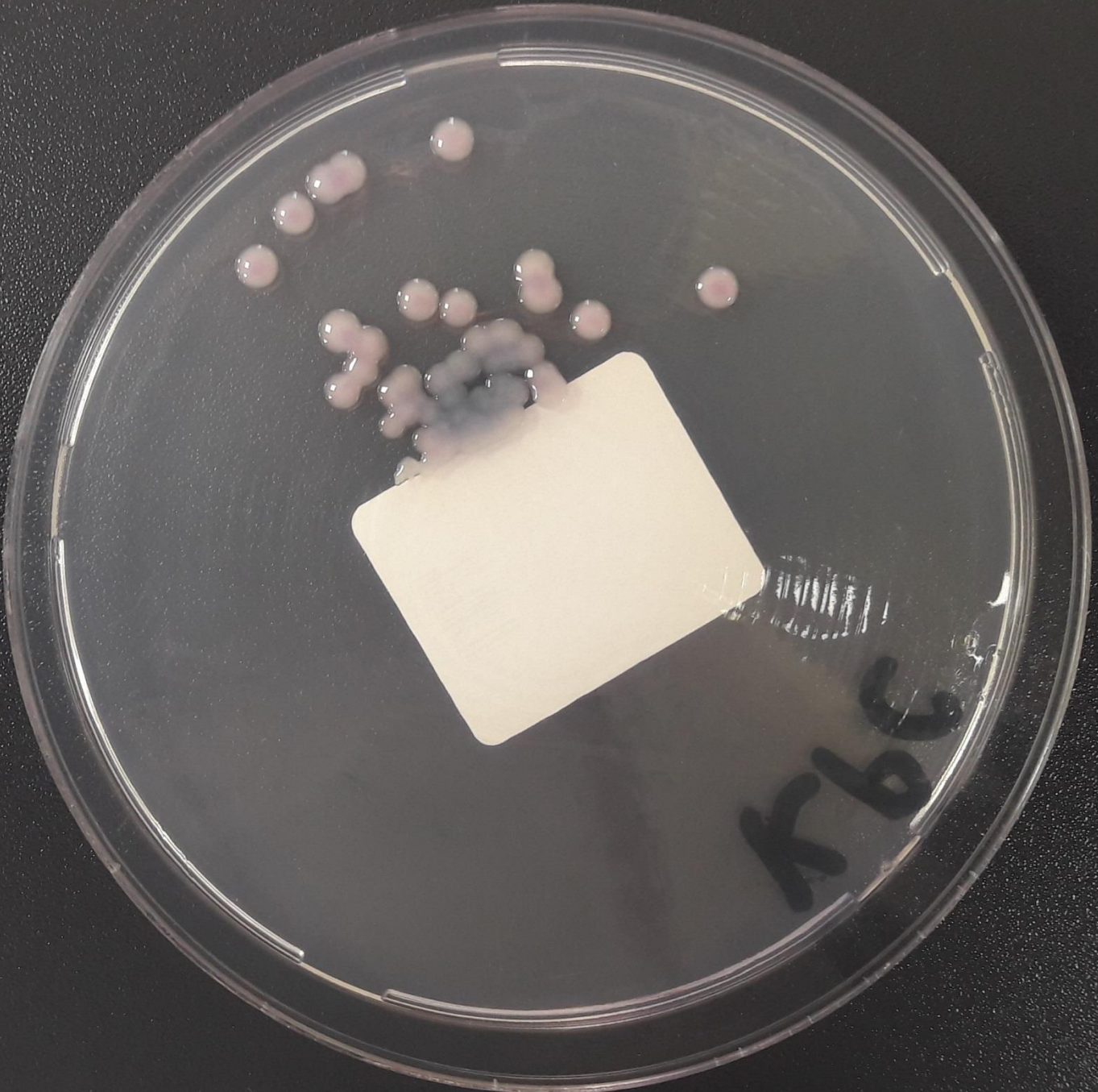
Для выявления *E. faecalis* и *E. faecium*, резистентных к ванкомицину (Van A /Van

---

- **CHROMagar VRE** дает возможность обнаружения патогенных микробов по цвету колонии в течение 24 часов **CHROMagar VRE**
- Вид на чашке Петри
- *VRE. faecalis*/*VRE. faecium* - Розовато-лиловый
- *E. gallinarum* / *E. casseliflavus* — Синий или нет роста
- *Другие бактерии* – нет роста



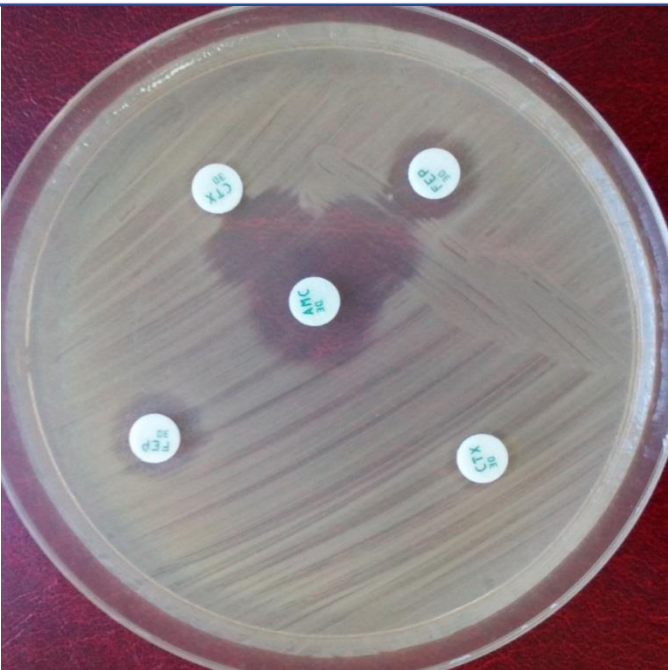




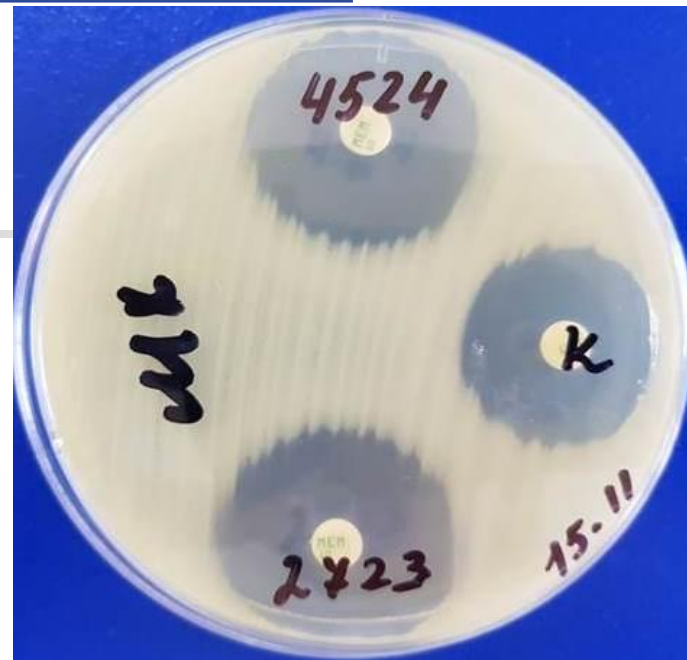
176



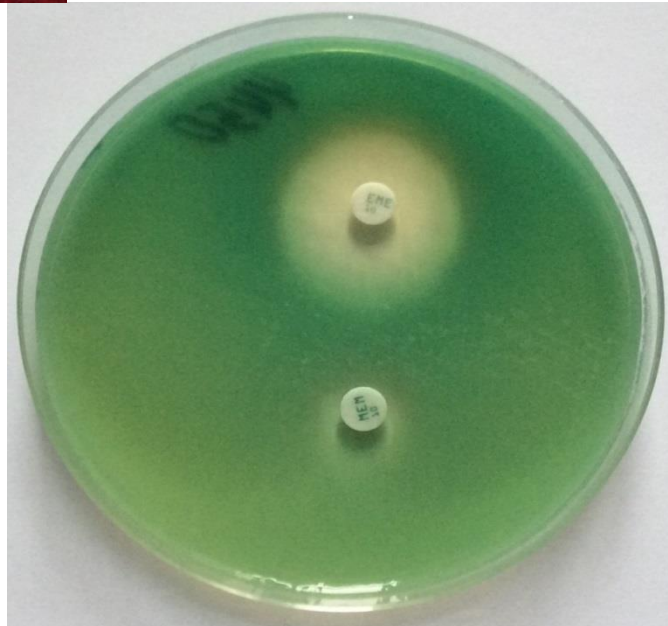




Продукция МБЛ



Продукция БЛРС



СИМ тест



# Фебрильная нейтропения

---

- лихорадка - повышение температуры тела выше 38 °С не менее чем 2 раза в течение одних суток или однократное повышение температуры тела выше 38,3 °С у больных с содержанием нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  либо менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  с тенденцией к быстрому снижению (критерии Американское общество инфекционных заболеваний- IDSA, 1977).
- В рекомендациях Европейского общества иммунодефицита (EHS) уровень гипертермии при измерении температуры в полости рта у больных с нейтропенией должен быть однократно выше 38,5 °С или 2 раза выше 38,0 °С за 12-часовой интервал.

# Фебрильная нейтропения

Результаты микробиологических исследований позволяют выделить 3 категории больных:

- 1. Микробиологически документированная инфекция с бактериемией или без бактериемии и/или фунгемии – 20-25% от всех фебрильных эпизодов (подавляющее большинство - с развитием бактериемии).
- 2. Клинически документированная инфекция, если возбудитель не удастся выявить - около 20-30%
- 3. Лихорадка неясного генеза (без первично выявленного очага и возбудителя) - в 40-50% случаев.
- Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред .М.А. Волковой.-2-е изд., перераб. и доп.- М.: ОАО «Издательство « Медицина», 2007г- 1120с.:



- Методы: Проанализированы результаты исследований 440 больных с клиническими проявлениями воспалительной реакции. Пациенты находились в отделениях реанимации, онкологии и онкогематологии.
- Уровень прокальцитонина и Platelia™ Candida Ag определяли иммуноферментным методом одновременно с исследованием крови на стерильность с помощью анализатора BacT/ALERT 3D.

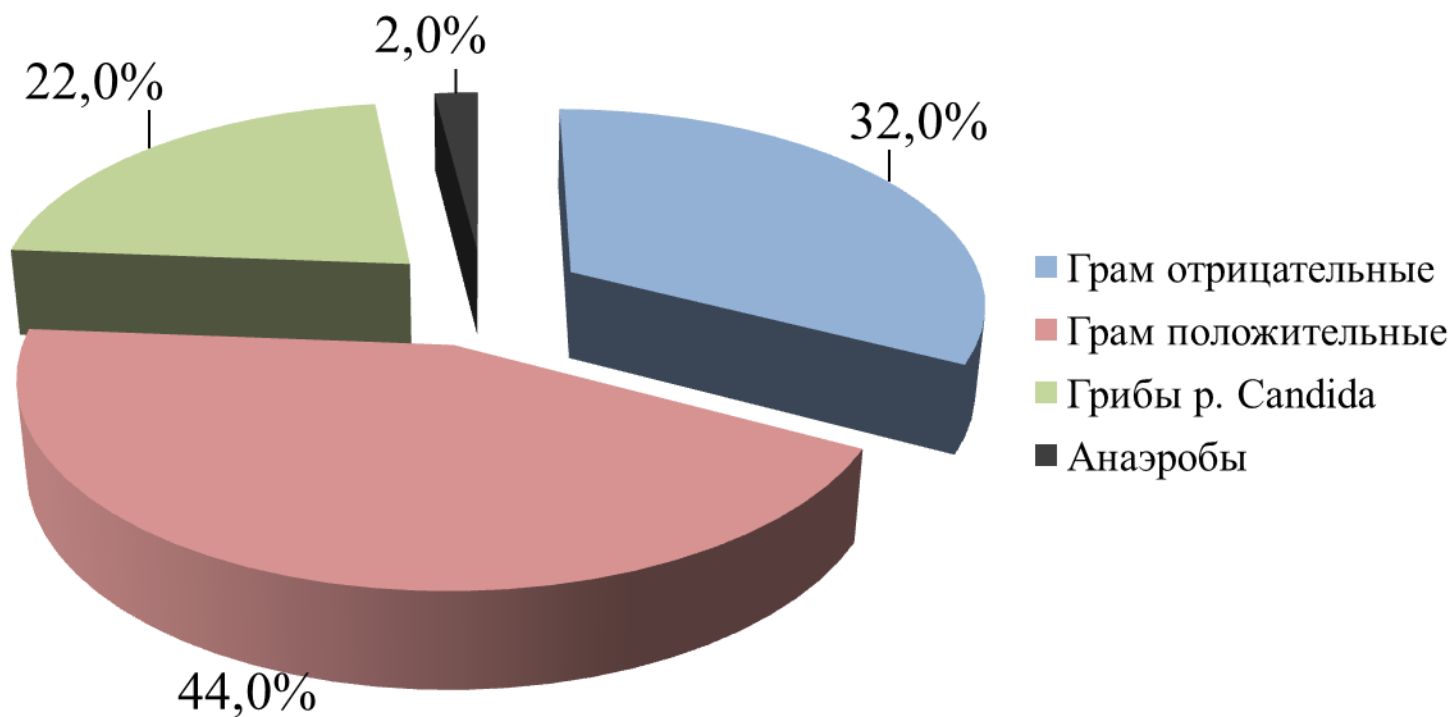


- Результаты: Основными возбудителями в 78,0% случаев были бактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli*, реже другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *E. faecium* и другие).
- Дрожжевые грибы рода *Candida spp.* составили 22,0%.  
Доля возбудителей в ассоциации составила 7,5%.
- Из них 37,5% были бактериальные возбудители и 62,5% бактериально-грибковые.



## Этиологическая характеристика инфекций кровотока

Положительная гемокультура - 106 (24,0%) больных.







## Ассоциации возбудителей (n=8)

- *A.baumannii* + *E.faecium*
  - *K.pneumoniae* + *E.faecium*
  - *E.faecalis* + *S.haemolyticus*
  - *A.baumannii* + *C.albicans*
  - *A.baumannii* + *C.albicans*
  - *K.pneumoniae* + *C.parapsilosis*
  - *A.baumannii* + *C.glabrata*
  - *E.faecium* + *C.glabrata*
- 37,5%
- 62,5%
-



- положительная гемокультура была у 106 больных, что составило 24,1%.
- Среднее время ожидания результата посева крови 3 суток.
- Использование двух биомаркеров позволило прогнозировать возбудителя уже в первые часы после забора крови.
- У 137 (31,1%) больных с отрицательной гемокультурой повышение концентрации одного из биомаркеров свидетельствовало в пользу бактериальной, грибковой или бактериально-грибковой инфекции кровотока.



Пациент с клиническими проявлениями сепсиса



Кровь

+

Другие  
биологич.  
образцы

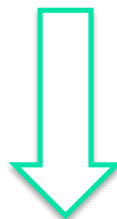
+



Прокальцитонин	Бактерии
Антиген Candida	Грибы р. Candida



Посев



Результат максимум через 3 часа

Результат на 2-3 сутки

Результат на 2-5 сутки



- Проведение исследования гемокультуры одновременно с определением уровня биомаркеров увеличило процент верификации возбудителя септического процесса у 243 (55,2%) пациентов с клиническими проявлениями сепсиса, значительно ускорило выдачу предварительного результата и назначение целенаправленной эмпирической терапии.
- Для 197 (44,8%) больных с отрицательной гемокультурой и уровнем биомаркеров в пределах нормы потребовались дополнительные пути решения проблемы



# 440 пациентов с подозрением на инфекцию кровотока

106 (24,1%)

пациентов



Кровь

+

- Гемокультура отрицательная
- Биомаркеры выше нормы (PCT и Ag Candida)  
**137 (31,1%)** больных
  - PCT – 41 (32,8%)
  - Ag Candida – 72 (57,6%)
  - PCT+Ag Candida – 12 (9,6%)

- Гемокультура отрицательная
- Биомаркеры в норме (PCT и Ag Candida)  
**197 (44,8%)** больных

Комплексное обследование позволило увеличить процент верификации возбудителя

**до 55,2%**

- Дополнительные лаб. исследования;
- Сепсис?
- Злокачественные опухоли, рецидив?





РОС

456<sup>(13)</sup> C1ФИ  
ПО ИНТЕЛЛ

(12) ОП

(52) СПК  
G01N 33/

(21)(22) За

(24) Дата  
10.04.Дата  
15.03.Приорите  
(22) Дата

(45) Оpub.

Адрес для  
34403  
РНИИ(54) СПО  
ОНКОЛОС(57) Рефе  
Изобр  
к медици  
онкологии  
дифферен  
неясного  
в том, что  
или на м  
лихорадке  
крови из  
для полу  
человека,  
крови де  
концентра

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2647456

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ ЛИХОРАДКИ  
НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХПатентообладатель: *федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (RU)*Авторы: *Кит Олег Иванович (RU), Куцевалова Ольга Юрьевна  
(RU), Лысенко Ирина Борисовна (RU), Дмитриева Виктория  
Викторовна (RU), Шалашина Елена Владимировна (RU),  
Панова Наталья Ивановна (RU)*

Заявка № 2017112212

Приоритет изобретения 10 апреля 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 марта 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 10 апреля 2037 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности  
Г.П. ИвлиевУ),  
евна (RU),  
евна (RU),  
икторовна (RU),  
имировна (RU),  
евна (RU)венное бюджетное  
й  
кий онкологический  
ва здравоохранения  
(RU)пированных в отчете  
1, 20.05.2015. RU  
№ 2004036223 A1,  
ВА Н.В. Фебрильная  
ических больных //  
Журнал, 2003, 12, С.  
Early diagnosis of  
mannan antigenemia  
ies // Diagnostic  
ious (см. прод.)

НЕЗА У

ного антигена Candida,  
антител класса  
ннановому антигену  
альцитонина равном  
и меньше 2 нг/мл,  
го антигена Candida  
нг/мл, концентрации  
игену Candida большей  
/мл диагностируют  
При уровне  
или больше 2 нг/мл и  
трации маннанного  
или равной 62,5 нг/мл

RU 2647456 C1



## Rapid identification of bloodstream infection pathogens

N.I. Panova, O.I. Kit, O.Yu. Kutsevalova, I.B. Lysenko, V.V. Dmitrieva, D.A. Rozenko, Yu.A. Gevorkyan, E.E. Pak, O.V. Kozyuk, E.A. Kapuza, O.N. Shatokhina, N.V. Nikolaeva, E.A. Kalabanova, I.S. Mitashok, L.Yu. Vladimirova

### Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

#### Background.

Sepsis remains a great challenge due to an increasing incidence, high mortality and high treatment costs. It is still one of the leading causes of death in cancer patients. An appropriate and adequate antibiotic therapy requires precise identification of the pathogen that caused infection, and biomarkers allow an objective and reliable possibility of rapid prediction of the septic process.

The purpose of the study was to assess the prognostic significance of a rapid and accessible verification of sepsis pathogens with biomarkers – procalcitonin and Platelia Candida Ag Plus.

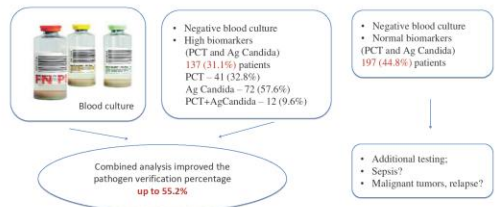
#### Material and methods.

The study included 440 patients with clinical manifestations of the inflammatory response in intensive care units, oncological and oncohematological departments. The blood levels of procalcitonin were used as a marker of a severe bacterial infection. Unlike other inflammation markers, this method is more sensitive and highly specific for a serious bacterial infection. Determination of the procalcitonin level is recommended for the diagnosis of bacterial sepsis and severe bacterial infections and for the differential diagnosis of fever of unknown origin. Mannan is one of the main diagnostic biomarkers for invasive candidiasis; it is a soluble polysaccharide bound to the yeast cell walls and is one of the Candida antigens.

Levels of procalcitonin and Platelia Candida Ag Plus were determined by ELISA together with the blood sterility testing using the Bact/ALERT 3D analyzer.

#### Results.

The most common pathogens (78%) were bacteria (*K. pneumoniae*, *E. coli*, less often other members of the Enterobacteriales family, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *E. faecium*, etc.); yeasts of *Candida* spp. – 22%; mixed pathogens – 7.5%, comprising 37.5% bacteria and 62.5% bacterial-fungal pathogens. Positive blood cultures were found in 106 (24.1%) patients. The blood culture results took on average 3 days. The use of two biomarkers allowed predicting a pathogen in the first hours after the blood collection. An increase in the levels of one biomarker in 137 (31.1%) patients with negative blood cultures indicated the presence of bacterial, fungal or bacterial-fungal infections. The blood culture examination together with determination of biomarkers improved verification of sepsis pathogens in 243 (55.2%) patients with clinical manifestations of sepsis and hastened preliminary results and empirical therapy.



#### Conclusions.

The blood culture examination together with determination of biomarker levels allowed reliable pathogen prediction in 243 (55.2%) patients with clinical manifestations of sepsis. 197 (44.8%) patients with negative blood cultures and normal levels of biomarkers required additional tests. Positive blood cultures or other biological fluids may require correction of antimicrobial and antifungal therapy. The results allowed developing an algorithm for an adequate diagnostics, and enabled early pathogen verification and early appropriate etiopathogenetic therapy (antimicrobial, detoxification, extracorporeal).



## Pathogens and characteristics of candidemia in hospitals of Rostov-on-Don. Multicenter study in Russia

Kutsevalova O.Yu., Kit O.I., Panova N.I., Lysenko I.B., Dmitrieva V.V., Rozenko D.A., Kalabanova E.A., Mitashok I.S., Klyasova G., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Martynov D.V., Malygin V.N., Korosteleva O.V., Matsuga A.A., Aslanyan K.S., Vladimirova L.Yu.

### Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

#### Introduction.

Invasive candidiasis is a serious nosocomial infection developing generally in patients at risk; it is characterized by a severe clinical course and high (10-49%) additive mortality. It develops predominantly in immunocompromised, especially cancer, patients and patients in intensive care units. The purpose of the study was to analyze the etiology of invasive candidiasis and in vitro activity of caspofungin and azoles for isolates of *Candida* fungi.

#### Materials/methods.

Isolates were obtained in hospital departments in Rostov-on-Don and Rostov region in 2013-2016. *Candida* fungi were identified using MALDI-TOF MS; interpretation was performed according to CLSI 2012, M27-S4 criteria. Sensitivity testing was performed using the Sensititre system (Trek Diagnostic Systems, England).

#### Results.

92 *Candida* isolates were obtained from blood culture: *C.albicans* - 31.5% (29) and non-albicans - 68.5% (63), including *C.tropicalis* 30.2% (19), *C.parapsilosis* 28.6% (18), *C.glabrata* 19.0% (12), *C.krusei* 15.9% (10) and *C.guilliermondii* 6.3% (4). Fungal-bacterial associations were found in 5 cases; such combinations worsened the patient's condition and complicated the treatment. The table demonstrates comparative activities of caspofungin, fluconazole and voriconazole (susceptible – S, intermediate – I, resistant – R) in % to *Candida* spp.

Species	n	Caspofungin S/ I/ R (%)	Fluconazole S/ I/ R (%)	Voriconazole S/ I/ R (%)
<i>C.albicans</i>	29	100/ 0/ 0	82/ 3/ 15	90/ 6/ 4
<i>C.parapsilosis</i>	18	98/ 0/ 2	82/ 4/ 14	88/ 11/ 1
<i>C.tropicalis</i>	19	100/ 0/ 0	90/ 5/ 5	100/ 0/ 0
<i>C.glabrata</i>	12	95/ 5/ 0	86/ 9/ 5	N/A
<i>C.krusei</i>	10	83/ 4/ 13	N/A	100/ 0/ 0

#### Conclusions.

*Candida non albicans* prevailed among invasive candidiasis pathogens (68.5%), which could be associated with the use of azole antifungal agents for the prophylaxis and empirical therapy. Dominating isolates showed decreased activity to caspofungin and azoles. Acquired resistance to azoles was noted for *C. parapsilosis* and *C. albicans*. Special attention should be paid to *C. glabrata* characterized by high lethality and high resistance rates. The results demonstrate the advisability of microbiological monitoring of invasive candidiasis pathogens.





Адекватная диагностика и терапия возможна при тесном взаимодействии бактериологической лаборатории, службы клинической фармакологии, эпидемиолога, клиницистов в отделениях и администрации стационара.





---

- СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!