

Инвазивные грибковые инфекции в стационаре

Актуальность

- С 80-х годов встречаемость инвазивного кандидоза выросла в 10 раз
- Встречаемость аспергиллеза выросла на 20% за 20 лет
- Смертность от кандидемии 20-40%
- Смертность от инвазивного аспергиллеза 100% без лечения

Кандидозы

- Кандида может поражать все органы: кожные инфекции, кандидемии, органы брюшной полости, менингит и тд
- 10% больничных инфекций в ОРИТе– кандидозы
- В 40-60% - *Candida albicans*
- Благодаря широкому применению флюконазола, увеличивается частота других кандидозов, а также возможна приобретенная резистентность у *C. albicans*

Другие кандиды (не альбиканс)

- *C. glabrata* и *C. tropicalis* – вместе вызывают 20-30% кандидозов, причем *C. glabrata* часто резистентна к флюконазолу и вызывает большую смертность
- *C. parapsilosis* – часто селится на катетерах, особенно при ТПП, является относ. низковирулентной
- *C. krusei* – резистентна к флюконазолу
- *C. lusitanae* – к амфотерицину В

<i>Candida</i>	Флюко назол	Ворико назол	Итрако назол	Позако назол	Эхинок андины	Амфот ерицин Б	Флюци стозин
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>glabrata</i>	Ч-Д/З - У	Ч-Д/З - У	Ч-Д/З - У	Ч-Д/З - У	Ч	Ч - П	Ч
<i>parapsilosis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч - У (редко)	Ч	Ч
<i>tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>krusei</i>	У	Ч	Ч-Д/З - У	Ч	Ч	Ч - П	П - У
<i>lusitanae</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч - У	Ч

Плесневые грибы

- Чаще всего – аспергилла, особенно у больных гематологических отделений, после трансплантации, при нейтропении, хронических заболеваниях легких и при печеночной недостаточности
- Аспергиллы чаще всего поражают легкие, придаточные пазухи, реже – кожу и ЦНС
- Другие плесневые грибы – *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes* встречаются реже, но тяжелее протекают
- Возможны внутрибольничные эпидемии за счет распространения спор грибов с аэрозолями

Диагностика. Традиционные методы

- Посевы – золотой стандарт, но долго ждать результата, не все грибы растут в культуре, трудно отличить инфекцию от колонизации, иногда сложно получить образец
- Гистопатология – обычно нет идентификации, требует инвазивности
- Рентгенология – быстро результаты, но нет идентификации, иногда трудно отличить от бактериальной инфекции, отсутствие иммунного ответа при некоторых заболеваниях не дает классической рентген-картины

Новые методы диагностики

- Галактоманнан – только аспергиллы.
Ложно положительные рез-ты
возможны на фоне бета-лактамов
- Бета-глюкан – кандиды и аспергиллы.
- ПЦР – малодоступный метод
- RNA FISH – малодоступный метод,
только кандидоз

Галактоманнан

- Рекомендуется измерять уровень Г. 2 р/нед у пациентов с высоким риском
- Г. становится + в среднем за 1 нед до появления симптомов аспергиллеза
- Чувствительность – 80%, специфичность-89% у больных с раком, у остальных -несколько меньше
- Г. можно измерять в крови, БАЛе, моче, СМЖ
- Ложно-положительные рез-ты на фоне бета-лактамов, особенно тазоцина

Бета-глюкан

- Для диагностики кандидоза, аспергиллеза, но не для криптококкоза и зигомикоза
- Чувствительность велика, специфичность – нет, ложно+ из-за грибкового загрязнения в окружающей среде, в фильтрах, бинтах, на фоне применения альбумина, Ig
- Специфичность выше при нескольких серийных изменениях.

Факторы риска инвазивной грибковой инфекции

- Колонизация кандидой
- Диабет
- Почечная недостаточность и гемодиализ
- Острый панкреатит
- Высокий APACHE II
- ИВЛ, ЦВК, мочевого катетер, нахождение в ОРИТе
- АБ широкого спектра
- Парентеральное питание
- Большие оперативные вмешательства
- Ожоги

Факторы риска-2

- Трансплантация солидных органов
- ЗНО
- Трансплантация костного мозга
- Активная инфекция ЦМВ
- Кортикостероиды
- Агранулоцитоз

Когда начинать лечение? 3 подхода

- Профилактический (всем больным с факторами риска назначается флюконазол – опасность возникновения резистентности)
- Упреждающий (активное применение методов диагностики для раннего обнаружения инфекции – бета-глюкан 2-3 р/нед у пациентов высокого риска)
- Эмпирический (лечение начинают только с появлением симптомов - можно опоздать, каждый час нелеченной фунгемии увеличивает смертность)

Кандидемия

- При средне-тяжелом или тяжелом состоянии, при предшествующем использовании азолов для профилактики, препараты выбора - эхинокандины (один из трех, все равно какой)
- При нейтропении препарат выбора - каспофунгин
- Флюконазол можно использовать при низкой частоте резистентности
- Можно использовать вориконазол, покрывает 50-60% кандид, резистентных к флюконазолу.
- Часто причина кандидемии - ЦВК

Кандидемия-2

- Клинический ответ должен наблюдаться через 48-72 ч после начала АБ-терапии
- Если через 72 ч улучшения нет – резистентность? субоптимальная доза?
- Всем больным с кандидемией требуется осмотр глазного дна с расширенным зрачком – исключить поражение глаз
- При поражении глаз препарат выбора – флюконазол, эхинокандины плохо проникают.

Кандидозные инфекции м/в путей

- Большинство пациентов с кандидурией не нуждаются в АБ-терапии при отс. симптомов и факторов риска (клиника сепсиса, нейтропения, урологическое вмешательство)
- Назначают флюконазол (препарат выбора) и/или флюцитозин в течение 2х недель
- Возможны ирригации мочевого пузыря амфотерицином Б.

Кандидозные легочные инфекции

- Наличие кандид в мокроте, БАЛе ≠ кандидозная пневмония, особенно у иммунокомпетентных больных.
- Рентгенологических критериев кандидозной пневмонии нет.
- Единственный 100% метод диагностики – биопсия легкого
- Все противокандидозные препараты проникают в легочную ткань

Дрожжи в посеве у иммунокомпроментированных пац-тов

- До идентификации начать Амфо-лип
- Если Кандида, то схема №2
- Если эндемический микоз (гистоплазмоз, бластомикоз, споротрихоз), продолжать Амфо-лип до стабилизации состояния, потом можно перейти на флюконазол

Дрожжи в посеве у иммунокомпетентных пац-тов

- Гемодинамически стабилен, не было азолов в анамнезе, *C. glabrata* и *C. krusei* маловероятны – флюконазол, продолжать до 14 дней при хорошем ответе
- При плохом ответе, гемодинамической нестабильности, вероятности *glabrata/krusei*, неэффективности флюконазола – эхинокандины или амфо-лип в течение 14 дней после первого отрицательного посева.
- Возможно переключение на флюконазол или вориконазол при стабильном состоянии + хорошей чувствительности

Кандидемия без нейтропении

- Каспофунгин нагрузочная доза 70 мг в/в, затем 50 мг в день
- Или миканфунгин 100 мг/д в/в
- Анидулафунгин 200 мг в/в нагрузочная доза, затем 100 мг/д
- Альтернативная схема: Флюконазол 800 мг в/в нагрузочная доза, затем 400 мг/д в/в или РО
- Продолжительность терапии 14 дн после отрицательного посева

Кандидемия с нейтропенией

- Каспофунгин нагрузочная доза 70 мг в/в, затем 50 мг в день
- Или миканфунгин 100 мг/д в/в
- Анидулафунгин 200 мг в/в нагрузочная доза, затем 100 мг/д
- Альтернативная схема: Флюконазол 800 мг в/в нагрузочная доза, затем 400 мг/д в/в или РО
- если также есть/подозреваются плесневые грибы - вориконазол 6мг/кг в/в каждые 12 ч (2 дозы), затем 4мг/кг в/в каждые 12ч или 200 мг РО каждые 12 ч
- Продолжительность терапии 14 дн после отрицательного посева и разрешения нейтропении

Инвазивные плесневые грибы

- Встречаются реже дрожжевых
- Нет корреляции по чувст. *in vivo* и *in vitro*
- Препарат выбора (особенно у нестабильных больных) – амфотерицин В
- Если подозревается/подтверждена аспергилла, препарат выбора – вориконазол
- У больных высокого риска (трансплантация, лейкоз и тд) рекомендована профилактика (вориконазол, позаконазол, микафунгин)

Комбинированная терапия плесневых грибов

- Хорошая комбинация: азол или амфотерицин + эхинокандин
- Комбинация азол+амфотерицин – не показала достаточной эффективности

Инвазивный аспергиллез

- вориконазол 6мг/кг в/в каждые 12 ч (2 дозы), затем 4мг/кг в/в каждые 12ч или 200 мг PO каждые 12 ч (при почечн недост – только PO)
- Альтернативная схема: амфолип 3-5 мг/кг в/в каждые 24 ч
- или каспофунгин нагрузочная доза 70 мг в/в, затем 50 мг в день
- или миканфунгин 100 мг/д в/в
- позаконазол 800 мг/д в 2-4 приема
- или итраконазол (дозировки разные)

Хирургия при инвазивном аспергиллезе

- Вовлечение в процесс крупного сосуда
- Кровохарканье при единственном очаге поражения (эмболизация)
- Локализованные экстрапульмональные очаги (включая ЦНС)

Флюконазол

- Часто активность *in vivo* > *in vitro*
- фунгистатик
- Орофарингеальный кандидоз 200 мг->100 мг/д в теч 2х нед
- Эзофагеальный кандидоз -200 мг->100 мг/д в теч 3х нед после исчезновения симптомов
- Системный кандидоз – 400 мг в день в теч 2х нед после отрицательного посева
- Мочевая кандидозная инфекция – 50-200 мг/д длительность неизвестна
- Криптококковый менингит – 400 мг мг->200 мг/д - 10-12 нед после стерилизации СМЖ
- Профилактики у пациентов высокого риска 400 мг/д, при агранулоцитозе за начинать за несколько дней до падений лейкоцитов, продолжать 7 дней после восстановления
- у пациентов средней риска – доза 200 мг/д – 3дня, затем 100 мг – 7 дней, затем 50 мг до выздоровления

Амфотерицин Б

- Фунгицидный, токсичен для почек
- 4 формы (деоксихолат ,липидный комплекс, липосомальный, коллоидная дисперсия)
- Липосомальная и липидная форма наименее токсичны
- Липосомальная форма обладает редко проявляющейся кардиопульмонарной токсичностью
- Для уменьшения токсических симптомов – премедикация (димедрол+панадол), регидрация физ раствором 250-500 мл

Эхинокандины

- фунгициды
- Каспофунгин, микофунгин, анидалафунгин – по побочным эффектам и эффективности примерно одинаковые
- Основная токсичность – ЖКТ, почки
- Печеночная токсичность, высвобождение гистамина (как ванкомицин)
- В РФ продается каспофунгин под торговым названием «Кансидас»

Триазолы- позаконазол

- Все азолы существуют в таблеточной и в/в формах, обладают фунгистатичностью
- Позаконазол в суспензии надо давать с жирной пищей
- Позаконазол нельзя давать с омезом (ингибирует абсорбцию)
- Позаконазол действует на зигомицеты
- Печеночная токсичность, подавление надпочечниковой функции
- Коммерческое название - НОКСАФИЛ

Триазолы - вориконазол

- Не действует на зигомицеты
- Надо давать натошак
- Печеночная, почечная (у в/в формы), фото-токсичность, подавление надпочечниковой функции
- Торговое название - ВИФЕНД

Лечение микозов	Что делать	Дополнительно
Патология	Удалить ЦВК	
Кандидемия		
а) стабильный больной	Флюконазол 600 мг/сут, после нормализации Т	2-3 недели. Критерии отмена — 2 недели после отрицательного посева крови
С. glabrata, С. krusei не обнаружены	400 мг или амфотерицин В 0.6-0.8 мг/кг	
При наличии С. glabrata	Флюконазол 500 мг	
б) состояние нестабильное (лихорадка, ознобы, снижение АД) или выделены С. glabrata / С. krusei	Амфотерицин В 0.6-0.8 мг/кг	2-3 недели, критерии отмены те же
в) состояние нестабильное + повышение креатинина	Липосомальный амфотерицин В («Амфолип») 1-3 мг/кг	2-3 недели
Кандидозный эзофагит	Флюконазол 400 мг/сут, после исчезновения болей — 200 мг или амфотерицин В 0.6-0.8 мг/кг	10-14 дней, отмена через 1-2 недели после исчезновения симптомов
Кандидоз мочевых путей	Флюконазол 400 мг/сут до улучшения, затем 200 мг, или амфотерицин В местно — орошение мочевого пузыря (20-50 мг/л)	10-14 дней. Критерий отмены — отсутствие кандидурии
Менингит	Флюконазол 600 мг или амфотерицин В 0,8-1 мг/кг + флюцитозин	Не менее 4-х недель. Отмена после ликвидации симптомов и санации ликвора
Эндофтальмит	Флюконазол 400 мг или амфотерицин В 0,8-1 мг/кг + флюцитозин	6-8 недель. Критерий отмены — ликвидация симптомов
Кандидозный остеомиелит	Флюконазол 6 мг/кг или амфотерицин В 0.5-1 мг/кг	6-10 месяцев
Артрит	Флюконазол 6 мг/кг или амфотерицин В 0.5-1 мг/кг	6-12 месяцев
Кандидозный перитонит, панкреатит	Флюконазол 400 мг или амфотерицин В 0.5-0.8 мг/кг	2-3 недели. Критерий отмены — ликвидация симптомов
Эндокардит	Флюконазол 400 мг амфотерицин В 0.7-0.8 мг/кг	После оперативного лечения не менее 6 недель
Инвазивный аспергиллез, синусит	Амфотерицин В 1.0-1.5 мг/кг, итраконазол 600-800 мг 5 дней, затем 400 мг	До ликвидации симптомов и после контроля КТ
2 и более факторов риска (профилактика системного кандидоза)	Флюконазол 200 мг/сут 2-3 дня, затем 100 мг/сут в течение 5-7 дней, затем 50 мг/сут до завершения лечения	До клинического выздоровления