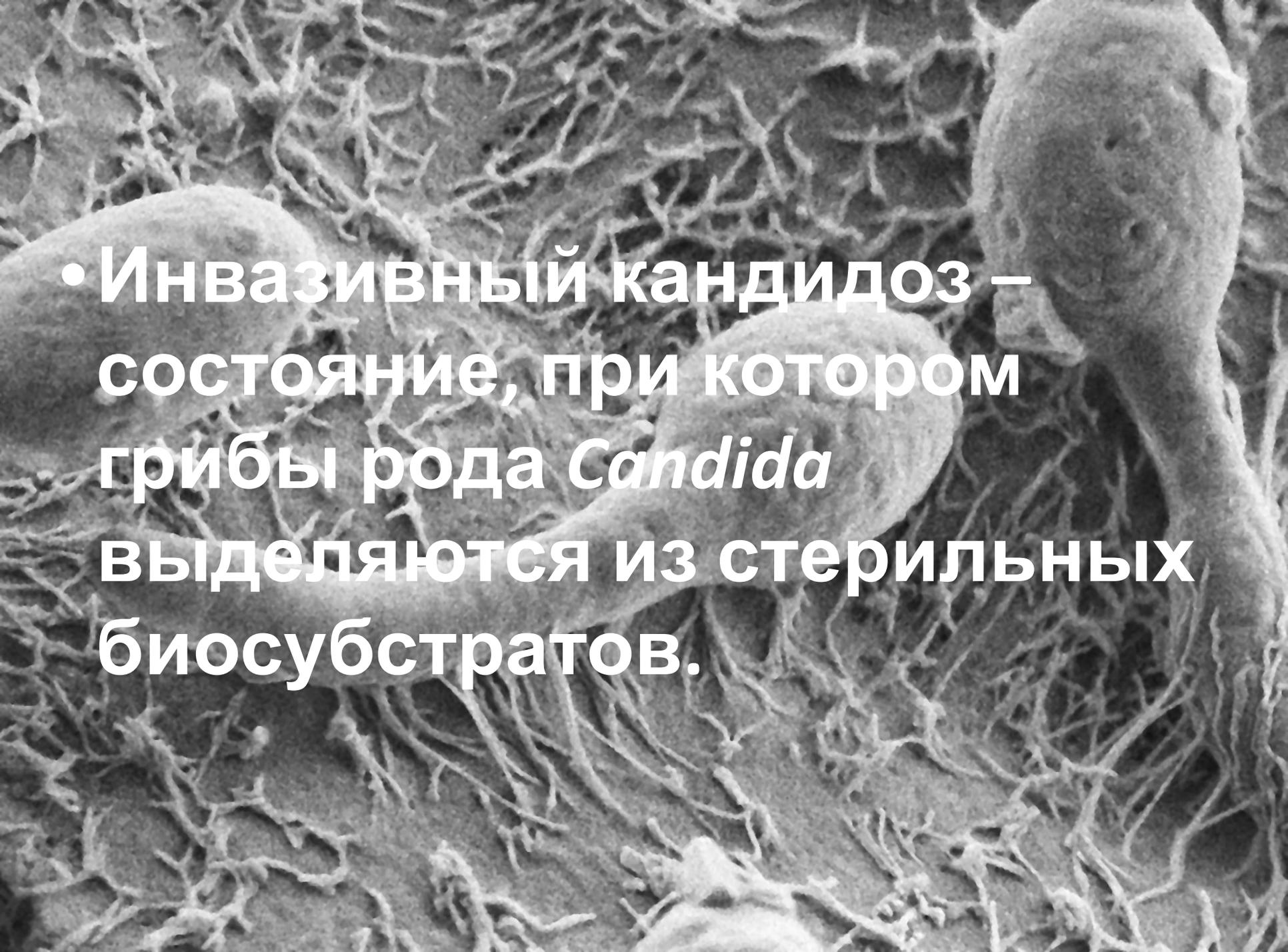
A microscopic image showing numerous hyaline, branching hyphae and oval spores of Candida albicans. The hyphae are long and thin, while the spores are smaller and more rounded. The background is dark, making the light-colored fungal structures stand out.

Диагностика и лечение инвазивного кандидоза у детей.

Теваев Р.Ф.

- 
- A scanning electron micrograph showing a dense network of thin, branching hyphae. Several larger, more rounded and bulbous structures are visible, likely representing yeast cells or spores. The overall appearance is that of a complex, interconnected fungal network.
- **Инвазивный кандидоз – состояние, при котором грибы рода *Candida* выделяются из стерильных биосубстратов.**

Кандидоз

Негематогенный кандидоз

Поверхностный кандидоз:
Вульвовагинит
Орофарингеальный
Кандидоз кожи

Глубокий кандидоз/
инвазивный:
Эзофагит
Цистит
Трахеобронхит
Перитонит+/-

Гематогенный ИК (глубокий)

Печень	Селезенка
Почки	Сердце
Глазное яблоко	
Легкие	ЦНС

Группы риска

Пациенты

- ОРИТ
- Онкология
- ТГСК
- Органная трансплантология
- Недоношенные
- С аутоиммунными заболеваниями



Основные факторы риска ИК

- Предшествующая а/бактериальная терапия
- ЦВК
- ППП
- Абдоминальная хирургия
- Вторичный перитонит - ОР 1,72*
- Неконтролируемая инфекция брюшной полости ОР 3,35*
- Септический шок - ОР 3,29*
- Иммуносупрессивная терапия, стероиды
- Лечение в ОРИТ > 7 -10 дней

Грибы рода *Candida* и *Aspergillus* – наиболее частые возбудители системной грибковой инфекции в ОРИТ



**Инвазивный кандидоз
в 7-10 раз чаще аспергиллеза**

Частота инвазивного кандидоза у новорожденных

Гестационный возраст	Частота инвазивного кандидоза
23-24 недели	10-20%
25-27 недель	5-10%
Более 28 недель	менее 5%

Масса тела	Частота инвазивного кандидоза
Менее 750 г	Более 10%
750-1000 г	5-10%
Более 1000 г	менее 5%

Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S et al. Antifungal prophylaxis in neonates. Early Hum Dev 2011; 87 (Suppl 1): S59–S60.

Видовой состав грибов рода *Candida*, изолированных у детей в ОРИТ в 2013-2015 годах

№	Изолированный вид	Кол-во, % (случаи абс)
1.	<i>Candida albicans</i>	51,5 (67)
2.	<i>Candida parapsilosis</i>	22,3 (29)
3.	<i>Candida lusitaniae</i>	9,2 (12)
4.	<i>Candida tropicalis</i>	6,2 (8)
5.	<i>Candida krusei</i>	3,1 (4)
6.	<i>Candida glabrata</i>	2,3 (3)
7.	<i>Candida spp. (dublinskiensis, kefyr, guilliermondii, pelliculosa, robusta)</i>	5,4 (7)
	Всего:	100% (n = 130) <i>Лазарева А.В., 2016.</i>

Актуальная проблема: высокая атрибутивная летальность

- При ОДК/кандидемии у взрослых
– **до 49%** на фоне терапии*

*Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37: 1172–1177.

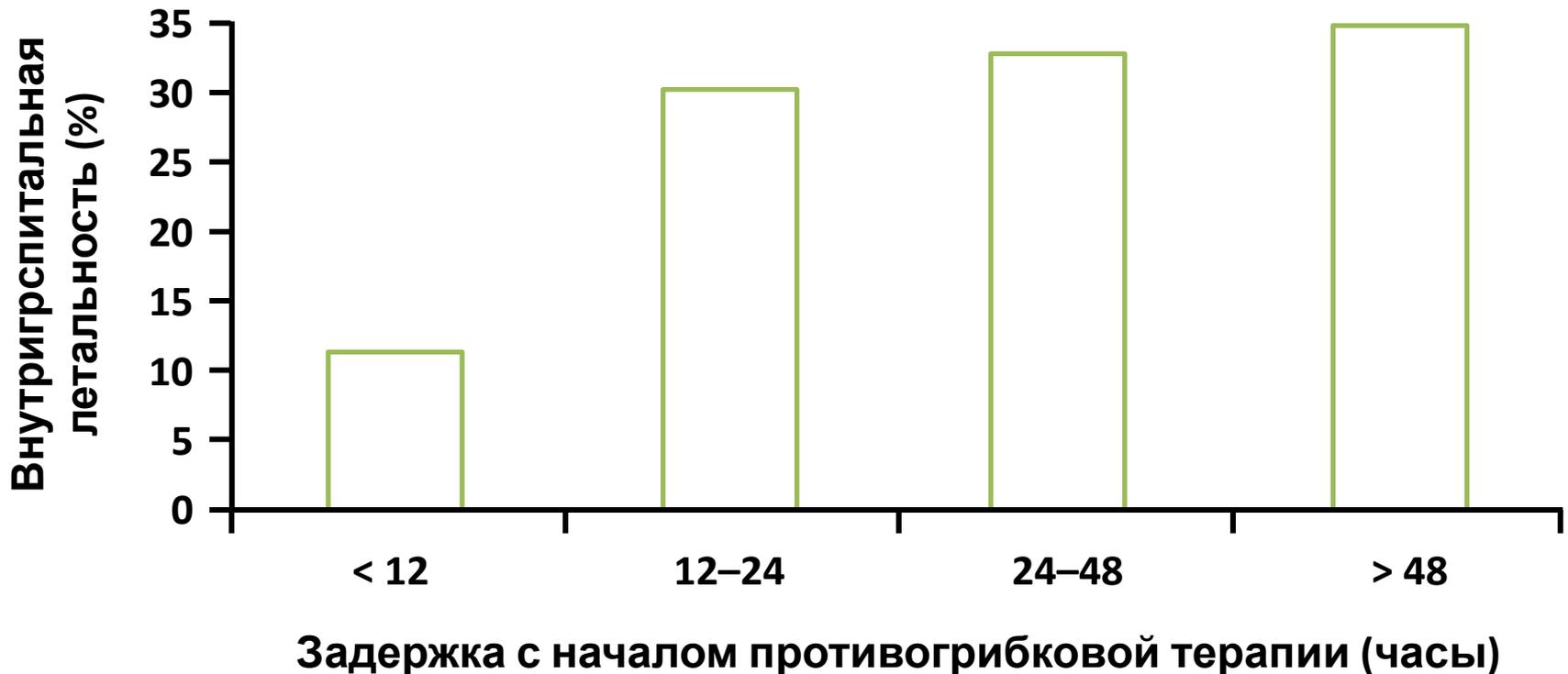
Arendrup MC, Sulim S, Holm A et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. J Clin Microbiol 2011; 49: 3300–3308.

Причины высокой атрибутивной летальности

- **Позднее начало терапии***
 - Летальность при раннем начале терапии **до 10% и ниже**

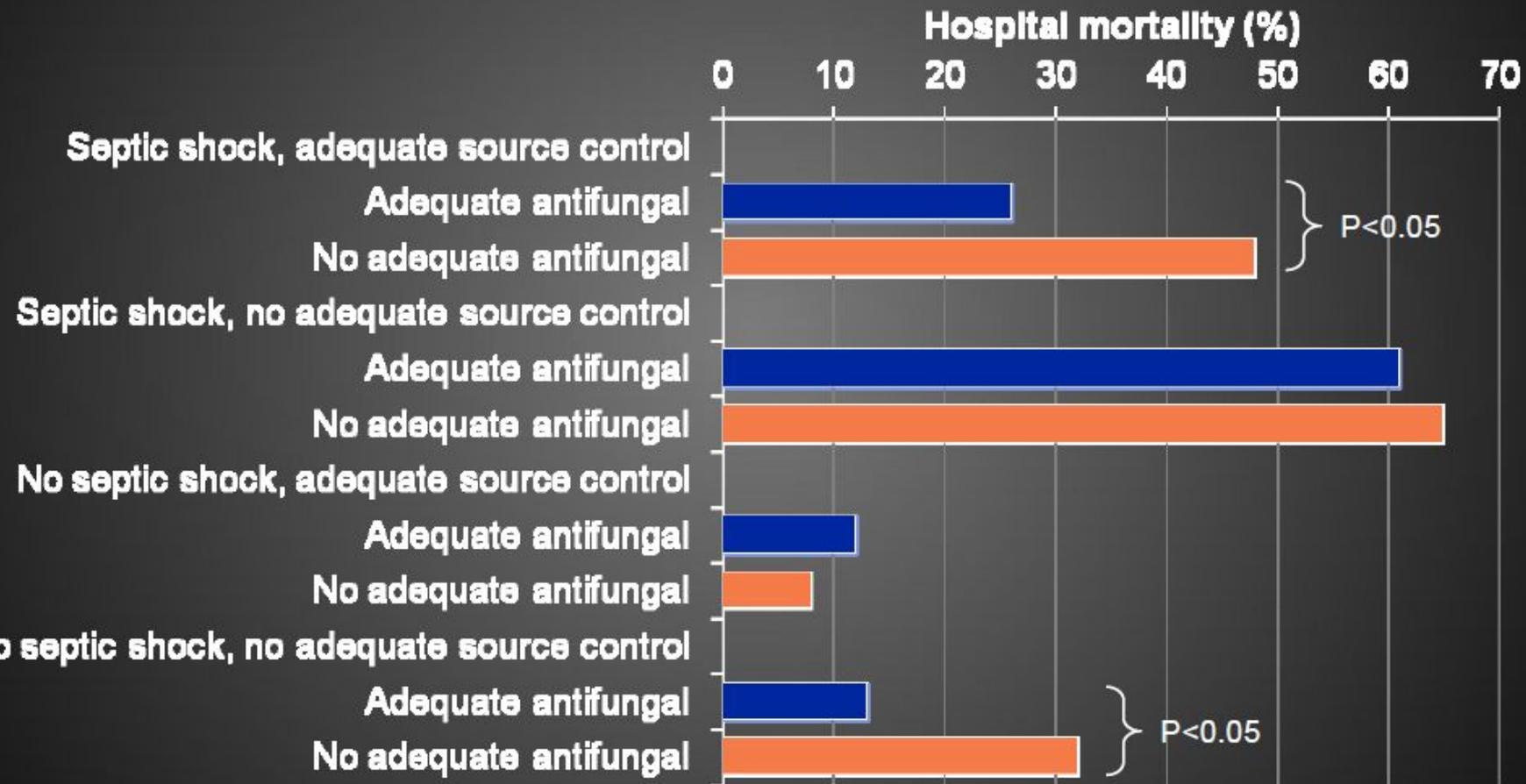
*Morrell M, et al. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3640–3645.

Взаимосвязь между госпитальной смертностью при грибковом сепсисе и временем начала противогрибковой терапии



Morrell M, et al. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**:3640-5

treatment (with 24 hours) in abdominal candidiasis



**Несовершенство лабораторной
диагностики?!**

Лабораторная диагностика инвазивного кандидоза

- Определение **гемокультуры** и видовая идентификация – «**золотой стандарт**»

Но!

- Не является методом ранней диагностики
- Чувствительность посева крови для определения *Candida* – 50–75%

Посев крови при подозрении на *Candida*

- **Взятие крови**

- Из 3 (2-4) мест в течение 30 минут
- Отдельная венепункция (желательно не брать из катетера!)
- Количество крови при одной пункции
 - Взрослые и дети > 12 кг – 20 мл
 - Дети 2-12 кг – 6 мл
 - Новорожденные до 2 кг – 2-4 мл

- **Разделение крови**

- по 10 мл в каждую из 3 аэробных пробирок
- по 10 мл в каждую из 3 анаэробные пробирок

- **Ежедневные посевы крови**

Лабораторная диагностика ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА

- **Ранняя диагностика**

Определение в крови маннана и антиманнанных антител

Не является самостоятельным методом

Определение 1,3- β -D-глюкана

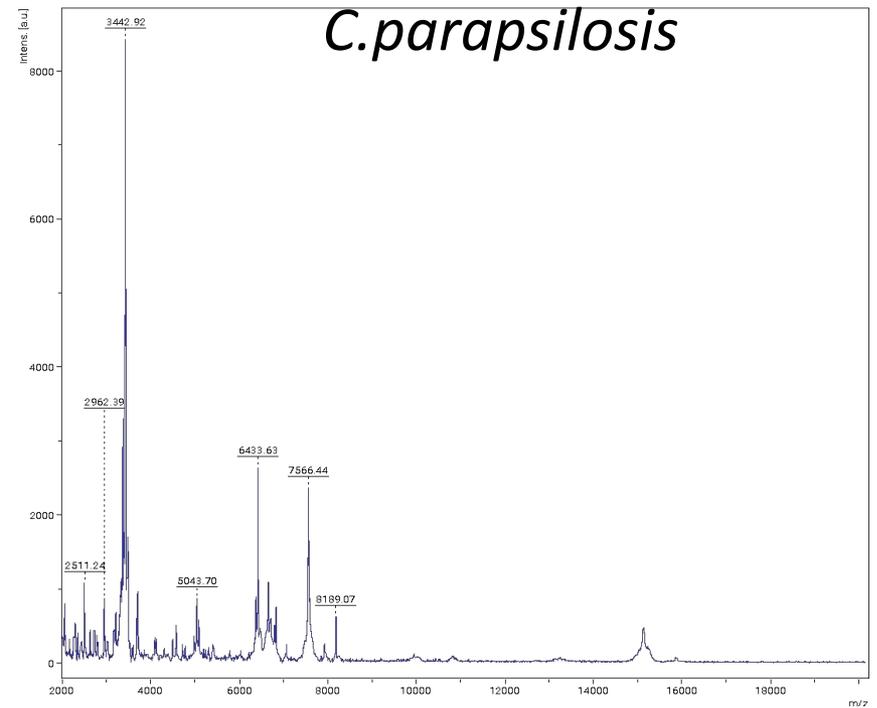
Не является самостоятельным методом

Не зарегистрирован в России

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Метод находится в разработке

Great expectations come from studies that have used MALDI-TOF



MALDI-TOF

(MALDI, Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization)

Причины высокой атрибутивной летальности

- **Резистентность к азолам**
 - Резистентность *Candida* к флуконазолу в России 10-30%*

**Важно полагаться на локальный
микробиологический статус!**

*Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Москва, 2010 г.

Частота чувствительности штаммов грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам (%)

Грибы	Противогрибковые препараты			
	Амфотерицин В	Эхинокандины	Флуконазол	Вориконазол
<i>C. albicans</i>	90	100	91,3	93,1
<i>C. parapsilosis</i>	91,3	83,3	20,3	59,5
<i>C. tropicalis</i>	100	100	95,2	97,4
<i>C. glabrata</i>	100	83,1	50	73,8

Остается клиника?!

Оценка риска инвазивного кандидоза с целью начала антимикотической терапии у больного без нейтропении в ОРВИ обычно

проводится

при наличии с лихорадки, устойчивой к адекватной антибиотикотерапии
длительностью > 4-6 суток^{1,2}

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации 2012

2. Яковлев С.В. Современная антимикробная терапия. Вестник практического врача 2012

Поверхностная колонизация *Candida spp.*

- Распространенной считается колонизация **более 2** нестерильных в норме локусов:
 - трахеобронхиальное дерево (посевы трахеобронхиального аспирата, БАЛ)
 - ротоглотка (посевы соскобов)
 - мочевые пути (посевы мочи)
 - рана (посевы отделяемого дренажей, раны)
 - кишечник (посевы кала) и др.
- **Значимость для ранней диагностики и терапии**
 - в среднем, за 6 дней предшествует инвазии*
 - часто (до 90%) возбудитель тот же, что при последующей кандидемии
 - важно отслеживать динамику колонизации

*Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994 Dec;220(6):751-8.
Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Москва, 2010 г.

Прогностические правила

Шкала «Кандида» (Candida score)¹

- Колонизация *Candida* ≥ 2 нестерильных в норме локусов (1 балл)
- Хирургическое вмешательство (1 балл)
- Полное парентеральное питание (1 балл)
- Тяжелый сепсис (2 балла)

Высокий риск = 3 балла и более

Прогностическое правило (Российские рекомендации)^{2,3}

- Сочетание колонизации *Candida spp.* 2-х и более нестерильных в норме локусов с 2 и более факторами риска:
- внутривенный катетер,
 - хирургическое вмешательство на органах брюшной полости,
 - выраженный мукозит,
 - полное парентеральное питание,
 - кортикостероид или иммунодепрессант

Индекс колонизации *Candida*⁴

Индекс колонизации =
N локусов с ростом *Candida* / N всех локусов

Высокий риск = 0,4 (0,5) и выше

Прогностическое правило (по Ostrosky-Zeichner L. et al)⁵

- 4 дня и более в ОРИТ + сепсис + ЦВК + ИВЛ + 1 из:
- Полное парентеральное питание
 - Диализ
 - Панкреатит
 - Обширное хирургическое вмешательство
 - Кортикостероид или иммунодепрессант

1. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009 May;37(5):1624-33.

2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации 2012

3. Яковлев С.В. Современная антимикробная терапия. Вестник практического врача 2012 (02)

4. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994, 220:751-758.

5. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al: Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007, 26:271-276.

Прогностическое правило (для детей)

***Пациент без нейтропении с лихорадкой,
устойчивой к адекватной
антибиотикотерапии
длительностью > 4-6 суток***

“Candida Score”

высокий риск, если ≥ 3 балла

- Хирургическое вмешательство (1 балл)
- Полное парентеральное питание (1 балл)
- Тяжелый сепсис (2 балла)
- Колонизация *Candida* ≥ 2 локусов (1 балл)

Прогностическое правило (для новорожденных)

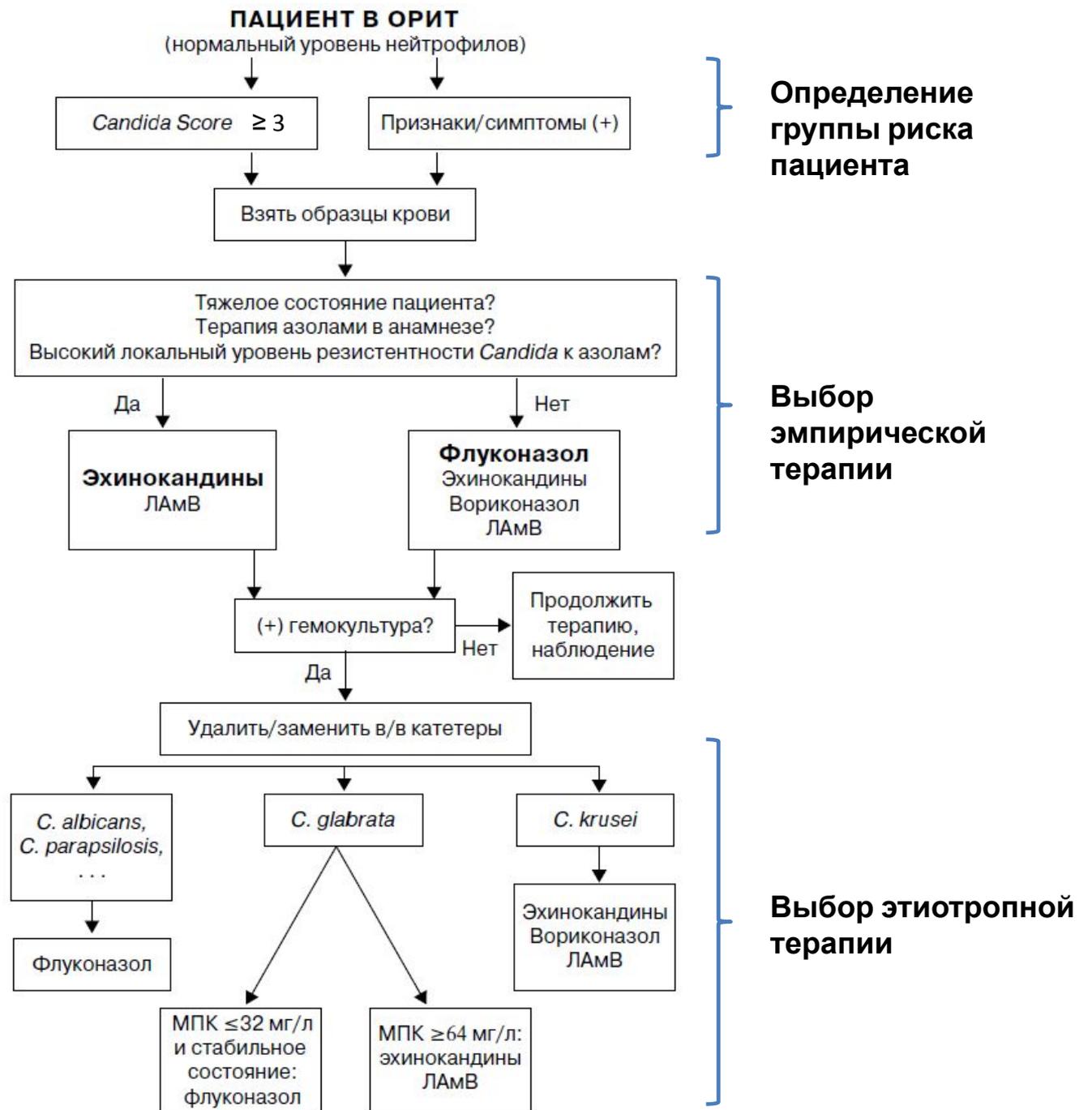
- антибиотикотерапия длительностью ≥ 7 дней
(ванкомицин + цефалоспорин 3 поколения)

плюс один или более из факторов риска:

- Полное парентеральное питание
- ИВЛ
- Кортикостероиды
- H_2 -блокаторы
- Сыпь, характерная для *Candida*
- Кандидозный стоматит



***Алгоритм лечения больного с
высоким риском инвазивного
кандидоза***



Определение группы риска пациента

Candida Score

- Хирургическое вмешательство (1 балл)
- Полное парентеральное питание (1 балл)
- Тяжелый сепсис (2 балла)
- **Колонизация *Candida* ≥ 2 локусов (1 балл)**

Важно:

- **сеять материал**
 - БАЛ
 - ротоглотка
 - моча
 - дренажи
 - рана
 - кишка
 - и др.

- **хороший контакт с врачом**

лаборатории

Лихорадка, устойчивая к адекватной антибиотикотерапии (реже гипотермия) ±очаговые образования



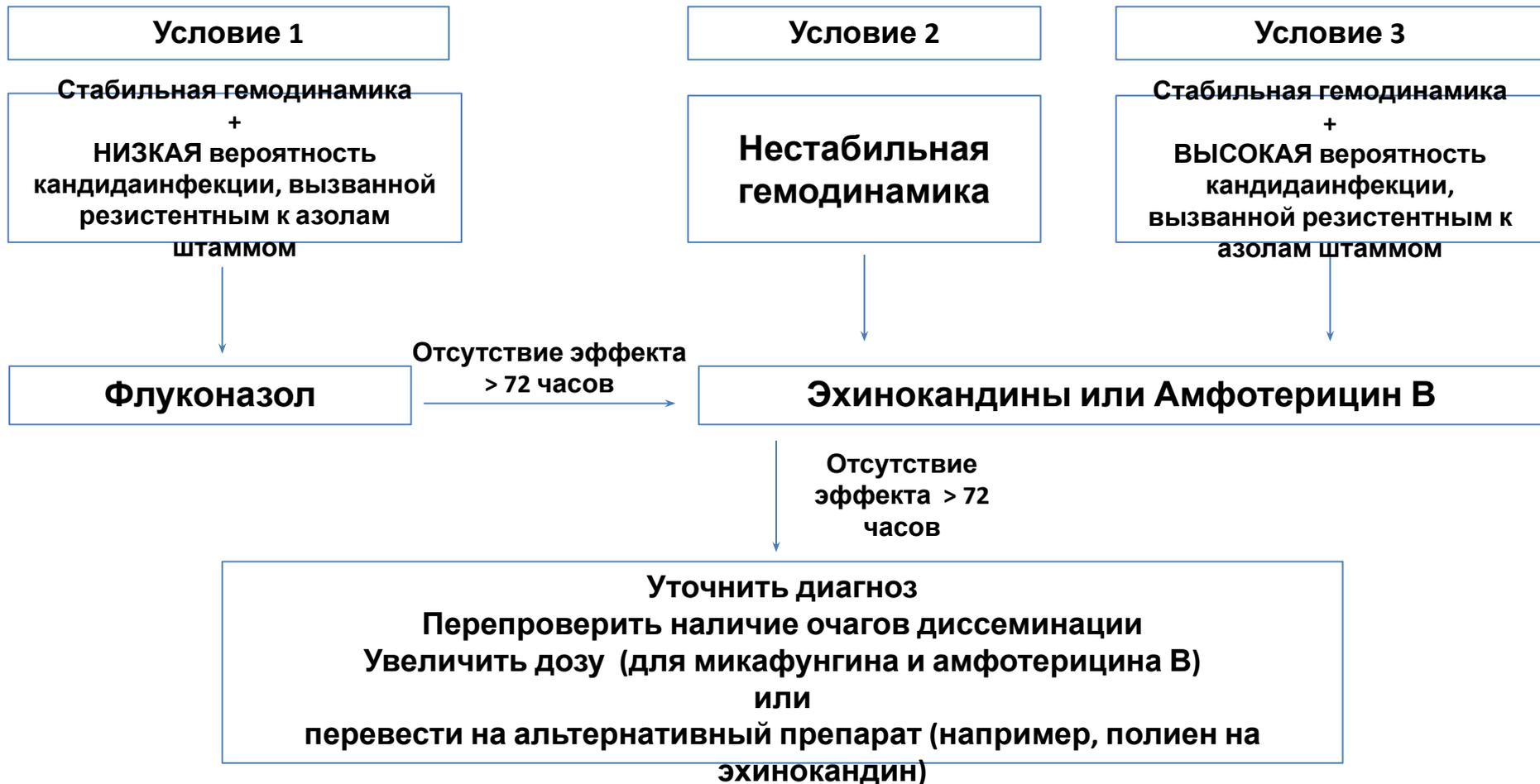
Выбор эмпирической терапии



Дезэскалационная эмпирическая терапия

- Начало терапии эхинокандинами
 - Минимизация риска неэффективности (затягивания заболевания) и нежелательных реакций
 - Резистентность к флуконазолу *C. glabrata* + *C. krusei* в России ≈ 10-30%
- Замена терапии (например, на флуконазол) при улучшении состояния и чувствительности выделенного штамма к флуконазолу

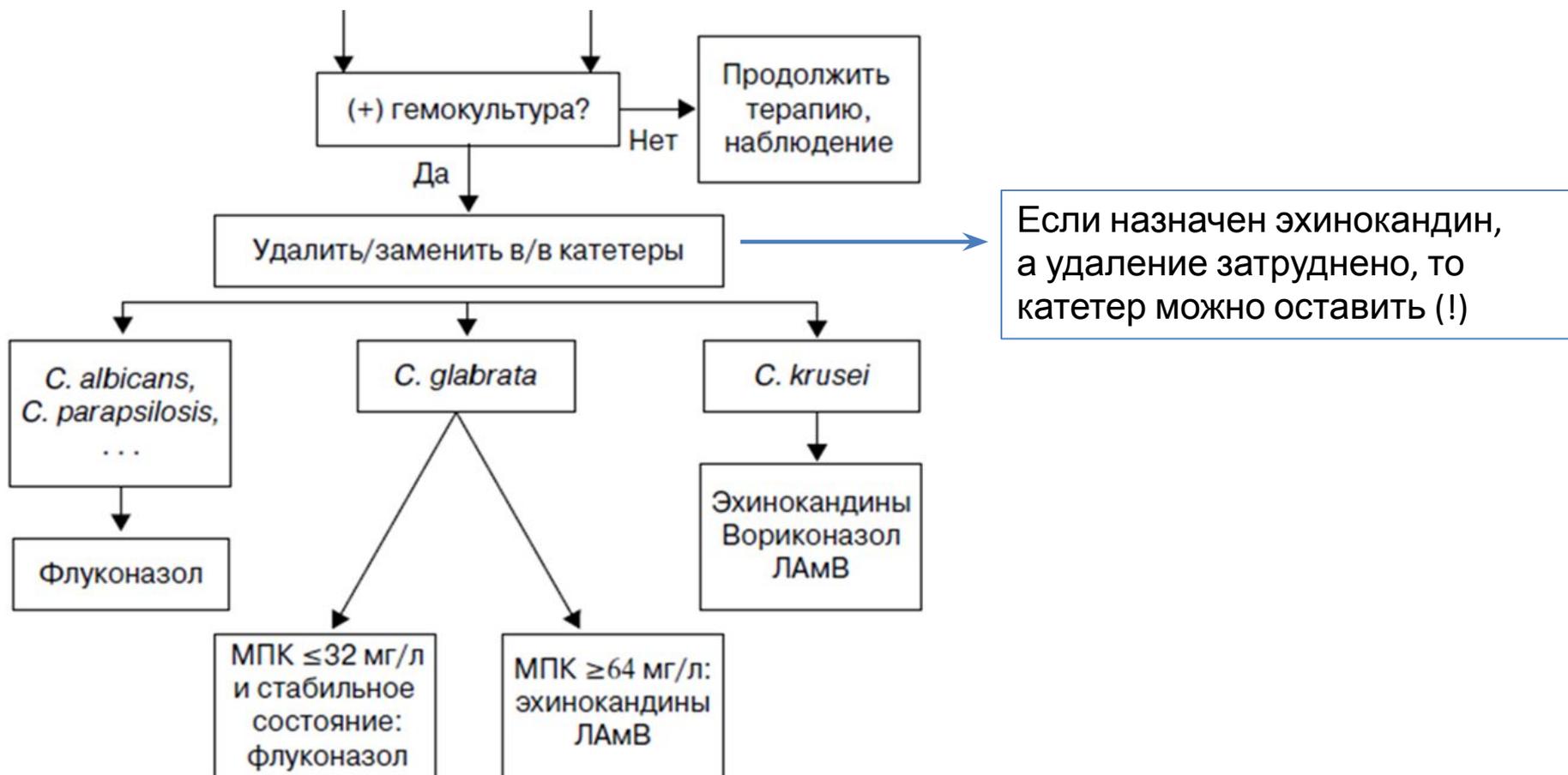
Выбор эмпирической терапии для взрослых пациентов с высоким риском ИК



Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis. 2006 Jan 15;42(2):244-51.

Dodds Ashley E.S. Fungal Infections in the Intensive Care Unit. Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP-VII) Book 2. Critical and Urgent Care. P.61-73
IDSA 2009 Guidelines

Выбор этиотропной терапии



Минимальная подавляющая концентрация (МПК₉₀) эхинокандинов в отношении различных видов *Candida*

Возбудитель	МПК ₉₀ (мкг/мл)*		
	Микафунгин	Каспофунгин	Анидулафунгин
<i>C. albicans</i> *	0,03	0,06	0,06
<i>C. glabrata</i> **	0,015	0,06	0,12
<i>C. parapsilosis</i>	2	1	2
<i>C. tropicalis</i>	0,06	0,06	0,06
<i>C. krusei</i>	0,12	0,25	0,06
<i>C. guilliermondii</i>	1	1	2
<i>C. lusitaniae</i>	0,25	0,5	0,5
<i>C. kefyr</i>	0,06	0,015	0,12
<i>C. famata</i>	1	1	2

*наиболее часто встречающийся штамм *Candida*

** штамм *Candida*, характеризующийся высокой летальностью и частой резистентностью к флуконазолу

Резистентность

C. glabrata

- Резистентность *Candida spp.* при кандидемии варьирует от 5 до 7 %
- По данным Европейских исследований наиболее резистентным возбудителем является *C. glabrata*
- Резистентность *C. glabrata* к азолам и эхинокандинам:
 - 7.7% к флуконазолу
 - 5.1% к позаконазолу
 - 6.4% к вориконазолу
 - 3.8% к анидалафунгину
 - 5.1% к каспофунгину
 - 3.2% к микафунгину**

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

Invasive infection due to *Candida* species is largely a condition associated with medical progress, and is widely recognized as a major cause of morbidity and mortality in the healthcare environment. There are at least 15 distinct *Candida* species that cause human disease, but >90% of invasive disease is caused by the 5 most common pathogens, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. Each of these organisms has unique virulence potential, antifungal susceptibility, and epidemiology, but taken as a whole, significant infections due to these organisms are generally referred to as invasive candidiasis.

Терапия кандидемии у пациентов без нейтропении

1. **Эхинокандины – начальная терапия**
2. Флуконазол – терапия у отдельных групп
 - ✓ не критические пациенты
 - ✓ подтвержденная чувствительность к флуконазолу
3. Липидные формулы AmB
 - ✓ непереносимость других антимикотиков
 - ✓ ограниченная чувствительность и резистентность к другим агентам
4. Вориконазол – Step-down терапия – *C.krusei*

Транзит – деэскалация
эхинокандины – флуконазол
AmB - флуконазол

Транзит возможен только в случае:

- ✓ пациент клинически стабилен
- ✓ выделены изоляты, чувствительные к флуконазолу
- ✓ при повторных отрицательных гемокультурах после предшествующей антимикотической терапии

Терапия кандидемии у пациентов с нейтропенией

1. **Эхинокандины – начальная терапия**
2. Липидные формулы AmB
 - ✓ использование ограничено токсичностью
 - ✓ ограниченная чувствительность и резистентность к другим агентам
3. Флуконазол – терапия у отдельных групп
 - ✓ не критические пациенты
 - ✓ нет предшествующей терапии азолами
4. Вориконазол – Step-down терапия
 - ✓ не критические пациенты
 - ✓ изоляты, чувствительные к вориконазолу
 - ✓ отрицательные результаты гемокультуры

Наиболее значимые правила антимикотической терапии

1. Избегайте профилактического назначения.
2. Дифференцируйте инфекция/колонизация.
3. Используйте клинические и не культуральные критерии для ранней диагностики ИК.
4. Ограничьте эмпирическую терапию.
5. Начинайте терапию во время и адекватным антимикотиком (эхинокандины).
6. Используйте адекватные дозы.
7. Контролируйте источник инфекции – 48 часов (хирургическое лечение, удаление катетеров).
8. Не используйте антимикотическую терапию чрезмерно долго.

Благодарю за внимание!