

Инфекционные осложнения в краткосрочной и отдаленной перспективе у пациентов с трансплантированным сердцем



П.А. Федотов, Ю.В. Сазонова,
В.Е. Рубинчик, М.А. Симоненко,
М.Ю. Ситникова

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
Докладчик – Петр Алексеевич Федотов,
drheart@mail.ru

P.A. Fedotov, Yu.V. Sazonova, V.E. Rubinchik,
M.A. Simonenko, M.Yu. Sitnikova
Federal Almazov North-West Medical Research
Centre, St. Petersburg

Инфекционные заболевания являются грозным осложнением в посттрансплантационном периоде. Доля инвазивных микозов среди всех случаев инфекционных заболеваний после трансплантации сердца (ТС) составляет 5–20%, наиболее частым этиологическим фактором является аспергиллез (77–91%) [1, 2]. Смертность при инвазивном аспергиллезе легких (ИАЛ) достигает 44–78%, поэтому терапия этого заболевания должна быть начата в самые ранние сроки [3, 4].

Цель: оценить частоту развития инфекционных осложнений после ТС, выполненных в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Материал и методы. С 01.2010 по 04.2015 были выполнены 52 ортотопические ТС (35 – у мужчин, 17 – у женщин); средний возраст составил 43 ± 15 лет. Причинами развития хронической сердечной недостаточности были: ишемическая болезнь сердца (42%), дилатационная кардиомиопатия (42%), некомпактный миокард (8%) и другие кардиомиопатии (8%). Все пациенты получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторами кальциневрина, микофеноловой кислотой и глюкокортикостероидами. Индукция была выполнена базиликсимабом (69%), тимоглобулином (31%). Также по протоко-

лу после ТС в течение 6 месяцев все пациенты получали тримоксазол, в течение 1 года – валганцикловир. Частоту развития значимых (потребовавших госпитализации) инфекционных осложнений после ТС оценивали в первые 6 месяцев, а также в отдаленном послеоперационном периоде (до 5 лет).

Результаты. В первые 6 месяцев выявлены 32 случая клинически значимого инфекционного процесса. Вне зависимости от сроков трансплантации инфекции верхних дыхательных путей занимали ведущее место. Так, частота развития пневмонии составила 25%, трахеобронхита – 16%, ИАЛ – 6%, назофарингита и гайморита – 22%. Вариантами инфекции других локализаций были: мочевые инфекции – 19%, пищевая токсикоинфекция, энтерит – 9%, баланопостит в сочетании с эпидидимитом – 3%. В период с 7 месяцев до 5 лет после ТС выявлены 29 случаев инфекционных заболеваний. В 21% случаев наблюдалась пневмония, с такой же частотой (21%) – назофарингит и гайморит, в 4% – гнойный мастоидит, в 14% – бронхит, у 2 пациентов – кандидоз трахеи и пищевода. Частота развития пищевой токсикоинфекции и энтерита составила 18%, мочевой инфекции – 7%. У 1 пациента через 2,5 года раз-

вились абсцедирующий фурункул левой ягодичной области и инфекционный эндокардит. В течение 1-го года после ТС умерли 8% реципиентов, у 75% из них имела место пневмония.

Наиболее диагностически сложным был случай ИАЛ в ранние сроки (до 3 месяцев после ТС) у мужчины 52 лет с факторами риска ИАЛ: пролонгированная инотропная поддержка (3 суток), почечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде, потребовавшая заместительной почечной терапии, проведенный курс антибактериальной терапии по поводу пневмонии, продолжающаяся терапия глюкокортикостероидами и развитие нейтропении I степени на фоне иммуносупрессивной терапии (индукция – базиликсимаб 20 мг на 0 и 4-е сутки, микофенолата мофетил (ММФ), метилпреднизолон, такролимус с 3-х суток). Стандартные методы диагностики аспергиллеза – посев и анализ на галактоманновый антиген при исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) при повторной (№ 3) прицельной фибробронхоскопии – были отрицательными. Вирусологический скрининг, исследование на туберкулез, атипичную пневмонию были также отрицательны. Комбинированная антибактериальная терапия оказалась не эффективной. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки отмечена отрицательная динамика при скудной клинической картине (редкий малопродуктивный кашель, 1 эпизод субфебрильной температуры, общая слабость). Для верификации диагноза выполнена видеоторакоскопическая резекция нижней доли левого легкого (максимальное число инфильтратов). По данным гистологическо-

го исследования верифицирован ИАЛ. Терапия ИАЛ включала коррекцию иммуносупрессивной терапии (снижение дозы глюкокортикостероидов (ГКС), коррекция дозы ММФ), что привело к нормализации числа нейтрофилов крови. Согласно Руководству Общества инфекционных болезней проведена специфическая терапия вориконазолом (препарат первой линии) 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев с положительным эффектом [5]. Учитывая лекарственное взаимодействие с ингибиторами кальциневрина, выполнена коррекция дозы такролимуса. При наблюдении пациента в динамике (3 года) рецидива микотической инфекции не отмечено. С 2014 г. в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ проводят мониторинг концентрации микофенолата мофетила, что позволяет предупреждать развитие медикаментозно-обусловленной нейтропении.

Выводы

1. Частота развития инфекционных осложнений после ТС в течение первых 6 месяцев выше, чем в дальнейшем периоде. Среди заболеваний преобладают инфекции дыхательных путей.
2. Частота ИАЛ после ТС в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ составляет 6% случаев от всех инфекций.
3. Необходим мониторинг концентрации ингибиторов кальциневрина и микофенолата мофетила для минимизации факторов риска ИАЛ (нейтропении).
4. Диагностика ИАЛ на ранних этапах затруднена.
5. Терапия ИАЛ вориконазолом эффективна.

Литература

1. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients / S. Gabardi, D.W. Kubiak, A.K. Chandraker, S.G. Tullius // *Transpl Int.* – 2007. – Vol. 20, № 12. – P. 993–1015.
2. Singh, N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy / N. Singh //

Clin Infect Dis. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 545–553.
3. Singh, N. Aspergillus infections in transplant recipients / N. Singh, D.L. Paterson // *Clin Microbiol Rev.* – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 44–69.
4. Singh, N. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients / N. Singh,

S. Husain // *Am J Transpl.* – 2009. – Vol. 9, Suppl. 4. – P. S180–S191.
5. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America / T.J. Walsh, E.J. Anaissie, D.W. Denning, [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 327–360.

References

1. Gabardi S., Kubiak D.W., Chandraker A.K., Tullius S.G. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transpl. Int.* 2007; 20 (12): 993–1015.
2. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking

clarity amidst controversy. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (2): 545–553.
3. Singh N., Paterson D.L. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18 (1): 44–69.
4. Singh N., Husain S. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant

Recipients. *Am. J. Transpl.* 2009; 9 Suppl. 4: S180–S191.
5. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (3): 327–360.

Инфекционные осложнения в краткосрочной и отдаленной перспективе у пациентов с трансплантированным сердцем

Федотов П.А.,
Сазонова Ю.В., Симоненко М.А., Рубинчик В.Е., Ситникова М.Ю.

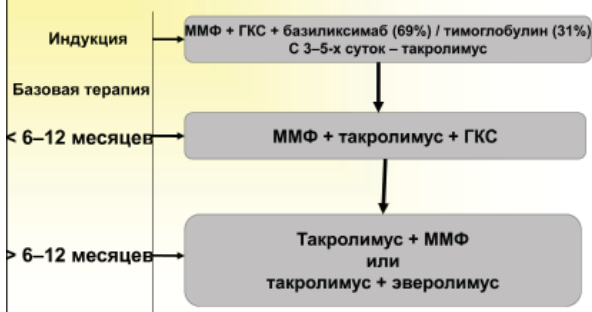
Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова



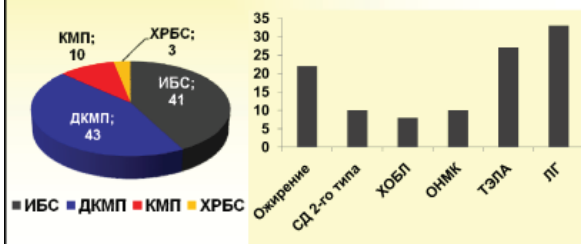
Москва
05 июня 2015 г.



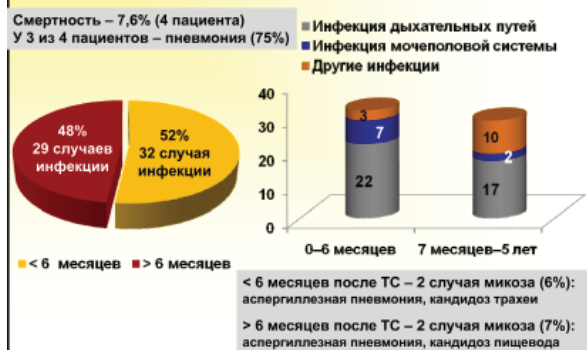
Иммуносупрессивная терапия



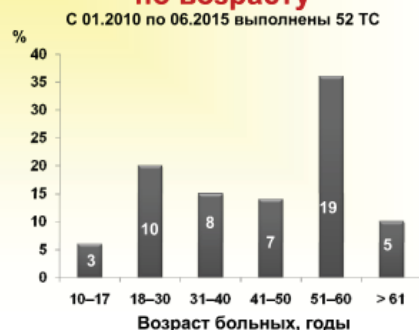
Характеристика реципиентов, которым выполнена трансплантация сердца (n=52)



Инфекционные осложнения после трансплантации сердца



Распределение больных после трансплантации сердца по возрасту



Частота микотической инфекции после трансплантации солидных органов

Тип трансплантации	Инвазивный микоз	Аспергиллез	Кандидоз
Почки	1,4–14%	0–10%	90–100%
Сердце	5–20%	77–91%	8–23%
Печень	7–42%	9–34%	35–91%
Легкие / Сердце-Легкое	15–35%	25–50%	43–72%
Тонкий кишечник	40–59%	0–3,6%	80–100%
Поджелудочная железа	18–38%	0–3%	97–100%

Gabardi S. et al. Transplant Int 2007;20:993–1015, Singh N. Clin Infect Dis 2000;31:545–53.

Заболеваемость и смертность от инвазивного аспергиллеза легких после трансплантации солидных органов

Тип трансплантации	Заболеваемость, % пациентов	Срок до начала ИАЛ от трансплантации, сутки	Смертность, % пациентов
Тонкий кишечник	2,2 (0–10)	289 (10–956)	66
Легкие	6 (3–14)	120 (4–1410)	68
Почки	0,7 (0–4)	82 (20–801)	77
Сердце	5,2 (1–15)	45 (12–365)	78
Печень	2 (1–8)	17 (6–1107)	87
Поджелудочная железа	1,1–2,9	–	100

Singh N. and Paterson DL, *Clin Microb Reviews*; 2005, 18, N°1: 44-69.
Singh N et al, *AJT* 2009; 9, S180-191

Инвазивный аспергиллез легких: факторы риска инвазивного аспергиллеза легких в ранние сроки

	Ранний ИАЛ < 3 месяцев OR (95% CI)	p
Инотропная поддержка более 24 ч	2,2 (1,2–4,1)	< 0,0001
Почечная недостаточность после трансплантации солидных органов (ТСО)	4,9 (2,4–9,8)	< 0,0001
Гемодиализ после ТСО	3,2 (1,3–8,1)	0,014
> 1 эпизода бактериальной инфекции	3,2 (3,2–17,4)	< 0,006
Цитомегаловирусная инфекция	2,3 (1,1–4,9)	< 0,029

Gavalda J et al, *Clin Inf Dis* 2005; 41:52-9

Особенности микотической инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

- Иммуносупрессия нарушает воспалительный ответ
 - Недостаток клинических и (или) радиологических признаков, ассоциированных с воспалением
 - Прогрессирование инфекции до начала клинических проявлений
- Отсутствие суррогатных маркеров для постановки диагноза в ранние сроки
- Быстрое прогрессирование
- Инфекция часто диагностируется в поздние сроки
- Верификация диагноза в ранние сроки часто требует инвазивных процедур

Инвазивный аспергиллез легких в ранние сроки (менее 3 месяцев). Пациент 1

Клиническая картина: субфебрилитет 37,1 с 09.08.2012, озноб, редкий кашель со слизистой мокротой, кандидоз ротовой полости

Лабораторные данные:

- Повышение уровня СРБ 28→60 (с 10 по 16.08.2012), лейкоцитоза, сдвига формулы и лейкопении нет (Лес – 7,3; лимф – 14,9%)
- Посев из БАЛ, мокроты и крови от 09-12.08.12 – отрицательный
- Антиген *Aspergillus* в крови и БАЛ от 09.08.12 – отрицательный (0,14)
- IgM и IgG *Aspergillus fumigatus* – отрицательный (3,4 U/ml)
- IgM *Candida albicans* – положительный (30 U/ml)
- IgG *Candida albicans* – сомнительный (6,67 U/ml)

МСКТ от 10.08.2012:

в базальных отделах н/д с обеих сторон зоны уплотнения легочной ткани с наличием визуализации просветов сближенных бронхов, нельзя исключить инфильтративные изменения. Аналогичная небольшая зона субплеврального уплотнения в S5 левого легкого. Внутригрудные л/у: паратрахеальная группа – до 18 x 10 мм, бифуркационная группа – до 10 мм, паравазальная группа – до 9,6 мм
Заключение: нельзя достоверно исключить инфильтративные изменения

Инвазивный аспергиллез легких в ранние сроки (< 3 месяцев). Пациент 1

(1-й месяц после трансплантации сердца)

Мужчина, 52 года, находился в Листе ожидания 97 суток (амбулаторно). ТС от 11.07.2012 по поводу ИБС, ПИКС, ХСН 4ФК, ТЭЛА мелких ветвей от 2010 г. Сопутствующий: хронический пиелонефрит вне обострения, ожирение I ст.

Операция: экстубирован 13.07.12 (на 2-е сутки), в ОАРИТ – 11–23.11.2012 (13 суток)

Иммуносупрессивная терапия: индукция – базиликсимаб 20 мг на 0 и 4-е сутки, ММФ, метилпреднизолон, такролимус с 3-х суток

Осложнения раннего п/о периода:

- ПЖ-недостаточность на фоне легочной гипертензии. Терапия: оксид азота, милринон, петлевые диуретики, комбинированная инотропная поддержка (3 суток)
- почечная недостаточность: 2 сеанса ПЗТ
- лихорадка: Rg ОГК: инфильтративные изменения? БАЛ – *Pseudomonas aeruginosa*. АБ-терапия: зивокс+ципрофлоксацин+дориленем с положительным эффектом. 30.07.12 – закончен ципрофлоксацин

Уровни уверенности в диагнозе инвазивного аспергиллеза легких



Лечение показано при уровнях: доказанный или вероятный

Treatment of Aspergillosis. Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. J Clinical Infectious Diseases 2008

Критерии диагностики инвазивных микозов EORTC/MSG 2008 МСКТ



Галактоманновый тест в диагностике инвазивного аспергиллеза легких

ГМ-тест в сыворотке крови

Больные	Цель	Доказательная база	Комментарии
Длительная нейтропения	Исключить ИАЛ	A I	2 последовательных теста с индексом оптической плотности (ИОП) $\geq 0,5$ Мониторинг + клиника + МСКТ
Нет противогрибковой профилактики		C III	Тест каждые 3–4 суток

Для подтверждения ИАЛ необходимы два положительных результата
ESCMID 2014

Случай 1. МСКТ органов грудной клетки

16.08.12

Увеличение размеров шаровидных инфильтратов в н/д левого легкого в S10 – 16 x 14 мм (ранее 8 мм), 5 мм (ранее 3 мм), 6 мм (ранее 4 мм), 17 x 12 мм (ранее 12 x 10 мм), 14 x 15 мм (ранее 7 x 8 мм), в S9 – 26 x 20 мм (ранее 17 x 12 мм), в S6 29 x 21 мм (ранее 14 x 9 мм). Инфильтраты окружены гало интерстициальных изменений по типу «матового стекла», на фоне инфильтратов прослеживаются воздушные просветы бронхов

Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Некоторое увеличение внутригрудных лимфоузлов: парааортальных до 8 мм (ранее 5 мм), паратрахеальных до 15 x 11 мм (ранее 11 x 9 мм), бифуркационных до 15 x 7 мм (ранее 15 x 5 мм). В остальном без динамики

Галактоманновый тест в диагностике инвазивного аспергиллеза легких

ГМ-тест в БАЛ

Больные	Доказательная база	Комментарии
Диагностика ИАЛ	A II	Оптимальный ИОП 0,5–1,0

ESCMID 2014

Галактоманн в диагностике инвазивного аспергиллеза легких

Мета-анализ 1996–2005: 27 исследований

Population	Чувствительность, %	Специфичность, %
Hematologic malignancy	70	92
Bone marrow transplantation (BMT)	82	86
Pediatric BMT + malignancy	89	85
Solid organ transplant	22	84

• Real-time PCR performed on the first positive GM increased sensitivity to 62% (Botterel F et al, Transpl Infect Dis 2008, 10: 333-8.)

Pfeiffer CD et al, Clin Infect Dis 2006; 42: 1417-27

Случай 1. Гончаров М.Н.

На фоне флуконазола без существенной динамики. СРБ от 20.08.12 – 40 мг/мл

Повторный БАЛ от 20.08.12:

посев БАЛ – отрицательный (+ атипичная пневмония и ПЦР CMV – отр.)
антиген Aspergillus в крови и БАЛ от 20.08.12 – отрицательный (0,16)

IgM Aspergillus fumigatus – отрицательный (3,9 U/ml)

IgG Aspergillus fumigatus – сомнительный (8,4 U/ml)

IgM Candida albicans – положительный (27 U/ml)

IgG Candida albicans – положительный (8 U/ml)

БАЛ от 20.08.12 ПЦР – Candida albicans – положительный; Candida glabrata и krusei – отрицательный

МСКТ от 28.08.12: положительная динамика – уменьшение размеров внутригрудных л/у и уменьшение фокусов инфильтрации нижней доли левого легкого

30.08.12 – консультация проф., зав. кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Климов Н.Н.: диагноз кандидозной пневмонии не правомочен, Ag к аспергилле не возрос диагностически значимо. Требуется отмена флуконазола и повторное прицельное исследование с помощью БАЛ.

БАЛ №3 при прицельной фибробронхоскопии их сегментарных бронхов – отрицательный.

Показана диагностическая биопсия очагов в легком

Уровни уверенности в диагнозе инвазивного аспергиллеза легких



Инвазивный аспергиллез легких: смертность

	Denning DW Clin Infect Dis till 1995	Paterson DL, Singh N Medicine 1987–1997	Lin QY Clin Infect Dis 1995–1999
Костный мозг	90%	92%	86,7%
СПИД/ВИЧ	81%	–	85,7%
Трансплантация печени	93%	87%	67,6%
Трансплантация почек	70%	75%	62,5%
Трансплантация легких	77%	55%	62,5%
ТС	50%	78%	43,6%
Трансплантация поджелудочной железы		100%	–

Случай 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии

	18.07.12	01.08.12	10.08.12	17.08.12	21.08.12	28.08.12
Lec*10 ⁹ /л	14,9	11,5	5,8	7,3	9,9	11,5
Метамеиоциты	–	–	–	–	1%	2%
П	9% 1,3	0	1% 0,1	1% 0,1	2% 0,2	2% 0,2
С	87% 13	91% 10,5	83% 4,8	74% 5,4	81% 8,0	77% 8,9
Лимфоциты	2% 0,3	6% 0,7	14% 0,8	21% 1,5	13% 1,3	16% 1,8
С-реактивный белок (СРБ)	48	0,52	78	60	40	50
Прокальцитонин (ПСТ)		0,08				
Такролимус, мг/сут	8	8	8	6	4	3
ММФ	1440	1440	1440	1440	1440	1440
Метипреднизолон	14 таблеток	13 таблеток	3 таблетки	3 таблетки	3 таблетки	3 таблетки
Лечение	Дорипенем 500 мг, ципрофлоксацин 400 мг x 2 раза, зивокс 600 мг x 2 раза		Сульцеф 2 г x 3 раза	Сульцеф 2 г x 3 раза	Флуконазол 400 мг	Отмена
FK-506	18	11,0	11,1	11,7	12,3	12,4

Лечение инвазивного аспергиллеза легких

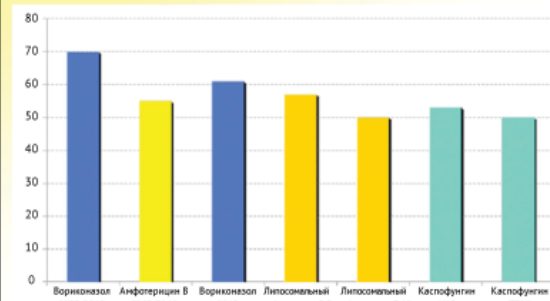
Препараты	ISDA	UK	ECIL-5 2013	ESCMID 2014
Амфотерицин В			Не рекомендован	
Липосомальный амфотерицин В	AI	AI	BI 3 мг/кг	BI 3 мг/кг
Липидный комплекс амфотерицина В			BI 5 мг/кг	CI 5 мг/кг
Коллоидно-дисперсный амфотерицин В			CIII	D
Вориконазол (Вифенд)	AI	AI	AI	AI
Каспофунгин			CII	CII
Микафунгин				CII
Изавуконазол				AII
Вориконазол + анидулафунгин			CI	CII
Другие комбинации	Не рекомендовано	CIII	CIII	

Инвазивный аспергиллез легких в ранние сроки (< 3 месяцев). Пациент 1

12.09.12 – видеоторакоскопическая резекция нижней доли левого легкого

Гистологическое заключение:
инвазивный аспергиллез легкого

Инвазивный аспергиллез легких. Клинические исследования / выживаемость, %



Hartrecht et al., NEJM 2002 & JCAAC 2012, Marr et al., ECCMID 2012, Cornely et al., CID 2007 & Mycoses 2011, Viscoli et al., JAC 2009, Hartrecht et al., BMT 2010

ИТОГИ 6-й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ»

Инвазивный аспергиллез легких. Стартовая терапия

	ECIL III 2009	ISDA 2008	BSH 2008
Вориконазол	A I	A I (1-я линия)	Рекомендован
Амфотерицин В л	B I	A I (1-я линия для некоторых больных)	Рекомендован
Амфотерицин В лк	B II	–	–
Амфотерицин В дк	D I	–	–
Амфотерицин В д	D I	–	Не рекомендован – A I
Капсифунгин	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 больные)	C III	B III	B III

Случай 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии

	18.07.12	01.08.12	10.08.12	17.08.12	21.08.12	28.08.12	13.09.12	10.10.12	06.11.12
Лес-10 ¹⁰	14,9	11,5	9,8	7,3	9,9	11,5	3,7	5,1	4,2
Метамиллоциты	–	–	–	–	1%	2%	–	–	–
П	8%	0	1%	1%	2%	2%	1%	0	0
С	87%	91%	83%	74%	81%	77%	78%	66%	62%
Лимфоциты	2%	0%	14%	21%	13%	16%	14%	24%	28%
СРБ	48	0,52	19	60	40	58	54	17	0,97
ПСТ		0,88						0,12	
Такролимус, мкг/сут	8	8	8	6	4	3	2	2	1,5
ММФ	1440	1440	1440	1440	1440	1440	1440	720	720
Метилпреднизолон	14 таблеток	12 таблеток	3 таблетки	3 таблетки	3 таблетки	3 таблетки	2 таблетки	1,5 таблетки	1 таблетка
Лечение	Дарилепин 500 мг, цитрафлон 400 мг х 2 раза, зинаксин 100 мг х 2 раза								
РК-506	18	11,0	11,1	11,7	12,3	12,4	13,8	14,3	11,3

Лечение инвазивных микозов

- Эффективная терапия может быть затруднена:
 - исходной дисфункцией печени и (или) почек
 - лекарственной токсичностью (печень, почки...)
- Лекарственными взаимодействиями
 - иммуносупрессивными препаратами:
 - ингибиторы кальциневрина
 - ингибиторы mTOR
 - антибактериальными препаратами:
 - гликопептиды, аминогликозиды, рифампицин...

Инвазивный аспергиллез легких в поздние сроки (> 3 месяцев).

Пациент 2 (8 месяцев после трансплантации сердца)

Мужчина, 56 лет, госпитализирован 08.01.2010

Диагноз:

Основной: ТС от 04.05.2010 (по поводу ИБС, ХСН 3ФК)

Индукция иммуносупрессии:

АТГ* - Фрезениус С (2 суток) + ММФ + метипред, такролимус – с 3-х суток

Далее: такролимус, ММФ, метилпреднизолон

Сопутствующий: стероид индуцированный СД, компенсирован (инсулин)
Пневмония в/д левого легкого от 20.09.2010, разрешение

С 20.09.2010 – антибактериальная терапия в течение 18 суток (моксифлоксацин 400 мг). Данных о микотическом генезе пневмонии нет
Лейкопения, нейтропения I ст.

*АТГ – антилимфоцитарный глобулин

Вориконазол (вифенд). Схема терапии

	Нагрузочная доза	Поддерживающая терапия	Особенности
В/в форма	6 мг/кг каждые 12 часов за 2 введения	От 3 до 4 мг/кг каждые 12 часов	Нельзя при СКФ < 50 мл/мин
Таблетированная форма	400 мг каждые 12 часов в 2 приема	200 мг каждые 12 часов	Натощак, биодоступ – 96%

Длительность терапии:

- Продолжительность терапии широко варьирует (не менее 3 месяцев)
- До исчезновения клинических, КТ- (очаги фиброза) и микроб. признаков
- Наблюдение после отмены терапии

Пациент 2. Клиническая картина

Жалобы:

общая слабость
сухой кашель
заложенность в груди

Объективно:

АД – 120/80, ЧСС – 110, ЧДД – 18
дыхание жесткое, хрипов нет

Дополнительные данные:

кардиологический статус стабильный
показатели ЭхоКГ в пределах нормы
ЭМБ* – проявлений клеточного и гуморального отторжения нет
ПЦР на CMV – отрицательный
копрограмма – дрожжевых клеток не обнаружено
окулист – гипертонический ангиосклероз

*ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

Пациент 2. Анамнез

	03.09.10	20.09.10	11.10.10	08.01.11
Такролимус	8+8	8+8	8+7	4+3
ММФ	2500	Снижен до отмены с 25.09.2010	250	–
Метилпреднизолон	3 табл.	3 табл.	3 табл.	2,5 табл.
Валганцикловир	900	450	450	450
Бисептол 480	1 табл.	1 табл.	1 табл.	1 табл.
FK-506	15,4	9,0	12,4	14
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	2,4	2,4	3,8	2,5
Нейтрофилы	1,4	1,2	2,2	1,0
СРБ	<5,0	11,1	1,37	240
Глюкоза	5,2	5,9	6,8	5,0
Креатинин	76	98	82	121 СКФ – 61
Филгастрим 1 ампула 300		24.09.10		
Авелокс 400 мг		С 20.09 по 07.10.10		

Результаты лабораторного обследования

Кровь от 17.01.11:
IgA – 1,44 г/л (0,63–4,84)
IgM – 1,06 г/л (0,22–2,40)
IgG – 7,22 г/л (5,40–18,22)

Прокальцитонин от:
10.01.11 – 0,11 (отриц.)
14.01.11 – 0,13 (отриц.)
17.01.11 – 0,07 (отриц.)

Посев от 10.01 и 12.01.11:

Крови – роста нет
Мочи – роста нет
Глотки – роста нет
Костного мозга – роста нет

Антиген Aspergillus в крови от 10.01.11 – отриц.
Антиген Aspergillus в крови от 17.01.11 – отриц.
Антиген Aspergillus в крови от 31.01.11 – отриц.

Антиген Aspergillus в БАЛ от 17.01.11 – положит.

Результаты обследования Rg и МСКТ

Рентгенограмма ОГК в 2 проекциях от 08.01.11:
очагово-инфильтративных изменений не выявлено.
Корни легких структурны, не расширены

МСКТ от 08.01.11: по сравнению с 10.2010:
инфильтрат субплеврально в S6 н/д правого легкого
Очаговые изменения в S8 и S10 справа: наибольший размер
очага в S8 – 0,7 см

Пациент 2. Динамика терапии и лабораторных показателей

	08.01.11	13.01.11	18.01.11
Такролимус	4+3	3+2	3+3
ММФ	–	–	–
Метилпреднизолон	10 мг	10 мг	8 мг
Валганцикловир	450 мг	450 мг	450 мг
Бисептол 480	1 таблетка	1 таблетка	1 таблетка
FK-506	14	10	12
Лейкоциты	2,5	1,9	1,9
Нейтрофилы	1,0	1,1	0,9
СРБ	240	218	75
Глюкоза	5,0	5,8	6,1
Креатинин	121 СКФ–61	112	120
Филгастрим 1 ампула 300 мг	–	–	+

Инвазивный аспергиллез легких: факторы риска инвазивного аспергиллеза легких в поздние сроки (2)

	Поздний ИАЛ > 3 месяцев OR, 95% CI	P
Возраст > 50 лет	2,5 (1,3–5,1)	0,009
Почечная недостаточность после ТСО	3,9 (1,9–7,8)	< 0,0001
Высокий уровень CNI	2,5 (1,2–5)	0,01
более 1 эпизода бактериальной инфекции	7,5 (3,2–17,4)	< 0,0001
De novo cancer	69,3 (6,4–75,3)	< 0,0001
Хроническое отторжение	5 (1,9–13)	0,001

Gavalda J et al, Clin Inf Dis 2005; 41:52-9

Микроскопия мазка-отпечатка трепанобиоптата костного мозга

20.01.11:

Соотношение гемопоэтической и жировой ткани в пользу гемопоэтической
Участки гемопоэтической ткани умеренной клеточности

Гранулоцитарный росток развернут, омоложен (увеличено количество созревающих форм)

Эритроцитозидный росток несколько расширен, преимущественно нормобластический, единичные элементы с признаками мегалобластозидности ядерного хроматина.
МКЦ-росток в умеренном количестве, активность снижена

ИТОГИ 6-Й НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ»

Результаты МСКТ в динамике

МСКТ от 19.01.11.: по сравнению с 08.01.11:

сохраняется инфильтрат субплеврально в S6 нижней доли правого легкого

Увеличение размеров инфильтрата в S6 нижней доли правого легкого до 2,1 x 1,2 см Структура однородная, плотность увеличилась

Сохраняются зоны уплотнения (инфильтрации?) легочной ткани на границе S6 и S10 нижней доли левого легкого, на границе S9 и S10 правого легкого, в кортикальных отделах S8 и S9 левого легкого без существенной динамики (прежних размеров, структуры и плотности)

Снижена пневматизация легочной ткани S1, S2 верхних долей обоих легких по типу «матового стекла» с центрилобулярными участками эмфиземы на фоне выявленных изменений

Заключение: КТ-признаки микотического поражения легких, отрицательная динамика

Результаты МСКТ на фоне терапии

МСКТ от 03.02.11 по сравнению с 19.01.11:

Признаки фиброзной трансформации изменений в S6 справа с формированием полости распада диаметром 1,1 см

Разрешение изменений в S5 справа и S6 слева

Пневматизация верхних долей легких равномерная
Свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено

Инвазивный аспергиллез легких. Стартовая терапия / ESCMID 2014

Больные	Препараты	С.р.	К.д.	Комментарий
Взрослые Нейтропения (1-я линия)	Вориконазол	A	I	Не было сравнения всех препаратов
	Липосомальный амфотерицин В	A	II	
	Капсифунгин (70/50 мг)	C	II	
	Микафунгин (доза ?)	C	III	
	Итраконазол (вв)	C	III	
	Итраконазол (по)	D	III	
	Амфотерицин В	D	I	
	ABLC	C	III	
	ABCD (6 мг/кг)	D	I	
	Анидулафунгин + вориконазол	B	IIa	
Другие комбинации	Изавуконазол	A	IIa	
	Другие комбинации	D	III	

Заключение

1. Частота ИАЛ после ТС в ФМИЦ составляет 6–7% случаев от всех инфекций.
2. Необходим мониторинг концентрации CNI и ММФ для минимизация факторов риска ИАЛ (нейтропения).
3. Диагностика на ранних этапах затруднена. Необходим информационный скрининг, особенно в группах высокого риска, при ФБС – “прицельное” взятие БАЛ.
4. Первая линия терапии – вориконазол (вифенд), терапия эффективна. При оптимальной длительности терапии рецидивов нет; требуется коррекция доз иммуносупрессивной терапии в связи с лекарственным взаимодействием.

Пациент 2. Динамика терапии и лабораторных показателей

	08.01.11	13.01.11	18.01.11	05.02.11	10.02.11
Такролимус	4+3	3+2	3+3	2+2	1+1
ММФ	—	—	—	—	—
Метилпреднизолон	10 мг	10мг	8 мг	6 мг	6 мг
Валганцикловир	450 мг	450 мг	450 мг	450 мг	450 мг
Бисептол 480	1 таблетка	1 таблетка	1 таблетка	1 таблетка	1 таблетка
FK-506	14	10	12	18	12
Лейкоциты	2,5	1,9	1,9	5,3	4,6
Нейтрофилы	1,0	1,1	0,9	2,5	2,6
СРБ	240	218	75	3,8	1,2
Глюкоза	5,0	5,8	6,1	7,0	
Креатинин	121 СКФ – 61	112	120	100	83
Филгастрим 1 ампула 300 мг	—	—	+	—	—
Вифенд	—				200 x 2