

Клиническое течение муковисцидоза при инфицировании респираторного тракта различной грамотрицательной флорой

Красовский С.А.

*ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА
ГКБ им Д.Д. Плётнева ДЗ г. Москвы
МГНЦ*

Грамотрицательная непсевдомонадная флора

- *Stenotrophomonas* (*Pseudomonas*) *maltophilia*
- *Achromobacter* spp.
- *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* complex

Общие черты и актуальность вопроса:

- Рост распространенности среди МВ
- Мультирезистентность ко многим а/б
- Природная резистентность к аминогликозидам
- Ошибочная идентификация между собой

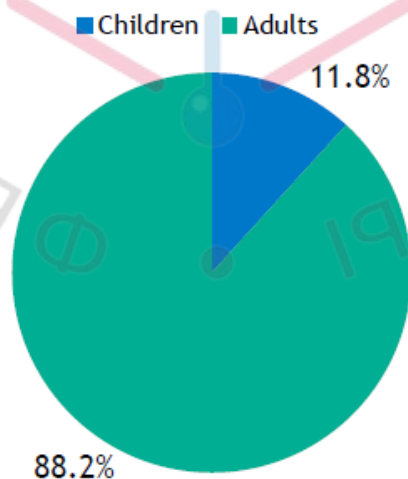
США 2015г: распространенность и время первого высева

Microbiology Results for Individuals Seen and Cultured in 2015		
	Percent with Infection	Median Age at First Infection
<i>S. aureus</i>	70.6	3.6
<i>P. aeruginosa</i>	47.5	5.5
MRSA	26.0	11.9
<i>H. influenzae</i>	15.5	2.6
<i>S. maltophilia</i>	13.6	10.0
MDR-PA	9.2	22.4
<i>Achromobacter</i>	6.1	14.3
<i>B. cepacia complex</i>	2.6	19.9

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта детей и взрослых

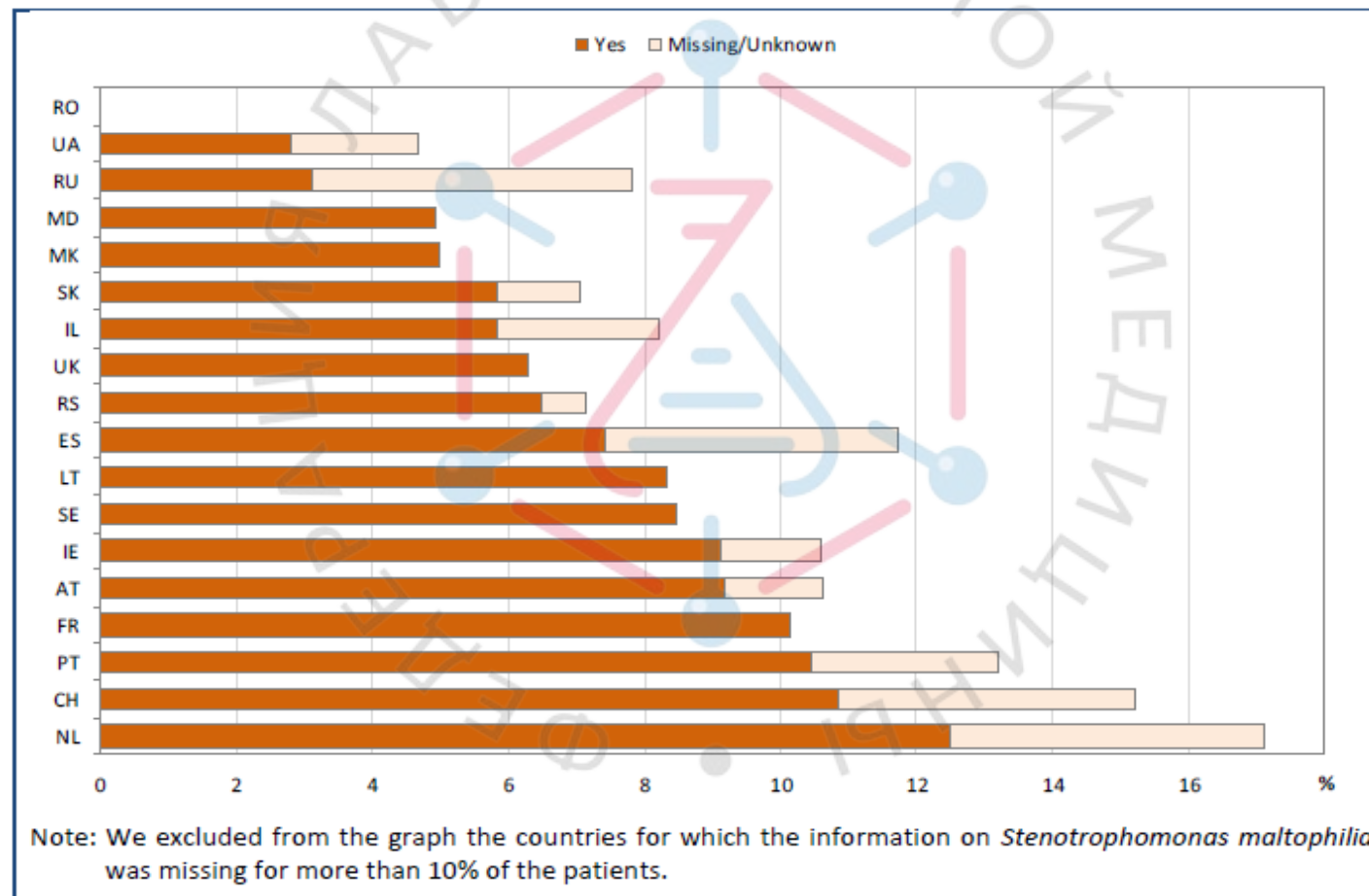
Флора	Все	Дети	Взрослые
<i>S.aureus</i> , %	56,0	58,4	48,5
MRSA, %	6,4	5,2	8,5
<i>P.aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	32,1	25,0	51,7
<i>P.aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	15,1	17,0	9,0
<i>B.ceracia complex</i> , %	6,6	4,6	12,8
<i>S.maltophilia</i> , %	3,4	3,3	3,8
НПГОФ (исключая <i>Achromobacter sp.</i>), %	7,5	7,3	9,7
<i>Achromobacter sp.</i>	3,9	2,6	7,7
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0,9	0,8	1,3

Burkholderia cepacia complex distribution by age, 2013



Европа 2014: *S.maltophilia*

Figure 5.5 Prevalence of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in all patients seen in 2014, by country.

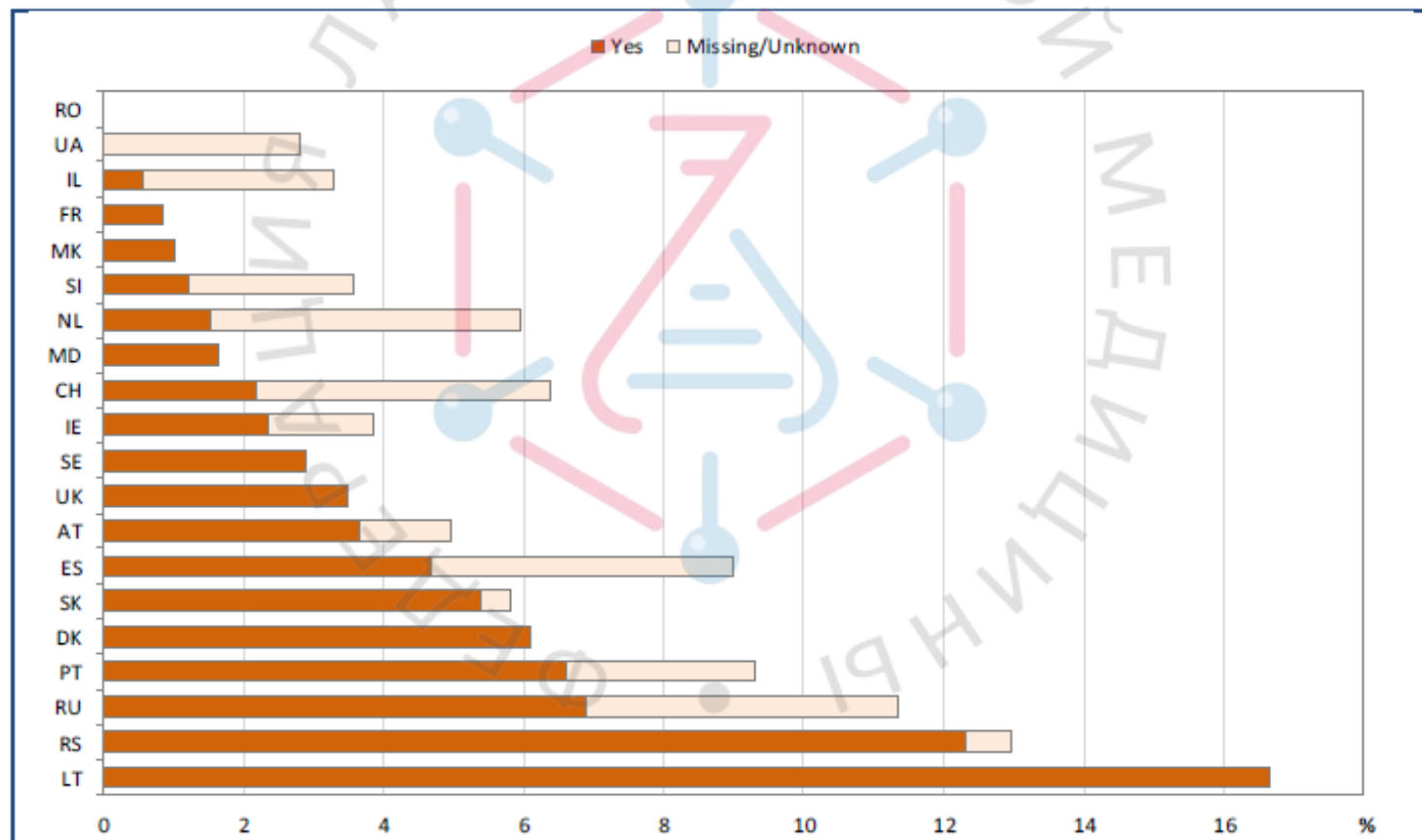


Achromobacter spp.

- Франция 2013г 5,7%
- Франция 2001г 2,7%
- Канада 2013г 4,0%
- Австралия 2013г 3,7%
- США 2015г 6,1%
- **Россия 2015г 3,9%**
- Великобритания 2015г ???

Европа 2014: B.cepacia complex

Figure 5.2 Prevalence of chronic *Burkholderia cepacia* complex species infection in all patients seen in 2014, by country.



S.maltophilia

- Нет очевидного влияния на деградацию легочной функции и увеличение смертности
- Возможность самоэрадикации
- Не очевидна контагиозность
- Большая частота обострений

Waters V, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 635–640

Goss C.H., et al. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 356–361.

Goss C.H., et al. *Thorax* 2004; 59: 955–959.

Ашерова И.К. с соавт. *Пульмонология* 2012; 2: 65-70.

V. Marchac et al. *Eur Respir J* 2004; 23: 98–102

S.maltophilia:

- С более частым обнаружением A.fumigatus

V. Marchac et al. *Eur Respir J* 2004; 23: 98–102

Paugam A. et al. *Med Mycol.* 2010; 48 Suppl 1: S32±6.

- С более частым развитием АБЛА

Ritz N. et al. *Eur J Pediatr.* 2005; 164(9): 577±82.

- С более частым развитием микобактериоза:

M. Verregghen et al. *Journal of Cystic Fibrosis* 11 (2012) 340–343

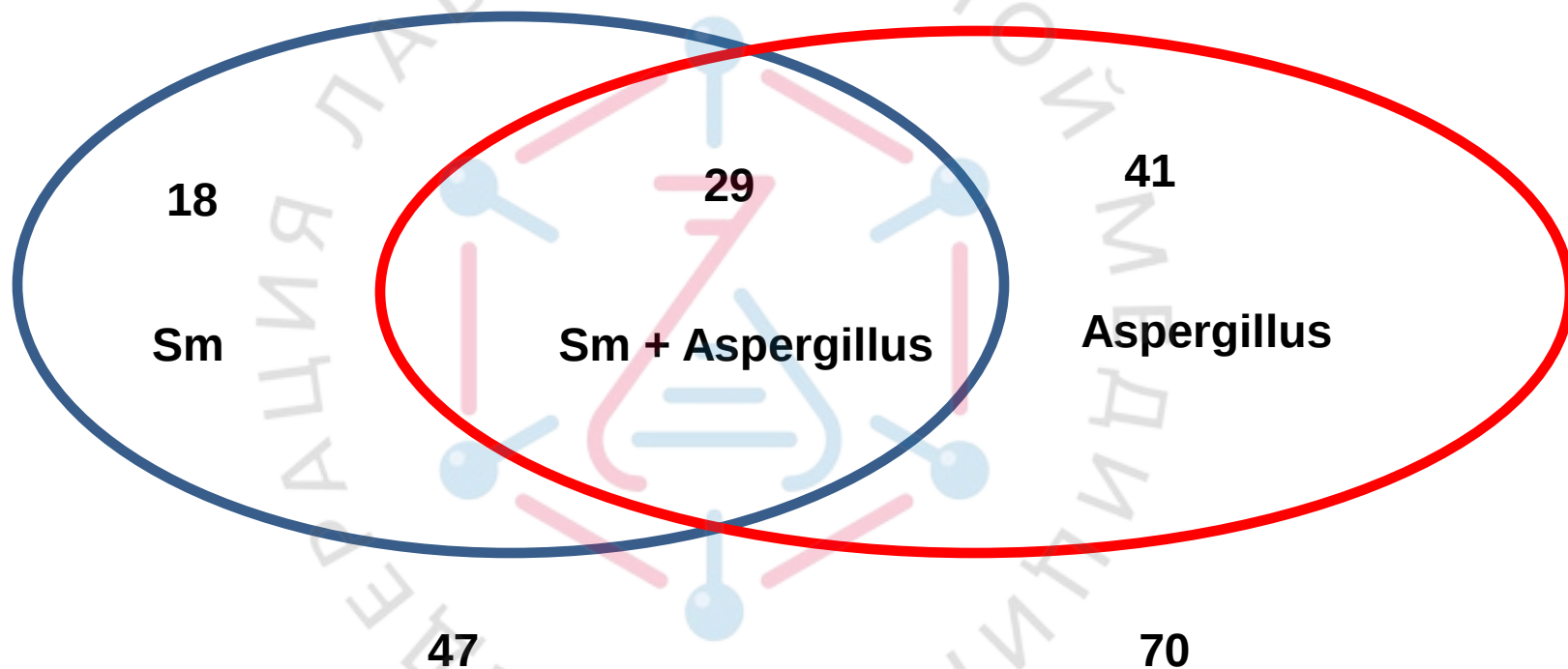
Floto R.A. et al. *Thorax* 2016; 71:88–90.

- Синергичность в образовании биопленки с A.fumigatus

E.Melloul et al, *Published: November 21, 2016*

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166325>

S.maltophilia + Aspergillus spp:



Achromobacter spp.:

- Более агрессивное течение заболевания

Dunne W.M. et al. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 836–841

de Baets F. et al. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (1): 75–78.

Hansen C.R. et al. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (1): 51–58.

Ашерова И.К. с соавт. *Пульмонология* 2012; 2: 65-70.

Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю. с соавт. *Педиатрия* 2016; 95 (4): 136-142.

Somayaji R et al. *Ann Am Thorac Soc* 2017 Sep; 14(9): 1412-1418.

- Сопоставимое с *P.aeruginosa* течение

Tan K. et al. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 101–104.

Красовский С.А. Тезисы конгресса по органам дыхания, 2014

Achromobacter spp.:

- Возможность передачи от пациента к пациенту

Van Daele S. et al. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 2998–3002.

Воронина О.Л. с соавт. *Пульмонология.* 2015; 25 (4): 389–401

- ОФВ₁: A.xylosoxidans 58,8 % должн.(медиана)
A.ruhlandii 46,0 % должн.(медиана) :
A.ruhlandii **ST261** 24,8% должн.
A.ruhlandii **ST36** 58,0% должн.

Воронина О.Л. с соавт. *Пульмонология.* 2015; 25 (4): 389–401

V.серасiа complex

- Очевидная контагиозность
- Эпидемические вспышки

Horsley A. et.al . *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2011,doi: 10.3389/fcimb.2011.00018

- Очевидная патогенность

Isles A. et al. *Pediatr.* 1984; 104 (2):206-210

Jones AM, et al. *Thorax* 2004 Nov; 59 (11): 948–51.

- Три типа клинического течения

Connet G. *Solvay Helthcare* 1998, p. 26–27.

- Ограничения в трансплантации легких

De Soyza A. et al. *J Heart Lung Transplant* 2010 Dec;29(12): 1395–404.

Boussaud V. et al. *Thorax* 2008 Aug; 63(8): 732–7.

Nach E.F. et al. [Transpl Infect Dis.](#) 2010 Dec;12(6):551-4. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00525.x.

B.cepacia complex:

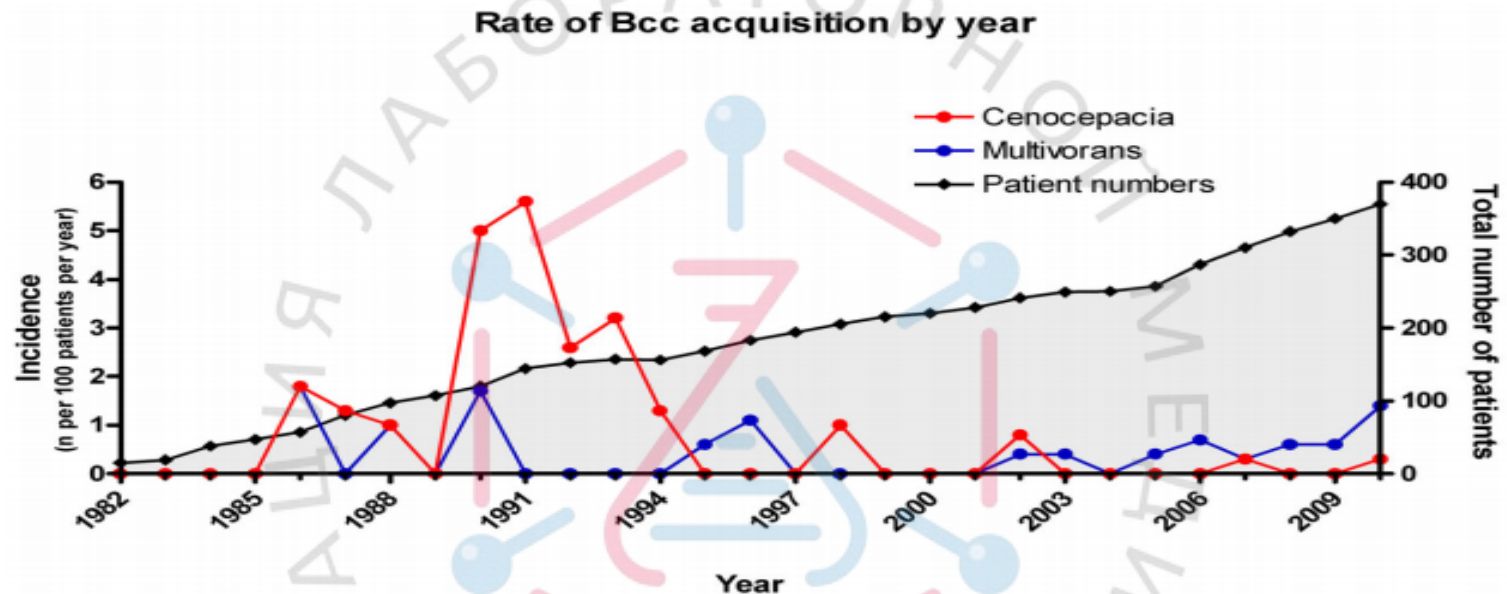
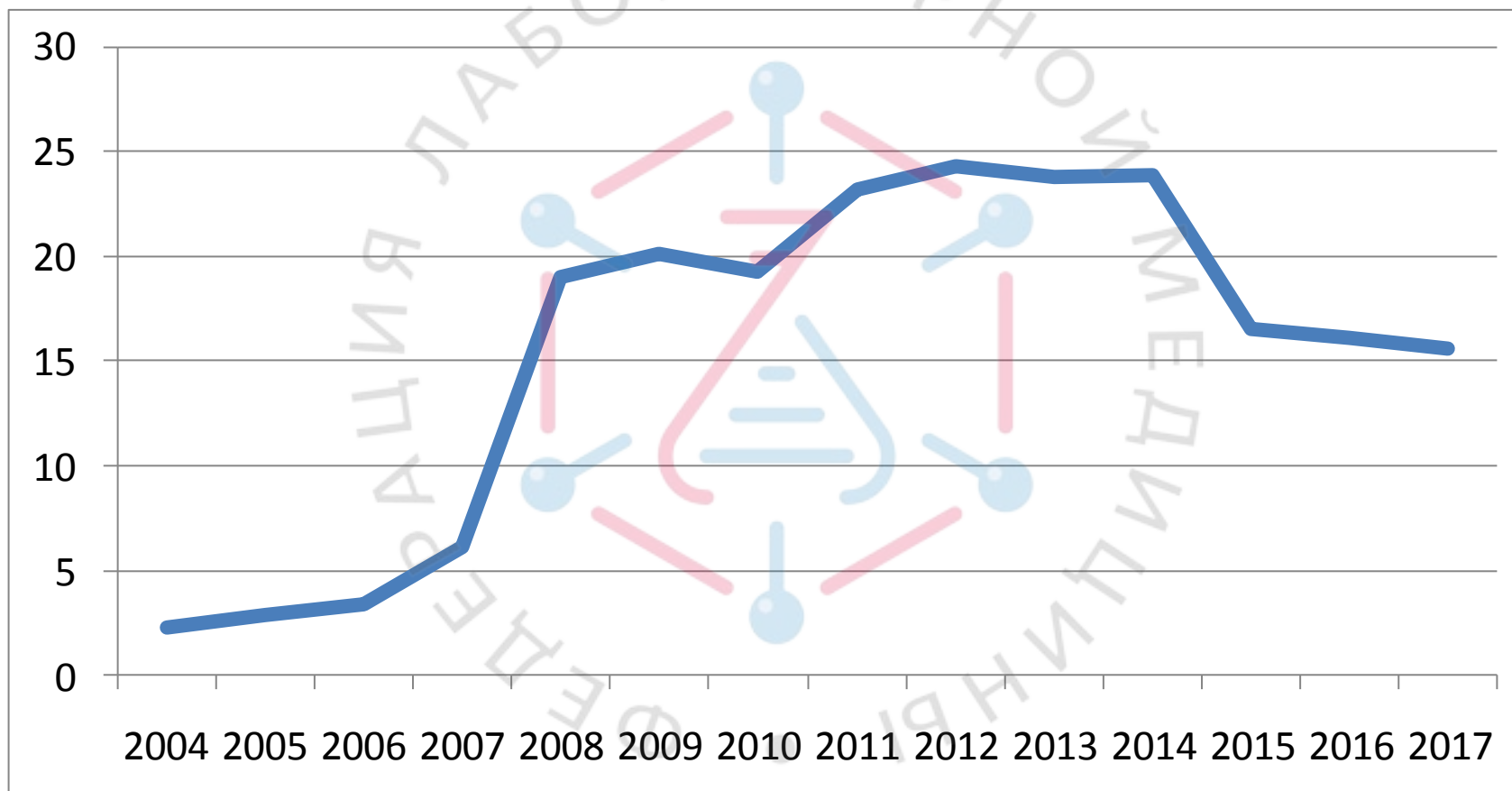


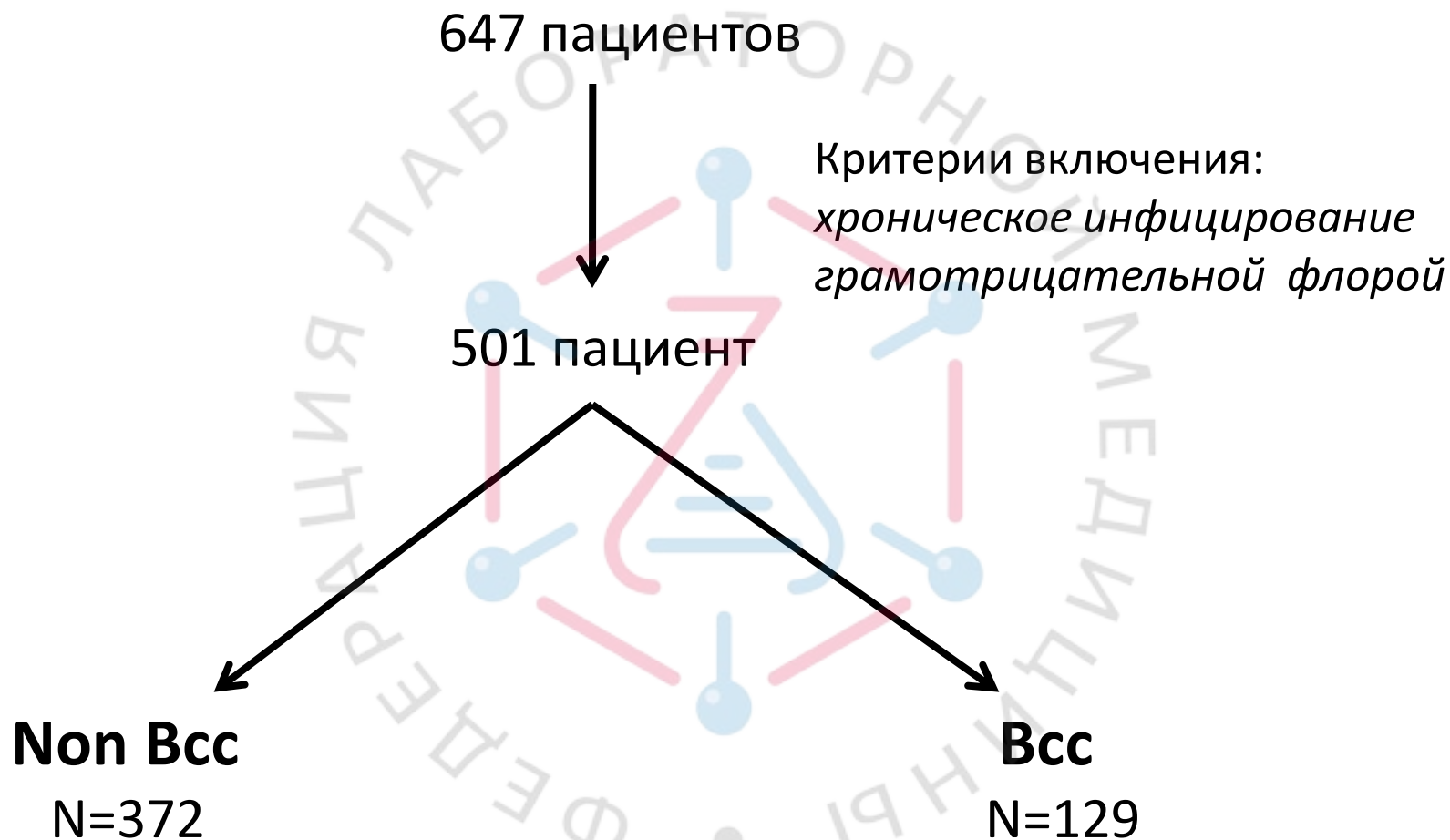
FIGURE 2 | Relative incidence of newly acquired *B. multivorans* and *B. cenocepacia* infections in CF patients attending the Manchester Adult CF Center. Incidence is expressed as number of cases in a calendar year per 100 patients. Total number of patients refers to that attending the clinic at the end of the year.

Horsley A. et.al Can early *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2011, doi: 10.3389/fcimb.2011.00018

Динамика инфицирования В.серасіа complex в НИИ Пульмонологии: 132 случая



Выживаемость: этапы исследования:



*Анализ Каплана-Майера,
погодичный анализ
выживаемости*

Выживаемость среди пациентов с
грамотрицательной флорой: 1992-2017 гг

поп Всс: 25,3% умерли (94/372)

Средняя продолжительность инфицирования среди
живых = $12,6 \pm 6,4$ г

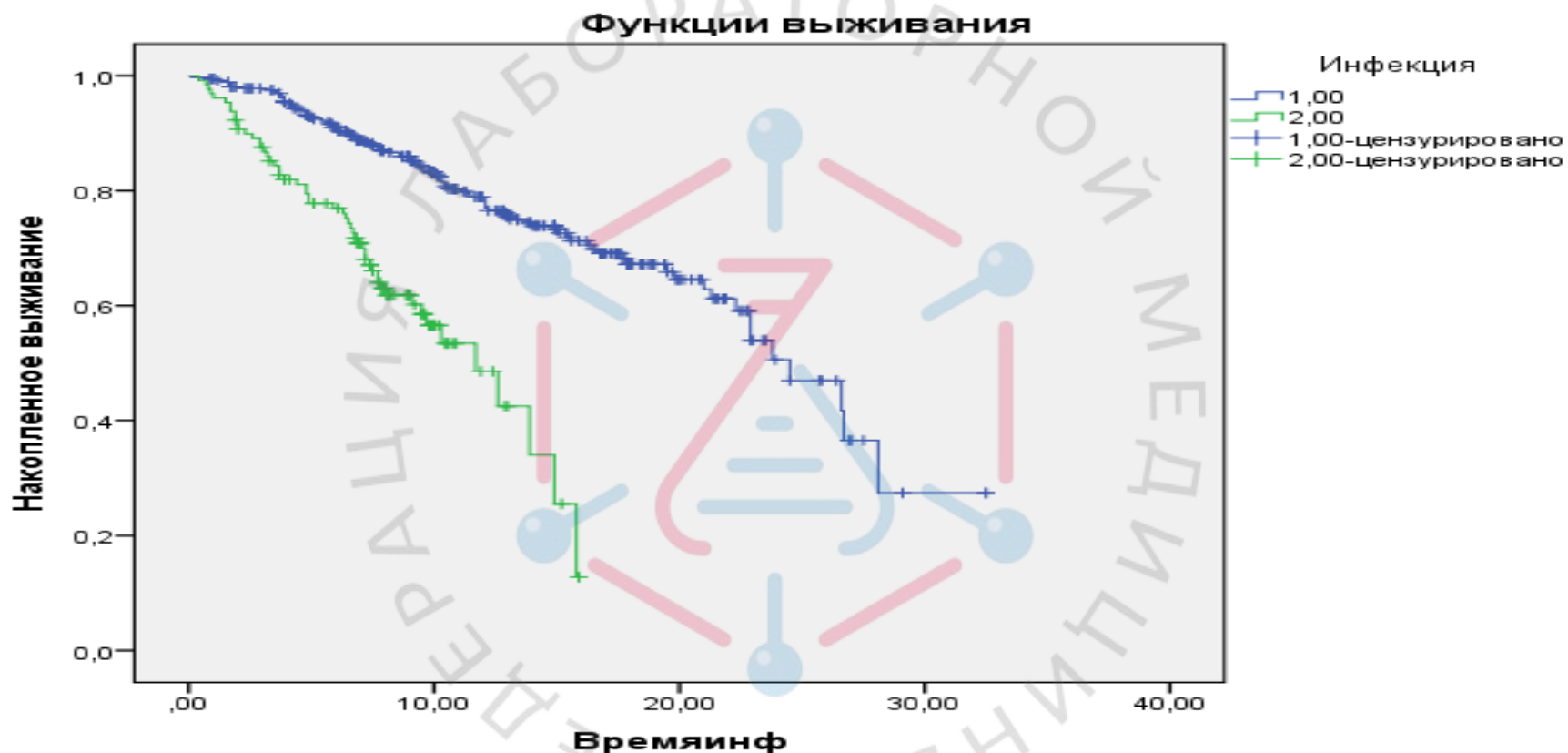
Среди умерших до момента смерти = $10,1 \pm 6,6$ г

Всс: 41,9 % умерли (54/129)

Средняя продолжительность инфицирования среди
живых = $8,4 \pm 2,6$ г,

Среди умерших до момента смерти = $5,6 \pm 3,7$ г

Bcc vs non Bcc



Медиана выживаемости

с момента инфицирования: non Bcc = 24,5г

Bcc = 11,7лет ($p < 0,001$)

Суммирующая таблица выживаемости:

	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	8 лет
Non Всс, %	97,7	95,4	92,3	90,6	87,8	85,3
Всс, %	87,4	81,5	77,9	75,6	66,7	58,3
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Медиана выживаемости

с момента инфицирования: non Всс = 24,5г

Всс = 11,7лет (p<0,001)

Суммирующая таблица выживаемости:

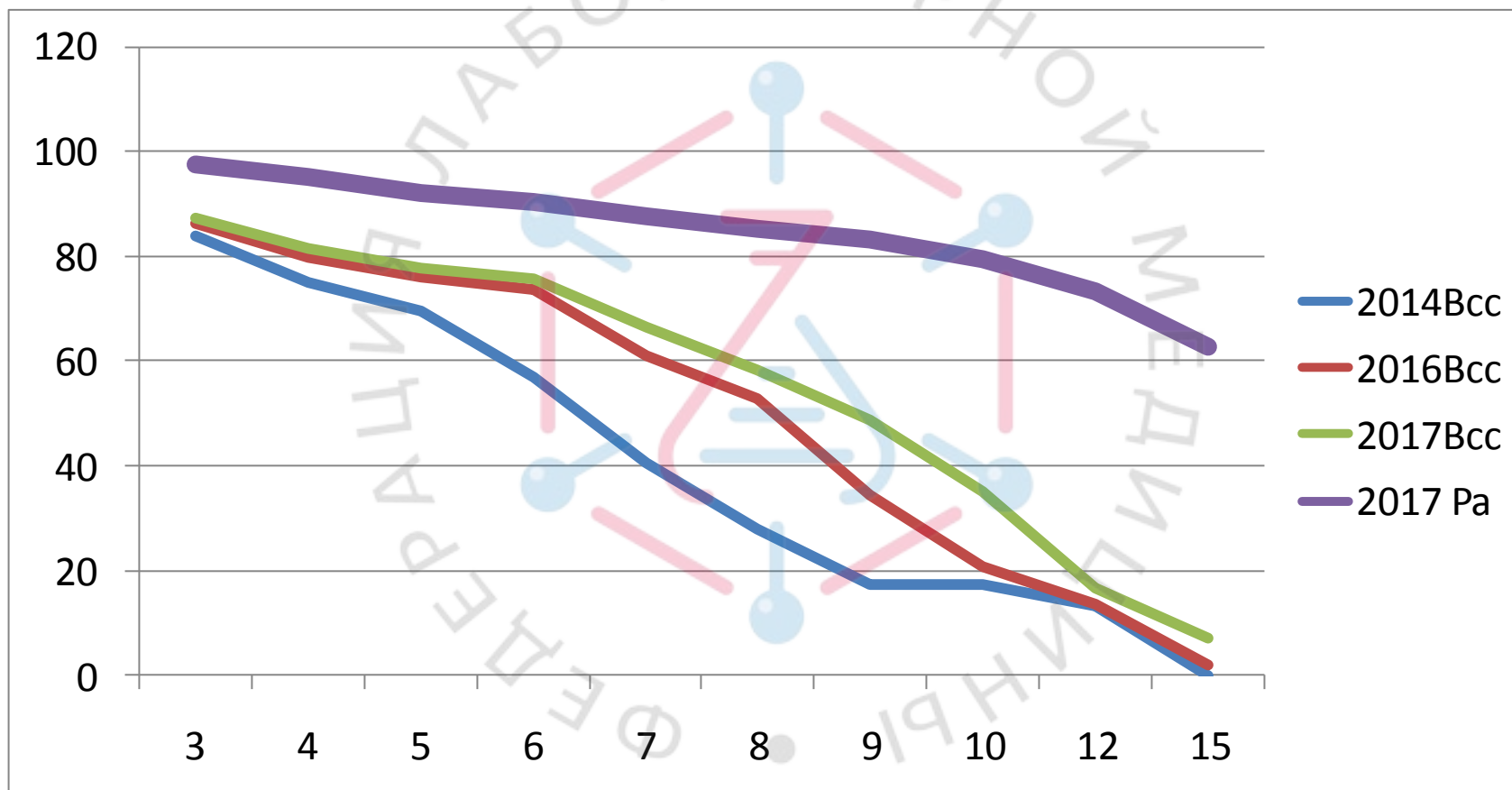
	9 лет	10 лет	12 лет	15лет
Non Всс, %	83,5	79,4	73,5	62,8
Всс, %	48,9	35,1	16,7	7,0
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Медиана выживаемости

с момента инфицирования: non Всс = 24,5г

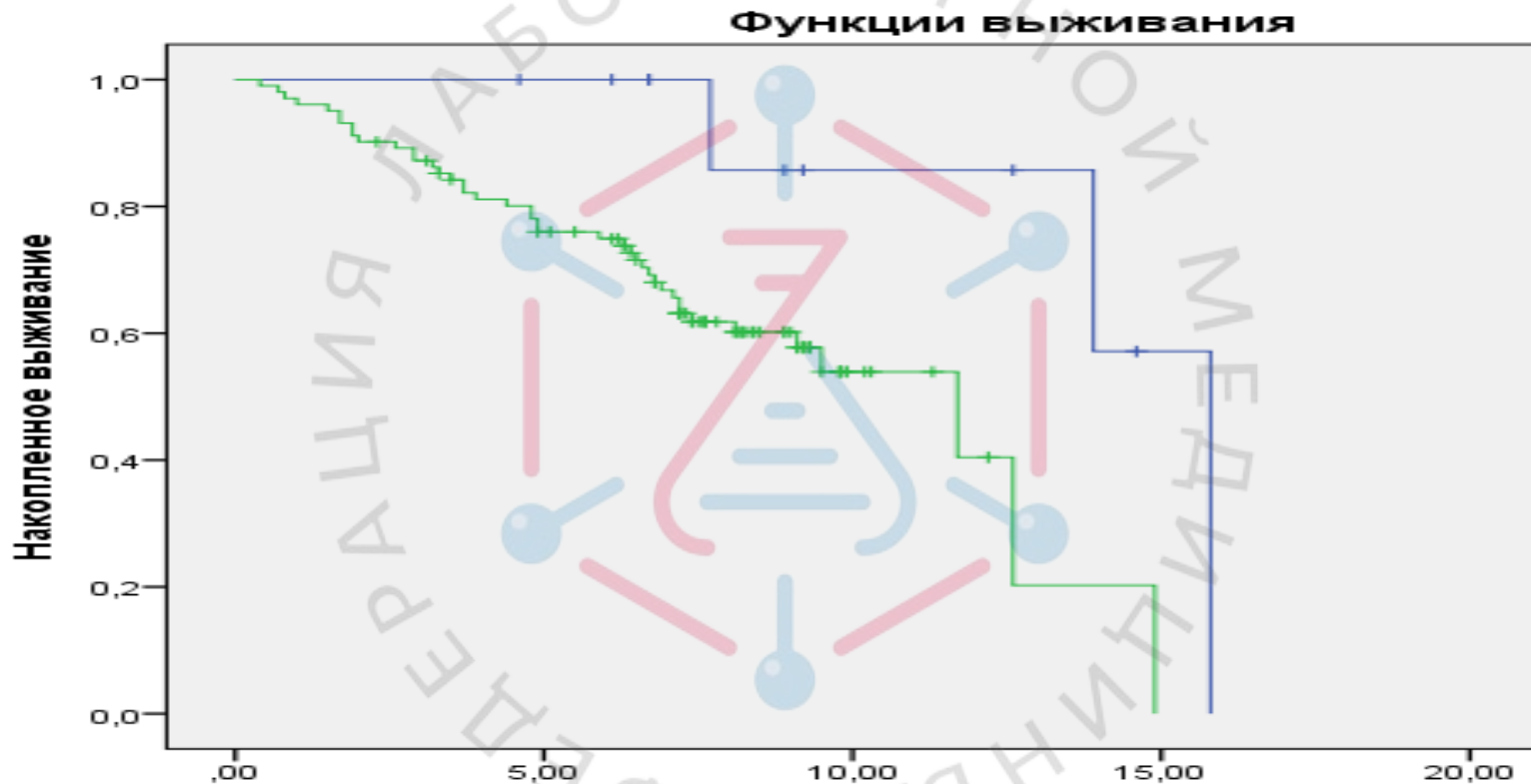
Всс = 11,7лет (p<0,001)

Динамика выживаемости: Bcc vs nonBcc:



Красовский С.А. 2014, 2015, 2017гг

Выживаемость в зависимости от эндемичности штаммов:

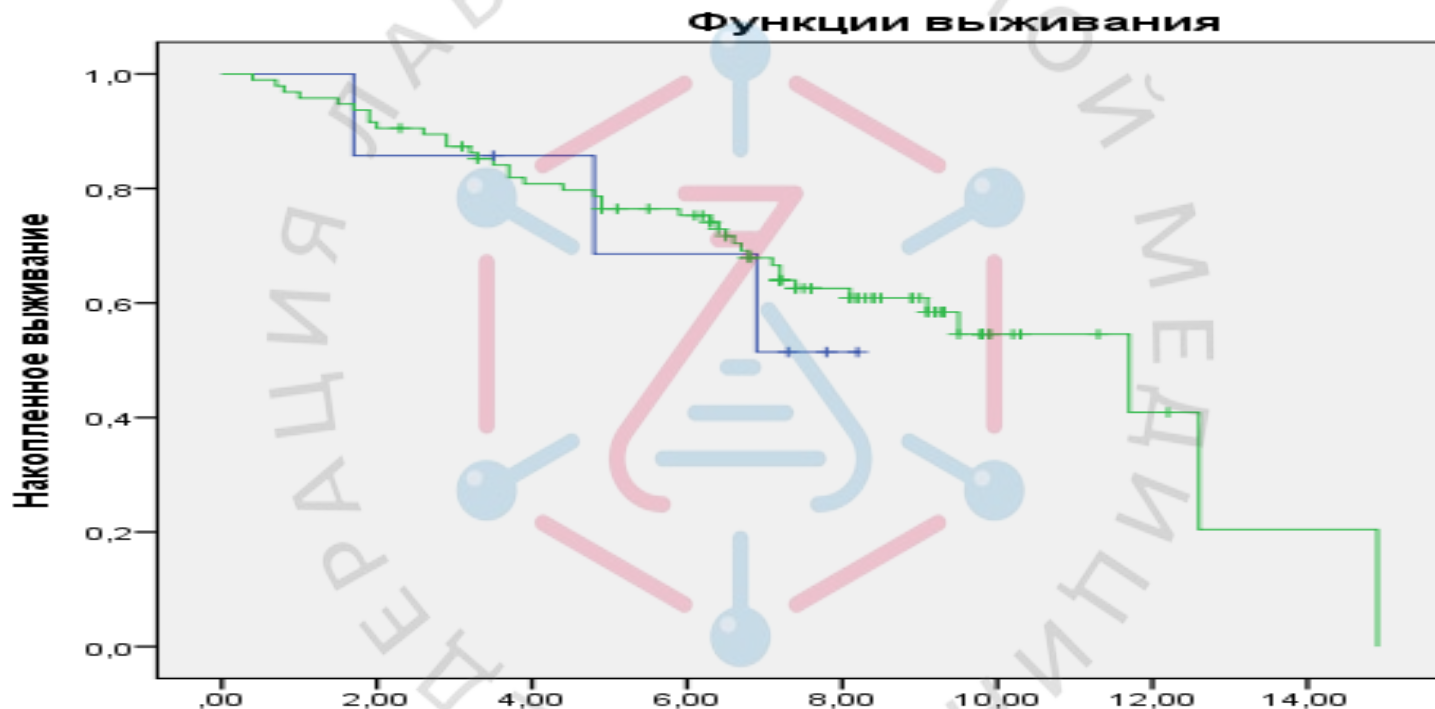


Медиана выживаемости

с момента инфицирования: ST 709 + ST 208 = 11,7г

другие ST = 15,8 лет ($p=0,022$)

Выживаемость между: ST 709 («московский») и ST 208 («самарский»)

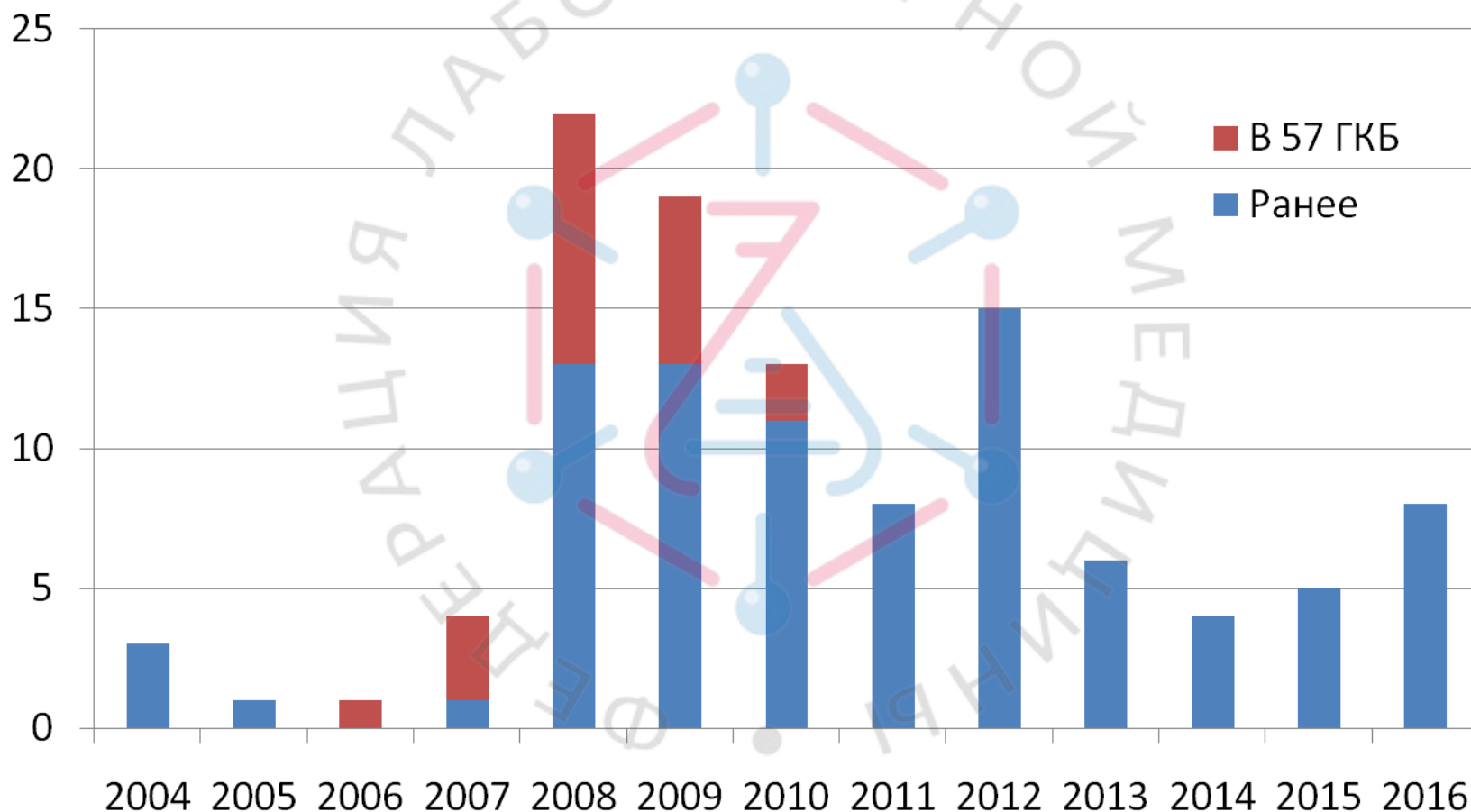


Медиана выживаемости

с момента инфицирования: ST 709 = 11,7г

ST 208 = не достигается ($p=0,645$)

Новые случаи инфицирования Всс:



Лечение *S.maltophilia*

- Нет необходимости в «агрессивной» эрадикации
- При обострении заболевания: бисептол или хлорамфеникол или доксицилин внутрь или цефалоспорины и пенициллины в сочетании с бисептолом или фторхинолонами внутривенно

Национальный консенсус по муковисцидозу, 2017

При хроническом инфицировании и учащении обострений – **КОЛИСТИН** ингаляционно

Опыт НИИ Пульмонологии, ГKB им Д.Д. Плетнёва

Лечение *S.maltophilia*

Таблица 5

Антибиотики, применяемые при высеве *Stenotrophomonas maltophilia*

Название препарата	Суточная доза Дети	Суточная доза Взрослые	Способ введения	Кратность введения
Ко-тримоксазол	20 мг/кг (по триметоприму)	2880 мг	Внутривенно и внутрь	2-3
Хлорамфеникол	50-100 мг/кг	2-4 г	Внутрь	3-4
Цефтазидим	150 мг/кг	9 г	Внутривенно	3
Цефтазидим	2 г/сут	2 г	Ингаляции	2
Пиперациллин / Тазобактам	400 мг/кг	13,5 г	Внутривенно	4
Ципрофлоксацин	30 мг/кг	800 мг	Внутривенно	2
Ципрофлоксацин	50 мг/кг	1,5 – 2г	Внутрь	2

Национальный консенсус по муковисцидозу, 2017

Пероральная терапия против *Achromobacter* spp./*B. ceratia* complex:

- Ко-тримоксазол
- Левофлоксацин
- Левомецетин
- Доксиклилин
- Миноцилин
- Ципрофлоксацин

Национальный консенсус по муковисцидозу, 2017

!!! Выбор антибиотика в зависимости от посева и предыдущего клинического эффекта!!!

!!! В случаях нестабильного течения целесообразно постоянно или длительными курсами!!!!

Опыт НИИ Пульмонологии, ГКБ им Д.Д.Плетнева

Национальный консенсус по муковисцидозу:

Таблица 4

Антибиотики, применяемые при высеве *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*

Название препарата	Суточная доза Дети	Суточная доза Взрослые	Способ введения	Кратность введения
Цефтазидим	300 мг/кг	9 – 12г	внутривенно	3
Цефтазидим	В возрасте до 2 мес: 25–50 мг/кг/сут, старше 2 мес: 50–100 мг/кг/сут	2 г	Ингаляции	2
Меропенем	120 мг/кг	6г	внутривенно	3
Меропенем	250 – 500 мг	-	Ингаляции	2
Пиперациллин / Тазобактам	400-500 мг/кг	13,5	внутривенно	3
Ко-тримоксазол	20 мг/кг (по триметоприму)	2880мг	внутривенно и внутрь	3
Доксициклин (старше 12 лет)	100-200 мг	1 день-200 мг затем 100 мг	внутрь	1
Хлорамфеникол	50-100 мг/кг	2 – 4 г	внутрь внутривенно	3 -4
Флуимуцил- антибиотик (тиамфе- никол)	500-1000 мг	1000 мг	Ингаляции	2
Колистиметат натрия*	2-4 млн. ЕД	2 – 4 млн ЕД	Ингаляции	2

* Для *Achromobacter xylosoxidans*

Колистиметат внутривенно:



колистиметат натрия = колестиметат натрия

*Опыт НИИ Пульмонологии,
ГКБ им Д.Д.Плетнева*

Колистин внутривенно: off-label терапия



- За 2015-2017гг проведено 75 курсов
- $\frac{3}{4}$ пациентов с мультирезистентным *Achromobacter* spp., $\frac{1}{4}$ - *P.aeruginosa*
- Доза 3-6 млн МЕ/сутки **внутривенно**
- Отмена в связи с неврологической симптоматикой у 11 пациентов - 14,7%
- Контроль б/х в динамике – без изменений

Лечение *V.serasia* complex:

При выборе антибиотика, как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса, необходимо руководствоваться следующим [79–81]:

- 1) комбинация из трех препаратов является более эффективной, курс от 3-х недель и более;
- 2) целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей и/или перорального введения антибактериальных препаратов;
- 3) наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, ко-тримоксазол, пиперациллин/тазобактам, доксициклин и цефтазидим. Для оптимизации исходов «*serasia syndrome*» рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола [77,78]. Эффективно применение трехкомпонентной схемы внутривенного введения меропенема и тобрамицина с цефтазидимом в течение 2 недель и более (табл. 4) [45, 79];

Лечение *B. ceracia* complex:

4) эффективна длительная, от 3 до 12 недель, терапия пероральными препаратами ко-тримаксозолом и/или доксициклином и/или хлорамфениколом (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции *Burkholderia ceracia* рекомендуется прием таблетированных форм ко-тримоксазола;

5) большинство микроорганизмов *Burkholderia ceracia* демонстрирует резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к колистину и АМГ. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина [45,79,80];

6) в ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни допустимо сочетание двух лактамных антибиотиков (внутривенно и ингаляционно).

Для детей старше 12 лет и взрослых Европейским и Североамериканским консенсусами рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина, меронема и цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования (уровень доказательности низкий, класс рекомендаций – D) [81].

Об эрадикации *Burkholderia ceracia* можно судить только через год после последнего посева при условии как минимум трех отрицательных бактериологических анализов мокроты.

В отношении больных, высевающих *Burkholderia ceracia*, проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

Национальный консенсус по муковисцидозу, 2017

B.cepacia complex. Эрадикация.

[Cochrane Database Syst Rev.](#)

Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis

Kate H Regan¹, Jayesh Bhatt²

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2016 Nov 2;11:CD009876.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА: Рандомизированные исследования у людей с муковисцидозом антибиотиков или альтернативных терапевтических агентов, используемых по отдельности или в сочетании, с применением любого способа доставки и любой продолжительности лечения, для эрадикации комплексных инфекций *Burkholderia* по сравнению с другим антибиотиком, плацебо или без лечения.

СБОР И АНАЛИЗ ДАННЫХ: Два автора независимо друг от друга оценили включение в обзор 50 исследований (70 ссылок), выявленных в результате поиска.

V.серасiа complex. Эрадикация.

[Cochrane Database Syst Rev.](#)

Eradication therapy for *Burkholderia серасiа complex* in people with cystic fibrosis

Kate H Regan¹, Jayesh Bhatt²

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2016 Nov 2;11:CD009876.

ВЫВОДЫ АВТОРОВ: Авторы пришли к выводу, что в этой области лечения пациентов с муковисцидозом **крайне мало доказательств**. Без дальнейших комплексных исследований трудно сделать выводы о безопасной и эффективной стратегии элиминации комплекса *Burkholderia серасiа*. Таким образом, несмотря на то, что **обзор не мог предложить врачам доказательств эффективного протокола эрадикации для комплекса *Burkholderia серасiа***, он высветил настоятельную необходимость в исследованиях и исследованиях в этой области, в частности, в необходимости хорошо спланированных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований антибиотиков.

B.cepacia complex. Обострение.

[Cochrane Database Syst Rev.](#)

Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation.

Alex Horsley, Andrew M Jones, Robert Lord

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1. Art. No.: CD009529.
DOI:10.1002/14651858.CD009529.pub3.*

КРИТЕРИИ ВЫБОРА: Рандомизированные и контролируемые исследования лечения обострений легочных симптомов у пациентов с муковисцидозом, хронически инфицированных организмами комплекса *Burkholderia cepacia*.

СБОР И АНАЛИЗ ДАННЫХ:

Никакие соответствующие исследования не были выявлены.

B.cepacia complex. Обострение.

[Cochrane Database Syst Rev.](#)

Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation.

Alex Horsley, Andrew M Jones, Robert Lord

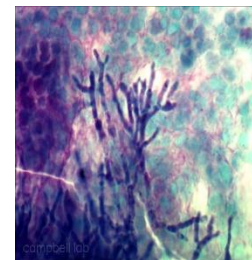
Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1. Art. No.: CD009529.

DOI:10.1002/14651858.CD009529.pub3.

ВЫВОДЫ АВТОРОВ:

.....Отсутствует доказательная база для принятия решений, и из этого обзора не могут быть сделаны выводы об оптимальных режимах антибиотикотерапии у больных муковисцидозом с хроническими инфекциями комплекса Burkholderia cepacia. Клиницисты должны **продолжать оценивать каждого пациента индивидуально, принимая во внимание данные об восприимчивости к антибиотикам in vitro, предыдущие клинические ответы и собственный опыт.** Существует явная потребность в мультицентровых рандомизированных клинических испытаниях для оценки эффективности различных режимов антибиотикотерапии у пациентов с муковисцидозом, инфицированных организмами комплекса Burkholderia cepacia.

Антифунгальный эффект Всс:



	He Всс	Всс	p
N	207	61	
IgE общий, МЕ/мл	60,1 (182,8)	43,4 (143,9)	0,470
IgE спец. к Aspergillus sp., кЕ/л	0,1 (0,4)	0,1 (0,13)	0,380
IgG к Aspergillus sp., мг/л	33,0 (35,2)	19,0 (11,6)	<0,001
Превышение IgG > 50мг/л	28,5	1,6	<0,001
Высев Aspergillus sp., %	13,0	0	0,003
Хронический аспергиллез легких	9,6	0	<0,001
АБЛА	3,4	0	0,120

Данные представлены как медиана (межквартильный интервал)

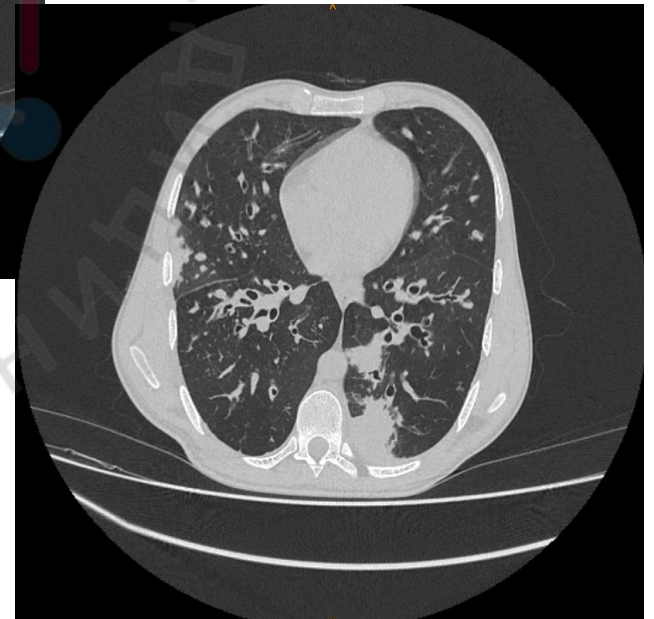
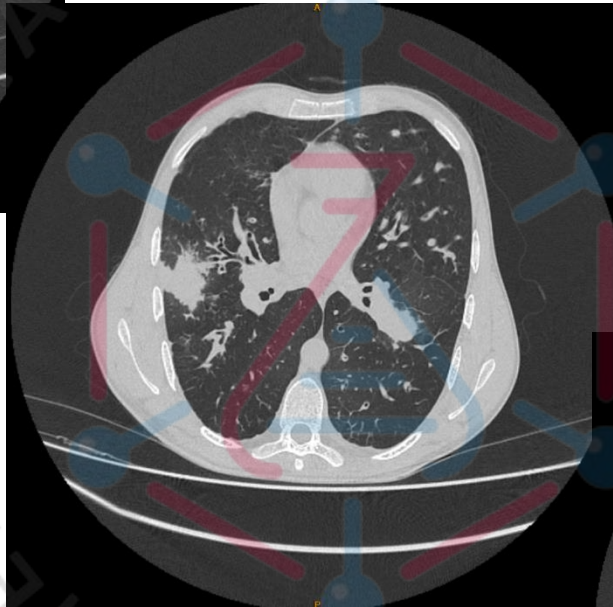
Дополнено к: Усачева М.В., Красовский С.А.

Антифунгальный эффект микроорганизмов Burkholderia cepacia complex у взрослых больных муковисцидозом

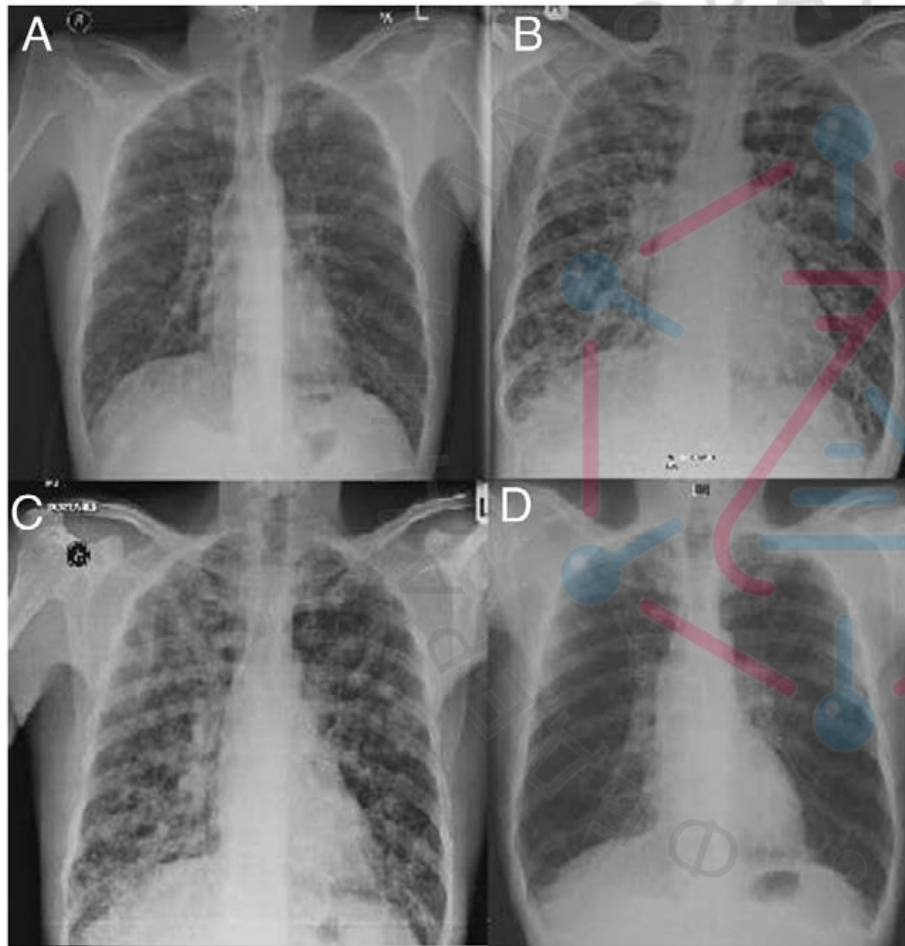
Тезисы к конгрессу по муковисцидозу, Сергиев Посад, 2017



B.cenocepacia ST 709



Серасіа-синдром: успешное разрешение



Сочетание в/в:

меропенема,
тобрамицина,
ко-тримоксазола
хлорамфеникола

+

преднизолон

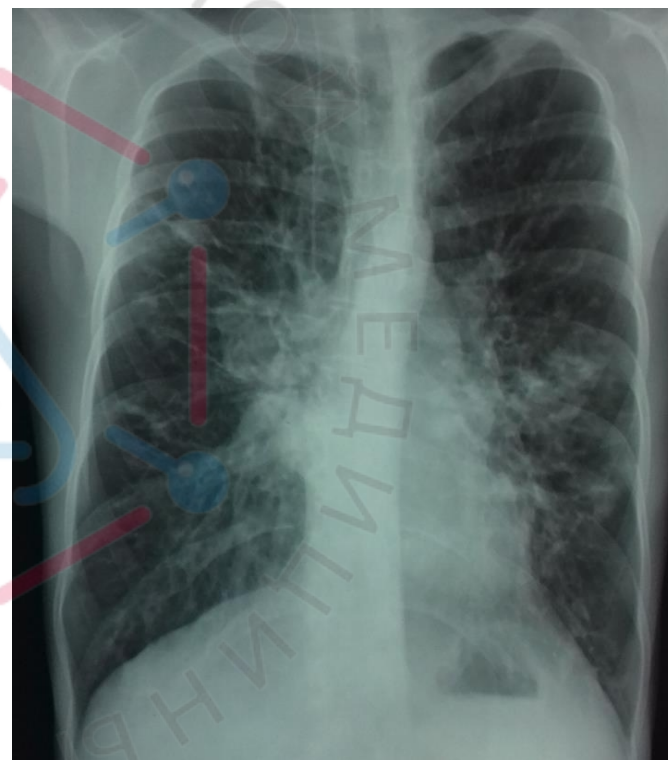
+

циклоспорин

Chest radiographs from acute admission and follow-up. A: day 1, B: day 4, C: day 7 and D: week 12.

Francis J. Gilchrist, et al.
Journal of Cystic Fibrosis 11 (2012) 458–460

Серасіа-синдром: успешное разрешение



6 антибиотиков: **меронем**, бисептол, **фортум**, таваник, **дорипрекс**, миноциклин

Усачева М.В., Красовский С.А. XIII Национальный конгресс по муковисцидозу. Сборник тезисов: 86-87.

Два карбапенема???:

Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Helen Giamarellou et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013; 57 (5): 2388–2390

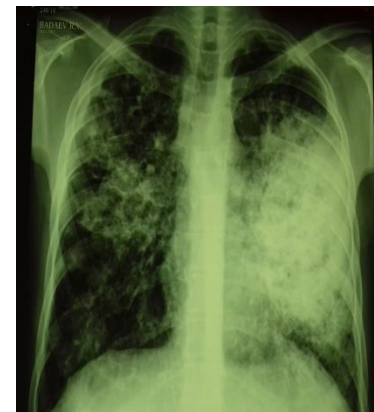
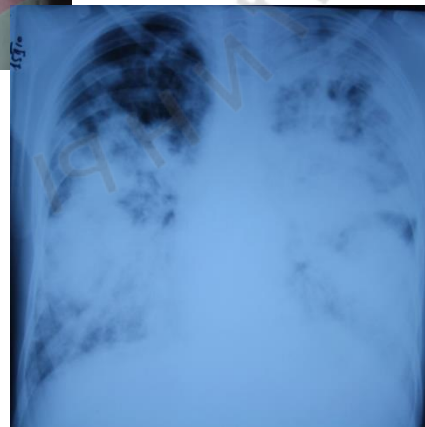
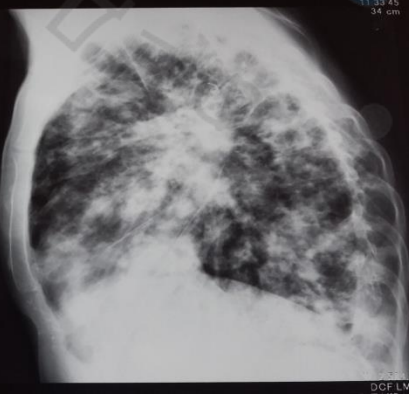
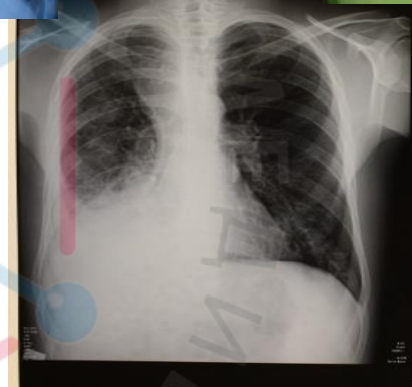
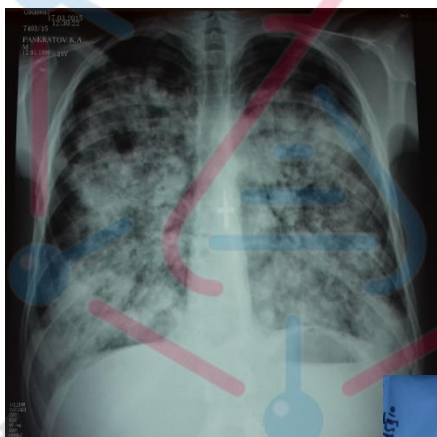
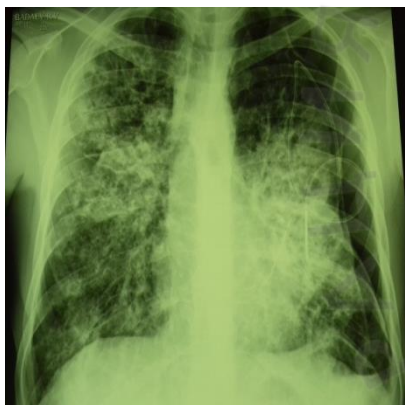
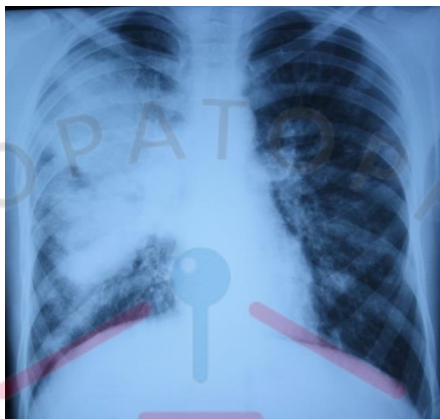
Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections

Oliva A. et al. J Antimicrob Chemother (2014) 69 (6): 1718-1720.

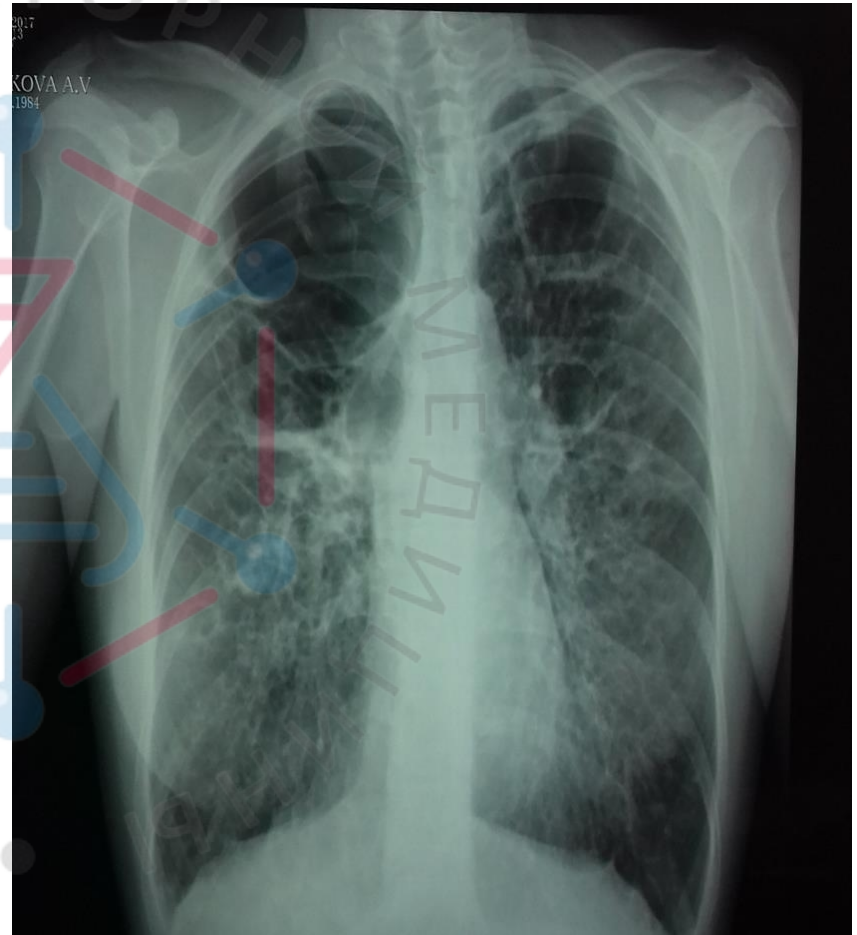
Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Jessica B. Cprek, Jason C. Gallagher. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2016; 60 (1): 669–673

Серасіа-сіндром



B.multivorans ST 711



Трансплантация легких:

***S.maltophilia* / *Achromobacter* spp.**

Северная Каролина + Торонто, 2007г:

Снижение выживаемости при наличии
мультирезистентности: через 1год: 88,6 vs 96,6%,
через 3 года: 63,2% vs 90,1%, 5 лет: 58,3% vs 58,6%

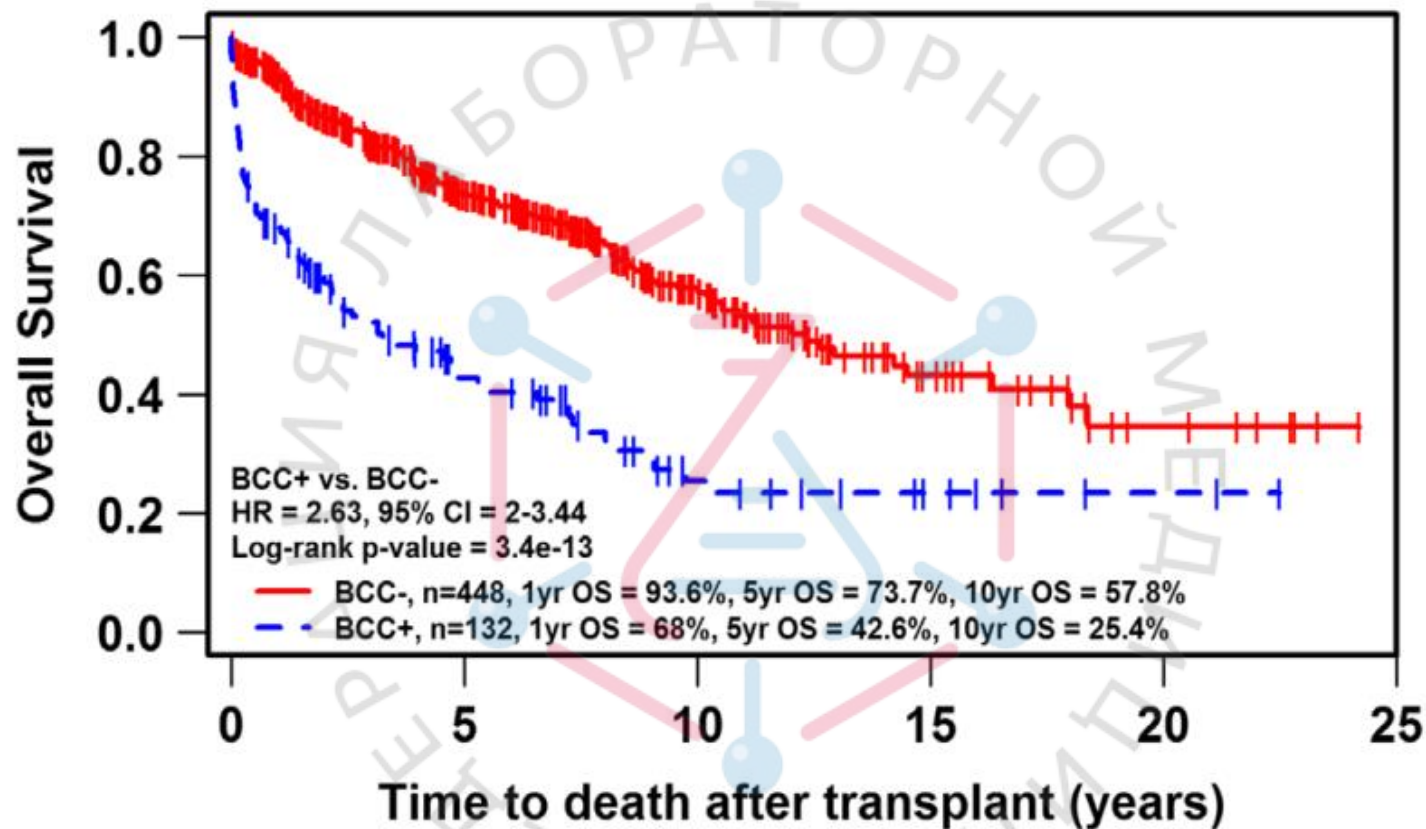
[Hadjiliadis D¹](#), et al. [J Heart Lung Transplant](#). 2007 Aug;26(8):834-8.

Северная Каролина, 2015г:

Аналогичная выживаемость по сравнению с другими
патогенами. Высокая доля реинфекции.

[Lobo LJ](#), et al. [Transplantation](#). 2015 Oct;99(10):2196-202. doi:
10.1097/TP.0000000000000709.

Выживаемость после Тх: Торонто



Non Bcc: 1год - 93,6%, 5 лет – 73,7%, 10лет - 57,8%

Bcc: 1год - 68,0%, 5 лет – 42,6%, 10 лет – 25,4%