



«Роль молекулярной диагностики в оптимизации антимикробной терапии пациентов в критических состояниях»

Талызина Мария Федоровна, Медицинский советник, БиоМерье



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Рекомендации

12. Взрослым с возможным септическим шоком или высокой вероятностью сепсиса **мы рекомендуем** вводить противомикробные препараты немедленно, в идеале в течение 1 часа после распознавания.

Сильная рекомендация, низкое качество доказательств (септический шок)

Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств (сепсис без шока)

14. Для взрослых с возможным сепсисом без шока **мы предлагаем** ограниченный по времени курс быстрого обследования и, если опасения по поводу инфекции сохраняются, введение противомикробных препаратов в течение 3 часов с момента, когда впервые был выявлен сепсис.

ЭМПИРИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ НЕРАЦИОНАЛЬНЫМИ ИЛИ ИЗБЫТОЧНО ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ



* Выбор эмпирической терапии должен быть основан на

- Информации о предыдущей колонизации
- Данных локальной эпидемиологии
- Других факторов риска развития инфекции, вызванной полирезистентными штаммами

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ НА НАЗНАЧЕНИЕ НЕАДЕКВАТНОЙ АБ ТЕРАПИИ, ЧТО СВЯЗАНО С ТРЕХКРАТНЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ

1076 пациентов с бактериемией, вызванной грамотрицательными бактериями
Изначально адекватная антибактериальная терапия (IAAT-initially appropriate antibiotic therapy)

Table 4

Predictors of receiving initially inappropriate antibiotic therapy ^a

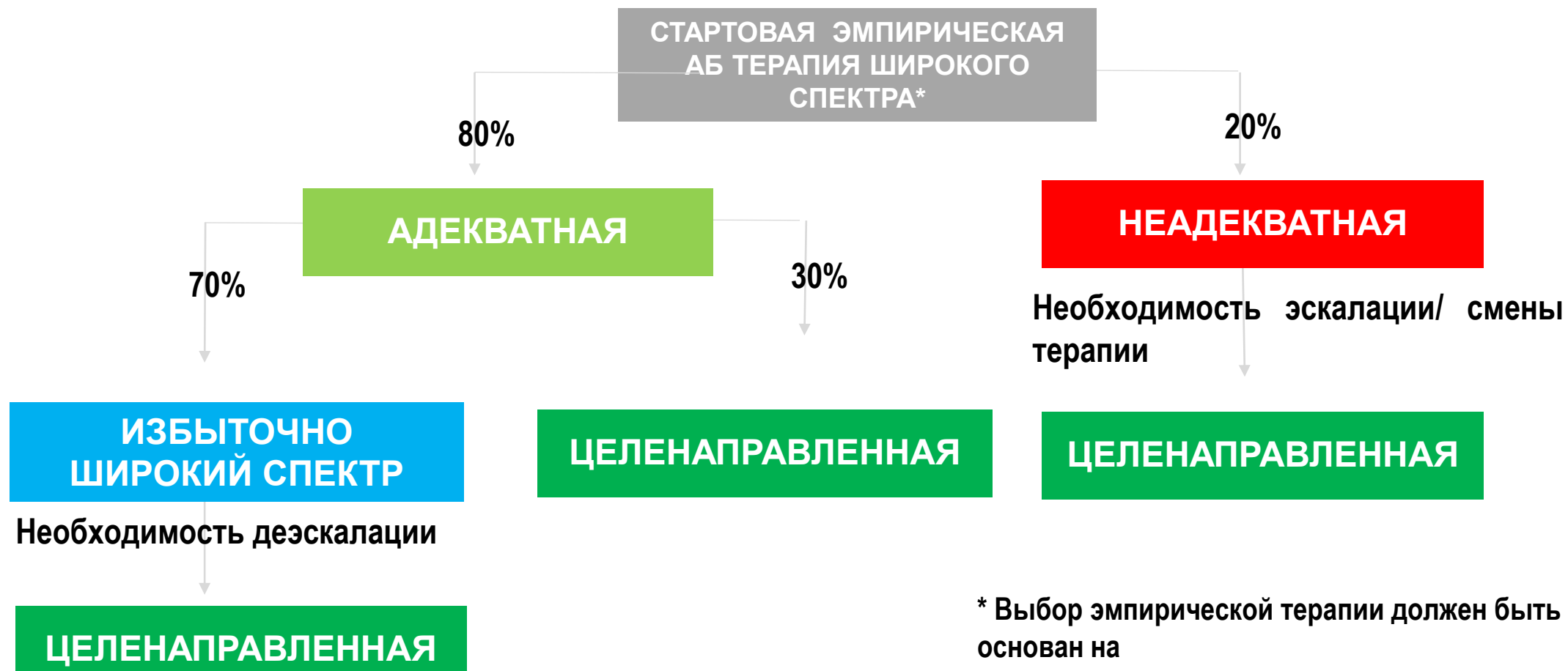
	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Multidrug resistant	13.05	7.00-24.31	<0.001
HIV	3.64	1.02-12.95	0.046
Transferred from another hospital	2.86	2.00-4.08	<0.001
Nursing home resident	2.28	1.35-3.84	0.002
Prior antibiotics	2.06	1.47-2.87	<0.001
Polymicrobial	1.90	1.30-2.77	0.001
Congestive heart failure	1.61	1.11-2.35	0.013
APACHE II score (per 1 point)	1.05	1.02-1.07	<0.001

Predictors of hospital mortality ^a

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Non-IAAT	3.872	2.770 to 5.413	<0.001
Chronic liver disease	1.942	1.319 to 2.860	0.001
Septic shock	1.846	1.335 to 2.553	<0.001
Pneumonia	1.766	1.237 to 2.522	0.002
Mechanical ventilation	1.669	1.172 to 2.376	0.005
APACHE II score (per 1 point)	1.076	1.047 to 1.105	<0.001
Surgery	0.701	0.560 to 0.879	0.002
Admitted from home	0.677	0.489 to 0.936	0.018
Urosepsis	0.675	0.469 to 0.972	0.034

В отдельной модели **MDR резистентность** была ассоциирована с назначением неадекватной АБ терапии в начале лечения (скорректированное ОШ **13,05**, 95% ДИ от 7,00 до 24,31). В модели логистической регрессии **изначально назначенная неадекватная АБ терапия** была независимым предиктором **госпитальной летальности** (скорректированное ОШ **3,87**, 95% ДИ от 2,77 до 5,41).

ЭМПИРИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ НЕРАЦИОНАЛЬНЫМИ ИЛИ ИЗБЫТОЧНО ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

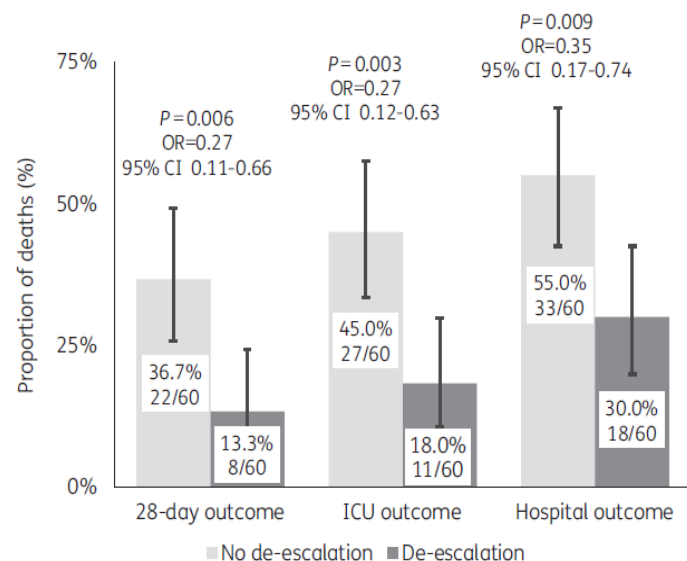


* Выбор эмпирической терапии должен быть основан на

- Информации о предыдущей колонизации
- Данных локальной эпидемиологии
- Других факторов риска развития инфекции, вызванной полирезистентными штаммами

ВЛИЯНИЕ ДЕЭСКАЛАЦИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

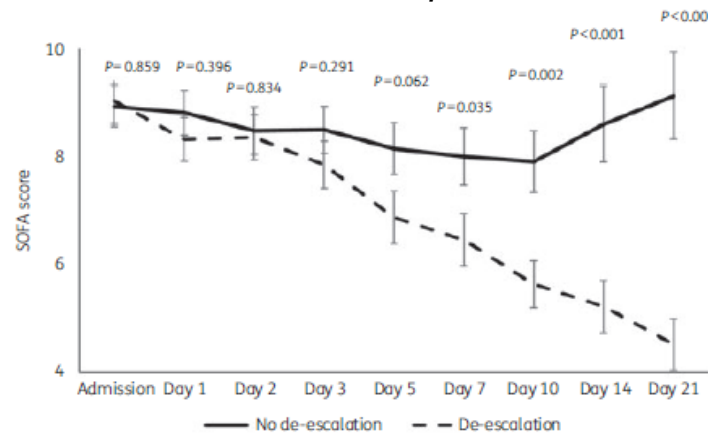
N=120 60 пациентов с деэскалацией и 60 пациентов без деэскалации, подобранных по индексу соответствия (propensity score matching)



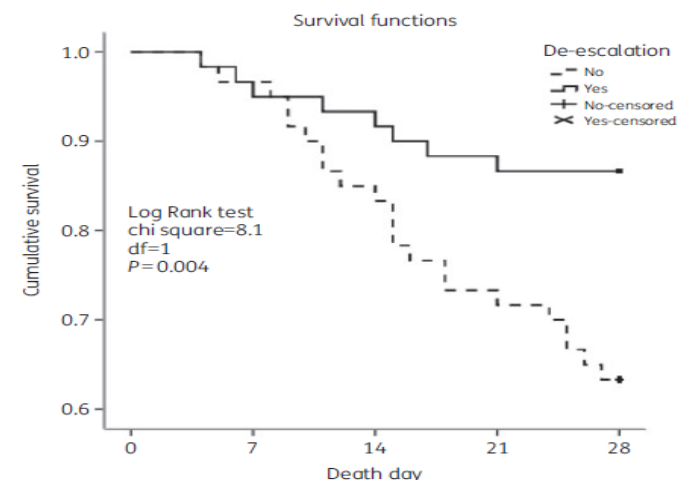
Летальность (%) в группе деэскалации и без деэскалации на 28-й день, в ОРИТ и общая госпитальная летальность

Снижение 28 дневной летальности почти в 4 раза в группе деэскалации (OR (1/0.27=3.7))

Частота суперинфекций была значительно ниже в группе деэскалации, чем в группе без деэскалации (24,1% против 44% соответственно, $P = 0,001$). **Почечная недостаточность** также встречалась значительно реже в группе деэскалации у 2 из 60 пациентов (3,3%) и 19 из 60 больных (31,7%) в группе без деэскалации ($p = 0,001$). Летальность среди больных с почечной дисфункцией была значительно выше, чем у лиц без нее (66,7% против 33,3%, $P = 0,001$).

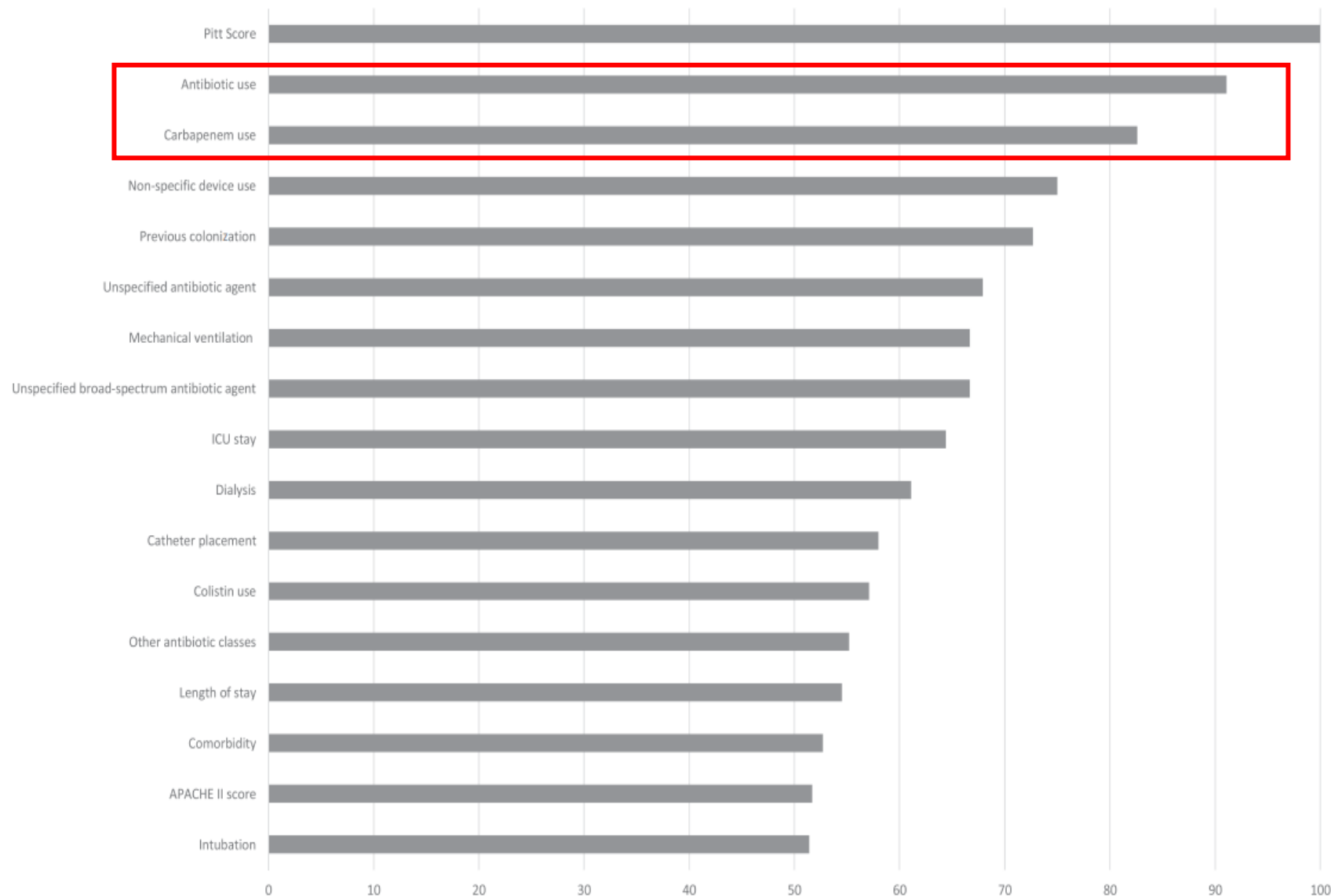


Динамика SOFA (среднее значение ± SE)



Кумулятивная выживаемость (HR 0.31, 95% CI 0.14–0.70, $P=0.005$)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРБАПЕНЕМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ



**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
АНТИБИОТИКОВ!
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
КАРБАПЕНЕМОВ!**

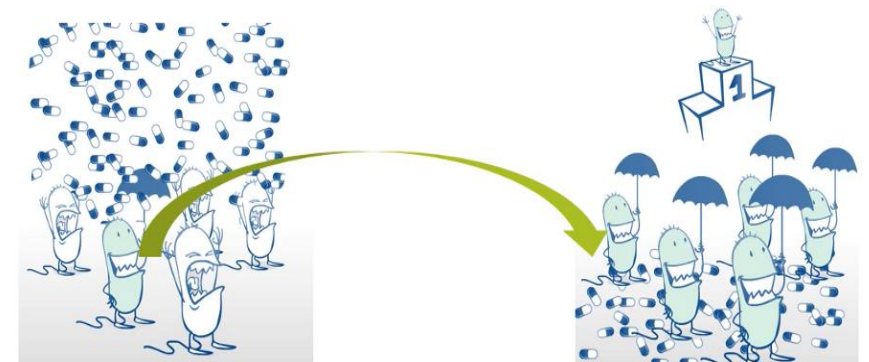
Систематический обзор исследований (92 исследования) ,
определивших факторы
риска, ассоциированных с
развитием карбапенем
резистентных инфекций,
вызванных Грам «-»
патогенами у
госпитализированных
пациентов

Systematic review

Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial
infections: a systematic review

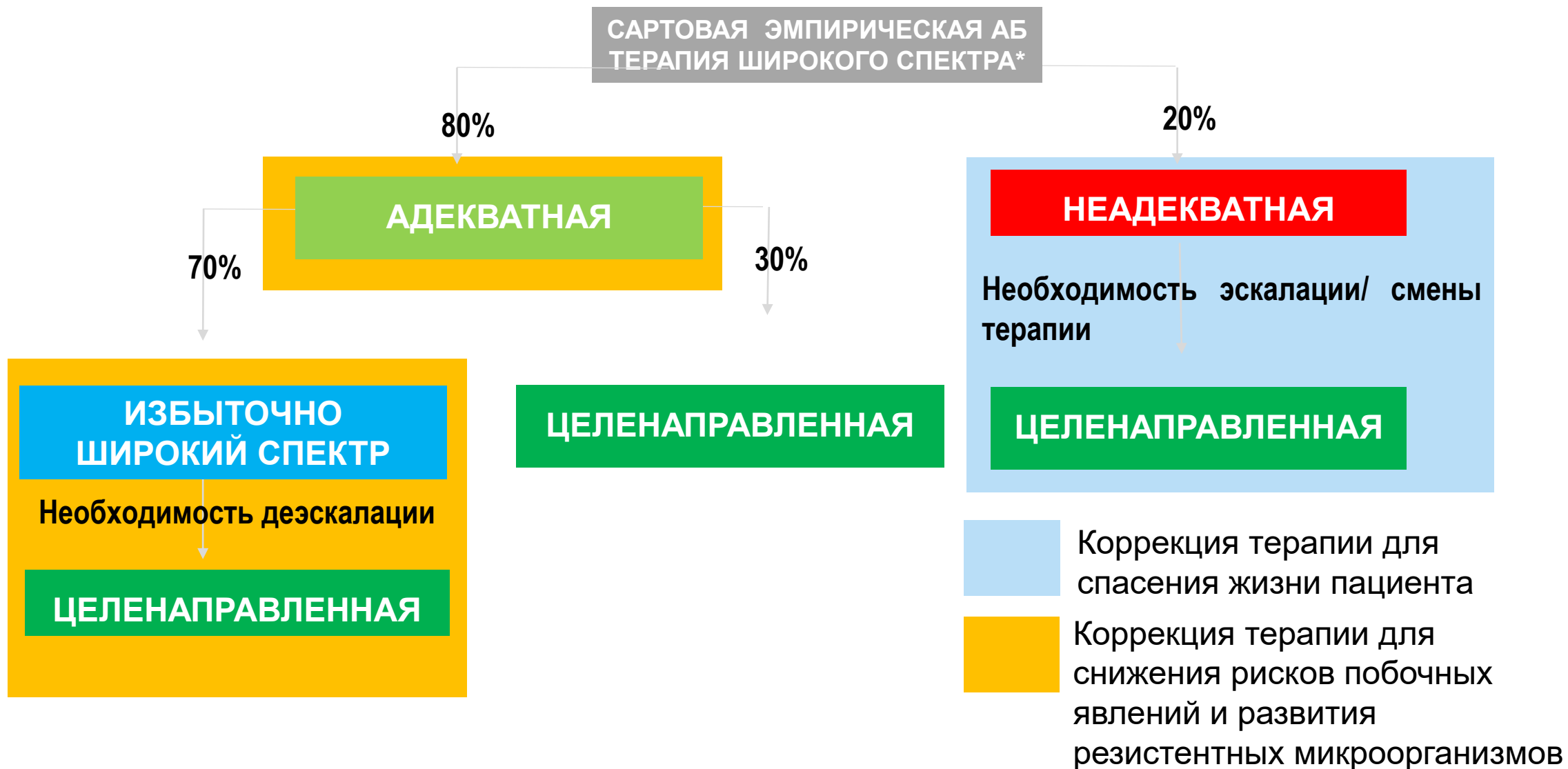
Zaira R. Palacios-Baena ^{1,*}, Maddalena Giannella ², Davide Manissero ³,
Jesus Rodríguez-Baño ⁴, Pierluigi Viale ², Sara Lopes ⁵, Katy Wilson ⁶, Rachael McCool ⁶,
Christopher Longshaw ⁷

ПОРОЧНЫЙ КРУГ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ И РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НИМ

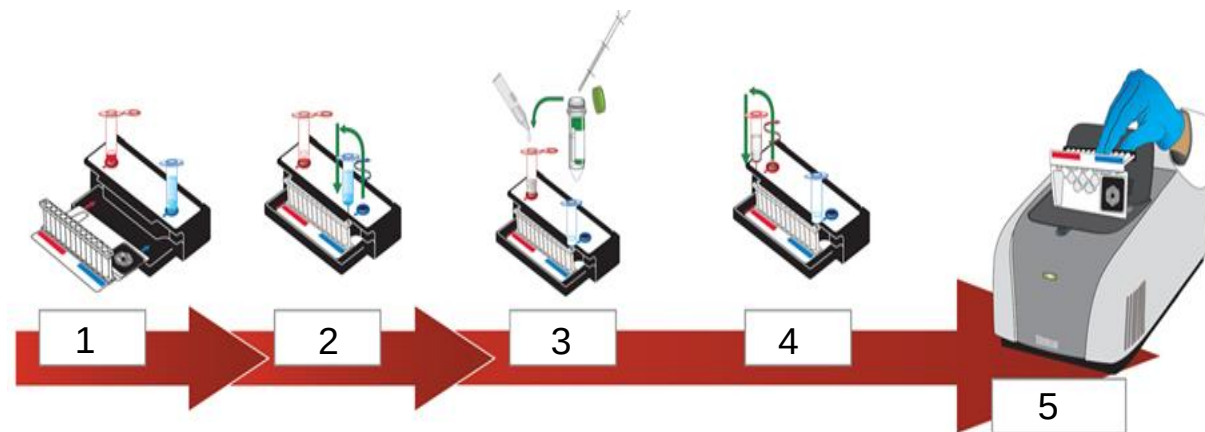


*Полирезистентных нозокомиальных и внебольничных штаммов

БЫСТРАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА МОЖЕТ СОКРАТИТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АБ И УСКОРИТЬ НАЗНАЧЕНИЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ



ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ПЦР АНАЛИЗАТОРА BIOFIRE FILMARRAY

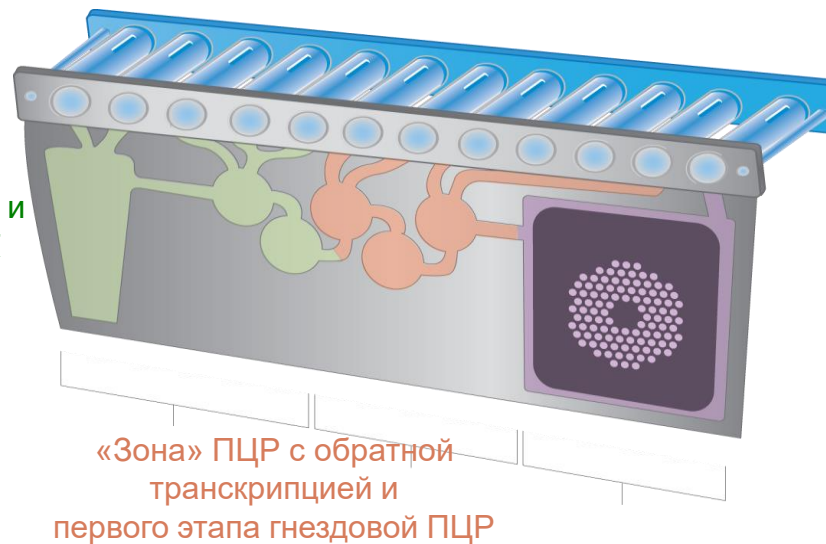


Ручная подготовка биоматериала занимает 2 минуты



Пластиковые резервуары с
лиофилизированными реагентами

«Зона» экстракции и
очистки ДНК/РНК



«Зона»
второго этапа
гнездовой
ПЦР и
детекции
результатов

«Зона» ПЦР с обратной
транскрипцией и
первого этапа гнездовой ПЦР

Картридж FilmArray

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ПЦР АНАЛИЗАТОРА BIOFIRE FILMARRAY®

Синдромальное тестирование – это объединение в одну группу нескольких десятков патогенов, вызывающих сходные клинические симптомы, и их одновременная диагностика с помощью одного быстрого теста.

Респираторные инфекции



Менингит/энцефалит



Инфекции кровотока*



Кишечные инфекции*



Пневмонии



BioFire® Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel - IVD		BIO FIRE® A BIONEER COMPANY www.BioFireDx.com
Run Summary		
Sample ID:	3533	Run Date: 03 Aug 2022 12:26 PM
Organisms Detected:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Controls: Passed
Applicable Antimicrobial Resistance Genes Detected:	None	
Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for antimicrobial resistance gene(s) does not indicate antimicrobial susceptibility. Subculturing is required for species identification and susceptibility testing of isolates.		
Result Summary		
Gram Negative Bacteria		
Not Detected	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	
Not Detected	<i>Bacteroides fragilis</i>	
Not Detected	<i>Enterobacteriales</i>	
Not Detected	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	
Not Detected	<i>Escherichia coli</i>	
Not Detected	<i>Klebsiella aerogenes</i>	
Not Detected	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
Not Detected	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	
Not Detected	<i>Proteus</i> spp.	
Not Detected	<i>Salmonella</i> spp.	
Not Detected	<i>Serratia marcescens</i>	
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>	
Not Detected	<i>Neisseria meningitidis</i>	
✓ Detected	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Not Detected	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Yeast		
Not Detected	<i>Candida albicans</i>	
Not Detected	<i>Candida auris</i>	
Not Detected	<i>Candida glabrata</i>	
Not Detected	<i>Candida krusei</i>	
Not Detected	<i>Candida parapsilosis</i>	
Not Detected	<i>Candida tropicalis</i>	
Not Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	
Run Details		
Pouch:	BCID2 Panel v1.0	Protocol: BC2 v3.0
Run Status:	Completed	Operator: 123 123 (123)
Serial No.:	46024798	Instrument: 2FA07678
Lot No.:	221221	

Выдача результата теста на бланке A4 с информацией по каждому патогену в формате «обнаружен/не обнаружен».



BCID 2 (BLOOD CULTURE IDENTIFICATION 2)

BCID2 – ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА

Грам-отрицательные бактерии

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii комплекс
Bacteroides fragilis
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Enterobacterales
Enterobacter cloacae комплекс
Escherichia coli
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae группа
Proteus spp.
Salmonella spp.
Serratia marcescens

Грам-положительные бактерии

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp.
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus spp.
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Дрожжеподобные грибы

Candida albicans
Candida auris
Candida glabrata
Candida krusei
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Cryptococcus neoformans/gattii

Гены устойчивости к антибиотикам

Карбапенемазы

- IMP
- KPC
- OXA-48-like
- NDM
- VIM

ESBL

- CTX-M

Метициллин-резистентность

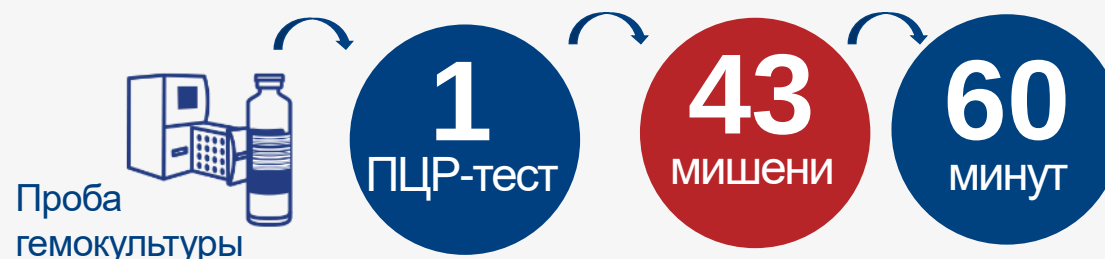
- *mecA/C*
- *mecA/C* и *MREJ* (MRSA)

Ванкомицин-резистентность

- *vanA/B*

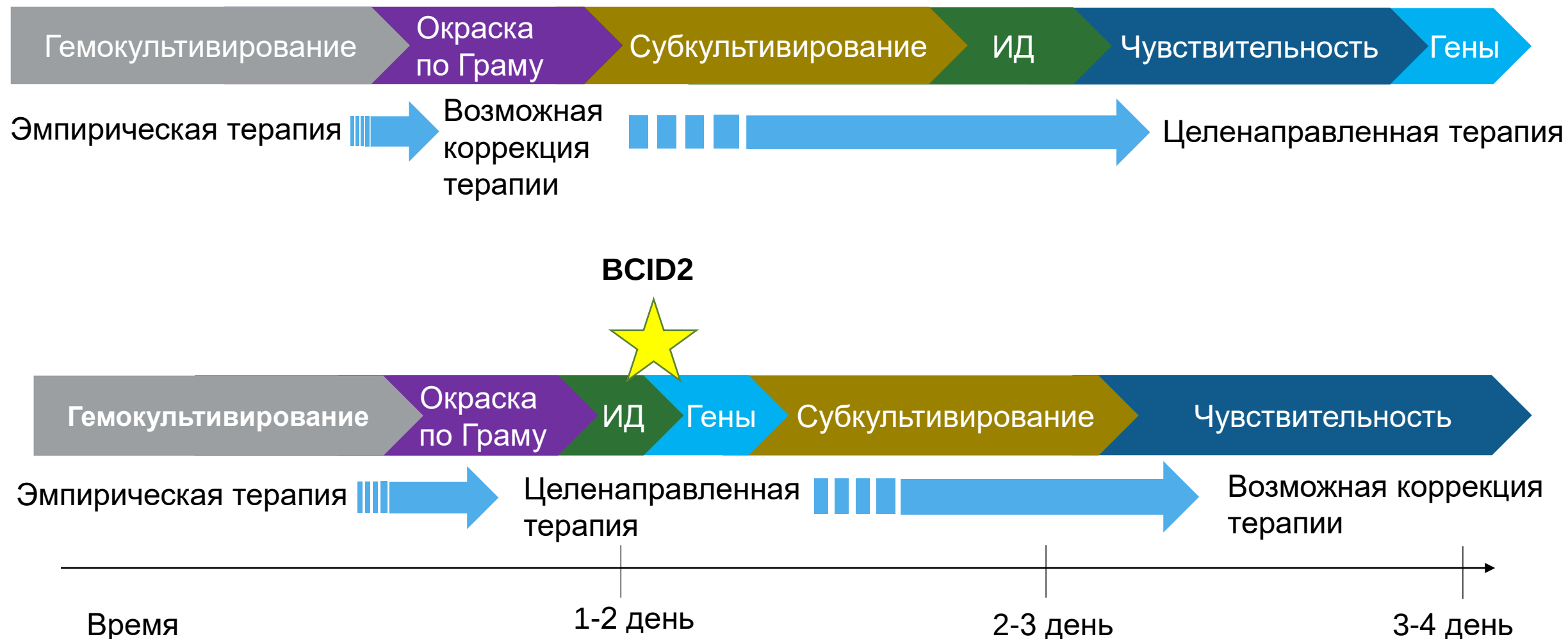
Колистин-резистентность

- *mcr-1*



Совокупная чувствительность: **99%**; Совокупная специфичность: **99,8%**

УСОВЕРШЕСТВОВАННЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ИНФЕКЦИЮ КРОВотоКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЫСТРЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ



ИД, идентификация

Адаптировано Wu S, Huang G, de St Maurice A, Lehman D, Graber CJ, Goetz MB, Haake DA. The Impact of Rapid Species Identification on Management of Bloodstream Infections: What's in a Name? Mayo Clin Proc. 2020 Nov;95(11):2509-2524. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.02.011. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829901.

ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ BCID/BCID2 НА ТАКТИКУ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Популяция пациентов	Изменение тактики лечения	Комментарии по лечению	Интерпретация результатов	Версия панели [ссылка]
ОРИТ, взрослые пациенты с сепсисом	32%	92% – эскалация, 8% – деэскалация. В 14% были приняты меры по инфекционному контролю (изоляция 10 пациентов с <i>A.baumannii</i> и 1 – MRSA)	Реаниматолог	BCID [15]
Дети	54%	25% – деэскалация/отмена, 19% – старт/изменение терапии. В 10% пациенты были раньше выписаны	Рекомендации от команды по клинической микробиологии/инфекциям	BCID [14]
Дети	73%	36% – деэскалация, 17% – эскалация, 10% – избегание повторного визита, 10% – другое	Рекомендации в реальном времени от команды управления антимикробной терапией	BCID [9]
Не указано	45%	64% – деэскалация по патогену, 18% – эскалация по патогену, 5% – деэскалация по гену; 13% – эскалация по гену, 2% – отмена терапии	Оценка теоретического влияния панели BCID2	BCID2 [17]
ОРИТ, взрослые пациенты	32%	20% – деэскалация, 20% – эскалация, 60% – старт терапии	Локальный протокол антимикробной терапии в ОРИТ	BCID [21]
Не указано	39%	18% – за счет обнаружения генов, 21% – за счет обнаружения патогенов	Команда управления антимикробной терапией совместно с лечащим врачом	BCID [13]
ОРИТ, приемное отделение, гематология/онкология, хирургия (взрослые и дети)	37%	50% – деэскалация, 50% – эскалация	Реаниматолог/инфекционист/микробиолог	BCID2 [4]
ОРИТ, взрослые и дети	33%	23% – эскалация, 10% – деэскалация	Реаниматолог	BCID2 [16]

ВЛИЯЮТ ЛИ БЫСТРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ?

Систематический обзор и мета-анализ: 31 исследование, 5920 пациентов

Быстрые молекулярные методы с возможностью получения результата ≤ 24 часа (ПЦР 64,5%, FISH 19,4%, MALDI-TOF MS 12,9%)

- **Риск смерти был достоверно ниже при использовании быстрых молекулярных тестов (mRDT) по сравнению с классическими микробиологическими методами (ОШ, 0.66; 95% [CI], 0.54-0.80). NNT = 20**
- **Риск смерти был достоверно ниже при использовании mRDT в исследованиях с внедренными программами рационального использования противомикробных препаратов (ASP) (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,51–0,79), снижение риска смертности было статистически незначимым в исследованиях без ASP программ ОШ (0.72; 0.46-1.12).**
- Значимое снижение риска смертности было отмечено как для Грам+(ОШ, 0.73; 95% CI, 0.55-0.97), так и Грам- инфекций (ОШ, 0.51; .33-.78), но не для грибковых (0.90; 0.49-1.67)
- mRDT также сокращала время до эффективной терапии и продолжительность пребывания **в стационаре на ~ 2,5 дня.**

Смертность среди пациентов с инфекцией кровотока при использовании быстрых молекулярных тестов в сравнении с стандартными методами

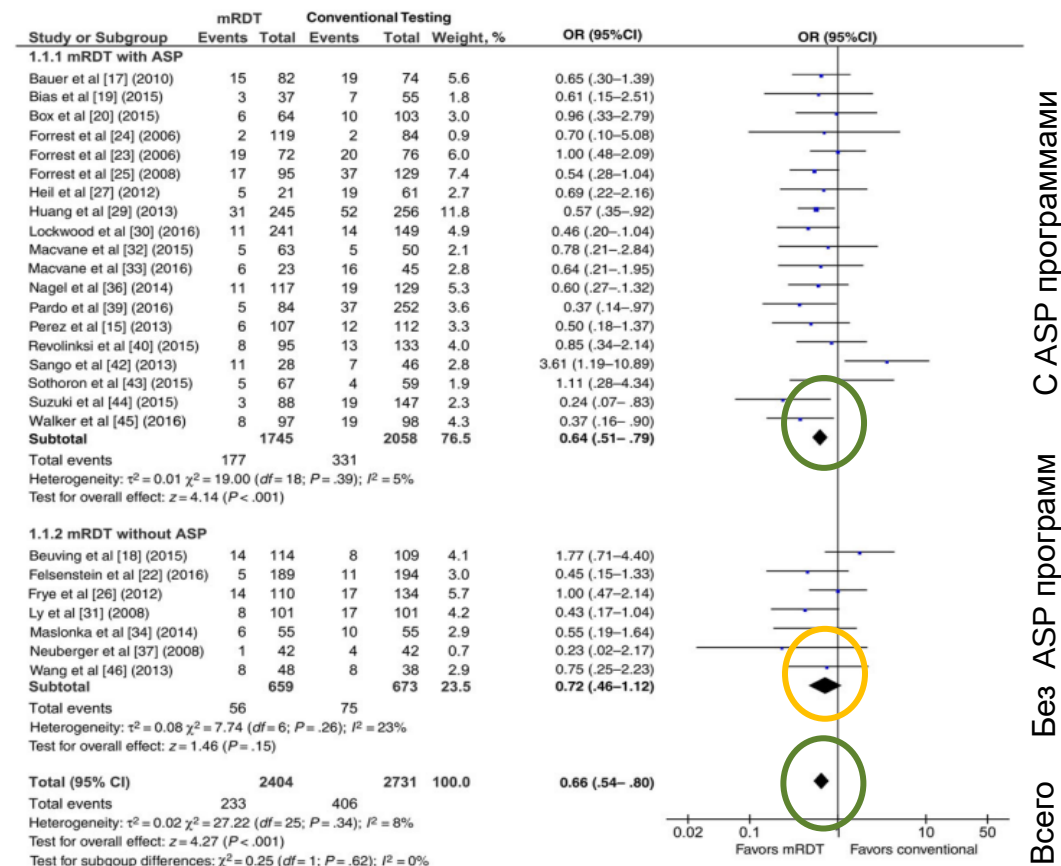


Figure 2. Mortality outcomes with molecular rapid diagnostic testing (mRDT) versus conventional testing in bloodstream infection. Odds ratios (ORs) were determined with the Mantel-Haenszel random-effects method. Abbreviations: ASP, antimicrobial stewardship program; CI, confidence interval.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕКЦИЯ КАРБАПЕНЕМАЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ НАЗНАЧЕНИЯ АБ ТЕРАПИИ

Sepsis, post-abdominal surgery

Blood



(12 h)

broth enrichment

Gram (2 h)

Gram- bacilli

EMPIRIC

Meropenem
Vancomycin

Test with molecular
syndromic panel
(2 h)

Molecular ID:

K. pneumoniae group

Molecular antibiogram

CTX-M	Not detected
KPC	DETECTED
OXA-48	Not detected
IMP	Not detected
VIM	Not detected
NDM	Not detected

Expected phenotype:

Antibiotic	status
OLD BLICs (amoxi-clav, pip-tazo)	(R)
3 rd GEN CEPHALOSPOR (ceftriaxone, ceftazidime)	(R)
Cefepime	(R)
CARBAPENEMS	(R)
Ceftolozane-tazob	(R)
Ceftazidime-avibactam	(S)
Meropenem-vaborbactam	(S)
Imipenem-relebactam	(S)
Cefiderocol	(S)
Fosfomycin	?
AMINOGLYCOSIDES	?
FLUOROQUINOLONES	?
Colistin	?

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕКЦИЯ КАРБАПЕНЕМАЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ НАЗНАЧЕНИЯ АБ ТЕРАПИИ

Sepsis, post-abdominal surgery

Blood



(12 h)

broth enrichment

Gram (2 h)

Gram- bacilli

EMPIRIC

Meropenem
Vancomycin

Revise:
Ceftaz-avib

Molecular ID:

K. pneumoniae group

Test with molecular
syndromic panel
(2 h)

Molecular antibiogram

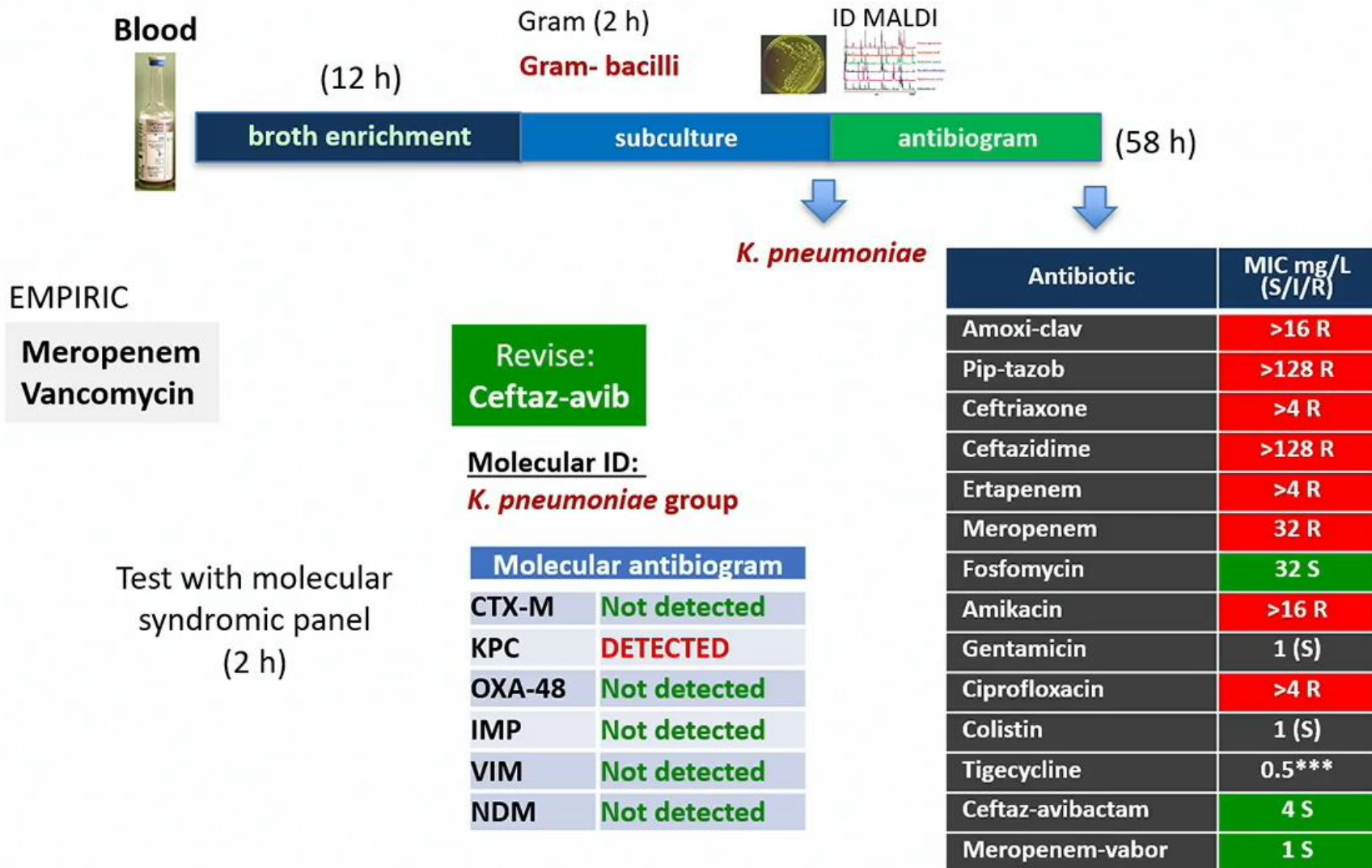
CTX-M	Not detected
KPC	DETECTED
OXA-48	Not detected
IMP	Not detected
VIM	Not detected
NDM	Not detected

Expected phenotype:

Antibiotic	status
OLD BLICs (amoxi-clav, pip-tazo)	(R)
3 rd GEN CEPHALOSPOR (ceftriaxone, ceftazidime)	(R)
Cefepime	(R)
CARBAPENEMS	(R)
Ceftolozane-tazob	(R)
Ceftazidime-avibactam	(S)
Meropenem-vaborbactam	(S)
Imipenem-relebactam	(S)
Cefiderocol	(S)
Fosfomycin	?
AMINOGLYCOSIDES	?
FLUOROQUINOLONES	?
Colistin	?

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕКЦИЯ КАРБАПЕНЕМАЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ НАЗНАЧЕНИЯ АБ ТЕРАПИИ

Sepsis, post-abdominal surgery





Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови

А. В. ДЕХНИЧ¹, А. Ю. КУЗЬМЕНКОВ¹, Д. А. ПОПОВ², И. В. ШЛЫК³, М. В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, РФ

² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, РФ

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к выбору антимикробной терапии при тяжелых инфекциях, связанные с дальнейшим ростом антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов и отсутствием достаточно эффективных «универсальных» схем эмпирической антибиотикотерапии. Последние международные и отечественные рекомендации ориентируются на «патоген-специфичный» подход, направленный на лечение инфекций, вызванных конкретными проблемными резистентными возбудителями. Применение таких «патоген-специфичных» рекомендаций невозможно без наличия соответствующих качественных микробиологических данных. Дальнейшая эволюция методов диагностики идет в направлении создания тест-систем, позволяющих детектировать основные возбудители инфекции и наиболее важные гены антибиотикорезистентности, сокращающие время от момента взятия клинического материала для микробиологического исследования до получения результата, влияющего на выбор режима антибиотикотерапии.

В статье представлены практические рекомендации по выбору препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе клинической интерпретации результатов, получаемых при использовании «гиперплексной» панели BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2BCID2) с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов».

Ключевые слова: бактериемия, сепсис, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, диагностика, ПЦР

Для цитирования: Дехнич А. В., Кузьменков А. Ю., Попов Д. А., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 96–107. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107



<https://www.vair-journal.com/jour/issue/viewIssue/52/36>

ПРИМЕР АЛГОРИТМА НАЗНАЧЕНИЯ АМТ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА BCID2

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Цефтазидим (2 г 3 р/сут) Цефепим (1–2 г 3–4 р/сут) Пиперацillin/тазобактам (4,5 г 3 р/сут) Цефтолозан/тазобактам (1,5–3 г 3 р/сут) Меропенем (2 г 3 р/сут) Имипенем (1 г х 4 р/сут) Биаленем (0,6 г х 3 р/сут) Дорипенем (1 г 3 р/сут)		BCID2 не детектирует GES- карбапенемазы (~10–15% от всех карбапенемазопродуцирующих изолятов в РФ). Возможна устойчивость к β-лактамам за счет не связанных с продукцией карбапенемаз механизмов. Цефтолозан/тазобактам наиболее активен при отсутствии карбапенемаз. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение амикацина или гентамицина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		Оптимальный режим терапии не определен. При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия ко-тримоксазолом (15–20 мг/кг/сут в 3 введения), левофлоксацином (1 г/сут в 1–2 введения) или тигециклином (нагрузочная доза 200* мг, затем 100* мг 2 р/сут). При тяжелых инфекциях возможны следующие режимы терапии: – цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 р/сут) в комбинации с азтреоном (2 г 3 р/сут); – комбинация 2 из следующих препаратов: ко-тримоксазол, тигециклин, левофлоксацин		–
При выявлении генов резистентности CTX-M, IMP, KPC, OXA-48-like, NDM, VIM, mcr-1				
CTX-M (<i>Enterobacterales</i> Order+; при отсутствии KPC, OXA-48-like и NDM)		Биаленем (0,6 г 2–3 р/сут) Дорипенем (0,5–1 г 3 р/сут) Меропенем (1–2 г 3 р/сут) Имипенем (0,5–1 г 4 р/сут)	Эртапенем (1 г 1–2* р/сут)	Возможна устойчивость к эртапенему при чувствительности к меропенему и имипенему. Для <i>E. coli</i> при перитоните и инфекциях мягких тканей возможно применение тигециклина. Для <i>E. coli</i> при инфекции мочевых путей возможна монотерапия высокими дозами фосфомицина. При внебольничных инфекциях и для <i>E. coli</i> при внебольничных и нозокомиальных инфекциях возможно применение цефепима/сульбактама
KPC, OXA-48-like (<i>Enterobacterales</i> Order+; при отсутствии NDM, VIM, IMP)		Цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 р/сут)	См. примечание	Адекватных альтернатив цефтазидиму/авибактаму нет. При невозможности применения цефтазидима/авибактама в качестве «терапии отчаяния» возможно рассмотреть применение полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (в составе комбинированной терапии)
NDM (<i>Enterobacterales</i> Order+)		Цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 р/сут) + Азтреонам (2 г 3 р/сут)	См. примечание	Адекватных альтернатив цефтазидиму/авибактаму в комбинации с азтреоном нет. При невозможности применения цефтазидима/авибактама в качестве «терапии отчаяния» возможно рассмотреть применение полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (в составе комбинированной терапии)
IMP, VIM (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> +)		Полимиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Колистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2–3 введения) ± Азтреонам (2 г 4 р/сут)		При сохранении чувствительности к аминогликозидам и/или фторхинолонам возможно их применение в составе комбинированной терапии
mcr-1		Не применять полимиксины (колистиметат натрия и полимиксин В)		В случае параллельной с энтеробактериями детекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> или <i>Acinetobacter baumannii</i> complex возможно включение в терапию полимиксинов для перекрытия данных патогенов
Дрожжи и дрожжеподобные грибы				
<i>Candida albicans</i> ; <i>Candida parapsilosis</i>		Анидулафунгин (нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг/сут) Каспофунгин (нагрузочная доза 70 мг, затем 50 мг/сут) Микафунгин (100 мг/сут, при недостаточной эффективности – 200 мг/сут)	Флуконазол (нагрузочная доза 12 мг/кг, затем 6 мг/кг/сут)	Стартовое назначение флуконазола субоптимально. Возможен переход на терапию азолами с эхинокандинов при положительной динамике состояния пациента для завершения необходимой длительности терапии (не менее 2 недель после получения отрицательной гемокультуры)

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ– ОДНА ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ЗАДАЧ НА ПУТИ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ



Быстро прогрессирующий бактериальный менингит может привести к летальному исходу в течение **24–48** часов¹

Около **318 400** смертей в год во всем мире²

С каждым часом задержки антибиотикотерапии вероятность неблагоприятного исхода при бактериальном менингите увеличивается на **30%**³



Этиологическую причину менингитов невозможно определить только на основании клинической картины, а стандартные методы диагностики не всегда позволяют определить возбудителя менингитов⁴⁻⁶

Несмотря на вирусную этиологию в большинстве случаев, **более 80%** пациентов получают эмпирическую антибиотикотерапию в ожидании результатов посева ликвора⁷⁻⁸



Введение парентеральных антибиотиков до люмбальной пункции может привести к быстрой стерилизации СМЖ всего **за 2 часа** для *Neisseria meningitidis* и **4 часа** для *S. Pneumoniae*⁹



ПАНЕЛЬ МЕНИНГИТ/ЭНЦЕФАЛИТ: ПЕРЕЧЕНЬ МИШЕНЕЙ

ДИАГНОСТИКА ВНЕГОСПИТАЛЬНЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ

Бактерии

Neisseria meningitides
Streptococcus pneumonia
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Streptococcus agalactiae
Escherichia coli K1

Вирусы

Вirus простого герпеса 1-го типа
Вirus простого герпеса 2-го типа
Вirus герпеса человека 6-го типа
Цитомегаловирус
Энтеровирус
Пареховирус человека
Варицелла-Зостер вирус

Дрожжеподобный гриб

Cryptococcus
neoformans/gattii



Ликвор (0,2 мл)

1
ПЦР-тест

1
час

14
мишеней

7 вирусов
6 бактерий
1 гриб

РЗН 2019/9135 от 25.10.2019



(Чувствительность 94,2%, специфичность 99,8%)

Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel on Duration of Empiric Antibiotic Therapy in Suspected Bacterial Meningitis

Justin J. Choi,¹ Lars F. Westblade,^{2,3} Lee S. Gottesdiener,¹ Kyle Liang,¹ Han A. Li,¹ Graham T. Wehmeyer,¹ Marshall J. Glesby,³ and Matthew S. Simon³

Цель: оценить эффективность МЕ панели BioFire , в особенности ее влияние на назначение АМТ

Исследуемая популяция: Взрослые пациенты ≥ 18 лет, поступившие в приемное отделение с подозрением на бактериальный менингит в США

Дизайн: Одноцентровое ретроспективное (pre-post study) исследование (март 2014 - февраль 2017 vs. март 2017 - февраль 2020)

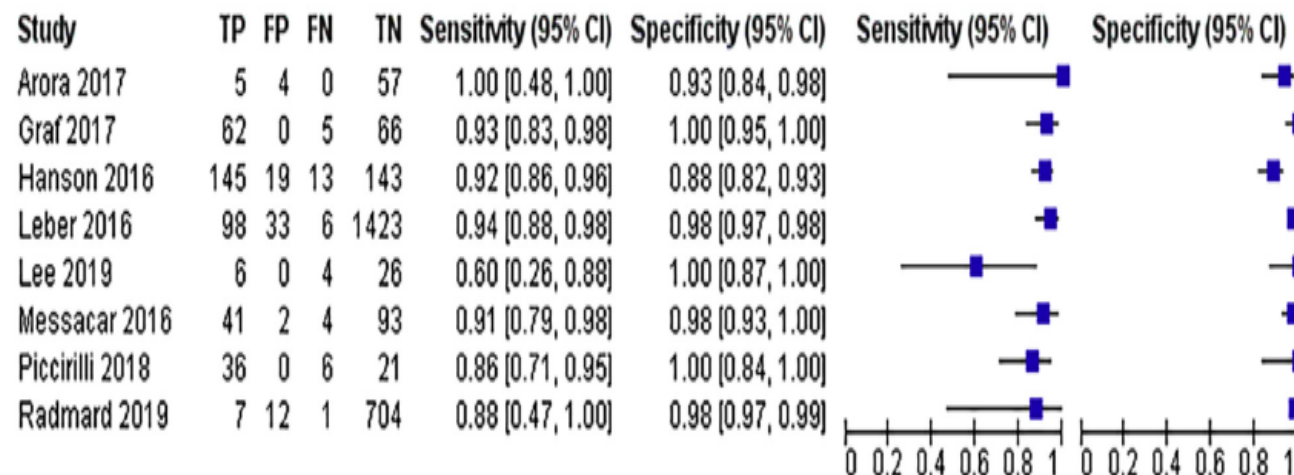
Table 2. Таб 2. Назначение антимикробной терапии и влияние на параметры, связанные с госпитализацией пациентов

Клинические исходы	До внедрения мультиплексной ПЦР (n=137)	После внедрения мультиплексной ПЦР (n=69)	P Value
Продолжительность эмпирической антимикробной терапии, часы, медиана (IQR)	34.7 (8.5–61.7)	12.3 (3.3–40.0)	.01
Продолжительность антимикробной терапии в стационаре, часы, медиана (IQR)	39.6 (10.3–86.0)	14.3 (4.3–64.9)	.02
Время до назначения таргетной терапии, часы, медиана (IQR)	59.3 (36.5–74.6) ^a	7.02 (0.9–12.4) ^b	<.001
Госпитализированные пациенты, n (%)	126 (92.0)	63 (91.3)	.87
Длительность госпитализации, медиана (IQR)	4 (2–7)	3 (1–5)	.03
Внутрибольничная смертность, n (%)	3 (2.2)	2 (2.9)	1.00

META-АНАЛИЗ TANSARLI ET AL, 2020



13 исследований (3764 пациента) были включены в обзор и 8 из них (3059 пациента) вошли в мета-анализ. Общая оценка чувствительности и специфичности с 95% доверительным интервалом составила **90% (95% ДИ 86-93%)** и **97% (95% ДИ 94-99%)**, соответственно.



Заключение: Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствует о **высокой диагностической точности панели менингит/энцефалит BioFire FilmArray**. Решение о внедрении должно приниматься индивидуально, исходя из потребностей пациентов, возможностей лаборатории и знаний медицинских работников, которые будут использовать тест.

ОБНОВЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, 2023

- **Рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на менингококк (*Neisseria meningitidis*) с определением ДНК менингококка (*Neisseria meningitidis*) и спинномозговой жидкости методом ПЦР [4,20,24,32,37-40]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств- 1)

Комментарий: Для проведения дифференциальной диагностики с другими гнойными бактериальными менингитами, а также серозными менингитами (вирусными, грибковыми) рекомендуется выполнение мультиплексного ПЦР тестирования ликвора в экспресс-режиме с возможностью одномоментной идентификации широкого спектра патогенов. Разработаны и доступны для использования панели для «синдромальной диагностики» внебольничных нейроинфекций методом мультиплексной ПЦР в экспресс-режиме за 60 минут, которые предназначены для одновременной идентификации 14 возбудителей, наиболее часто вызывающих внебольничные менингиты и/энцефалиты: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K1, Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, Вирус герпеса человека 6-го типа, Энтеровирус, Цитомегаловирус, Варицелла-Зостер вирус, Парэховирус человека и *Cryptococcus neoformans/gattii*. (Совокупная чувствительность - 94,2%, совокупная специфичность - 99,8%). Выявление фрагментов ДНК менингококка методом ПЦР в стерильных жидкостях достаточно для установления этиологии заболевания.



Министерство
Здравоохранения
Российской Федерации

Клинические рекомендации
Менингококковая инфекция у детей

Историческая статистическая
и проблем, связанных со здоровьем А39/222.3

Год утверждения (частота пересмотра) 2023

Возрастная категория Дети

Пересмотр не позднее 2025

ID: 58

Разработчик клинической рекомендации

- Международная общественная организация "Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням"
- Межрегиональная общественная организация "Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ



СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА – ЗАЛОГ УСПЕШНОГО ИСХОДА ИНФЕКЦИИ

