

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА КАНДИДОЗНИТЕ ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИЧНАТА ПРАКТИКА

Йовчо Йовчев<sup>1</sup>, Татяна Влайкова<sup>2</sup>, Ален Петров<sup>1</sup>, Стоян Николов<sup>1</sup>, Грозданка Лазарова<sup>3</sup>, Георги Минков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тракийски Университет, Медицински Факултет – катедра ”Хирургия, неврохирургия и урология” - 6000 Стара Загора, България, e-mail: dr.delon81@gmail.com

<sup>2</sup> Тракийски Университет, Медицински Факултет – Катедра „Химия и биохимия”

<sup>3</sup> Тракийски Университет, Медицински Факултет – Катедра „Микробиология”

## DIAGNOSIS AND THERAPY OF CANDIDAL INFECTIONS IN SURGICAL PRACTICE

<sup>1</sup>Yovcho Yovcev, <sup>2</sup>Tatyana Vlaykova, <sup>1</sup>Alen Petrov, <sup>1</sup>Stoyan Nikolov, <sup>3</sup>Grozdanka Lazarova, <sup>1</sup>Georgi Minkov

<sup>1</sup>Trakia University, Medical Faculty, Department of Surgery, Neurosurgery and Urology  
6000 Stara Zagora, Bulgaria

<sup>2</sup>Trakia University, Medical Faculty, Department of Chemistry and Biochemistry  
6000 Stara Zagora, Bulgaria

<sup>3</sup>Trakia University, Medical Faculty, Department of Clinical Microbiology,  
6000 Stara Zagora, Bulgaria

През последните 10-15 години се наблюдава ясна тенденция за увеличаване на микотичните инфекции. За пример дрождевите и плесенните гъби са сред десетте най-често срещани назокомиални патогени; в отделенията за интензивно лечение те са на пето място достигащи до 17 %; сред инфекциите на кръвта (сепсис) *Candida* spp. Заема 4-то място, съставлява 7,6 %; например 7% от случаите на треска с неясна етиология, намиращи се на лечение в стационара са обусловени от гъби. Нещо повече тези микроорганизми се явяват не толкова при болни с онкохематологично заболяване.

Така при анализа на 837 случай на кандидемия се показва, че по-често възникват при пациенти със злокачествени тумори (26%) и след хирургическо лечение (18,5%). Сред различните хирургични профили най-висока е честотата във висцералната хирургия, съставляваща 13,5% (броя на болните е 113) . Честота на кандидемия в кардиоторакалната хирургия е 4,3%, а в отделенията по обща хирургия – 1,7%. Гъбичните инфекции за чести усложнения при пациенти след изгаряне и след травми.

По-голямата част от микотичните инфекции са причинени от гъбички от рода на *Candida*, на които се дължат до 80% от всички вътреболнични гъбични инфекции.

### Епидемиология на инвазивната кандидоза.

От дрождевите гъби най-често срещаните патогени са *Candida albicans*. Въпреки това се наблюдава намаляване на техния дял от 80-90% (през 70-80 години) до 40-60% (през 90-те). От 90-те години се увеличава разпределението на *Candida non-albicans*: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* и др. Делът на инфекции причинени от *C. glabrata* е от 5 до 35%, *C. tropicalis* – от 8 до 43%. *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* се отнасят към редките патогени.

### Рискови фактори за развитието на инвазивна кандидоза.

Факторите, определящи възникването на инвазивна кандидоза при пациентите от хирургичен профил се различават от факторите, причиняващи кандидоза при другите категории пациенти. Към основния фактор се причислява коремните операции, особено

повторните реоперации, на които се дължат 75% от всички случаи с гъбична инфекция. Друг не по-малко важен фактор е възрастта (например 50% от микозите в хирургичната практика са регистрирани при пациенти над 60 годишна възраст). Вероятността да се развие кандидемия е по-голяма, ако за лечението на инфекциозните усложнения се използват три и повече антибиотика. В хода на многофакторен анализ се показва, че развитието на колонизация на *Candida spp.* с много огнища (например устна кухина, черва, влагалище) предшестваща от хемодиализа, парентерално хранене, наличие на централен венозен съд, особено трахеална интубация се отнасят към факторите, оказващи влияние за възникването на кандидоза.

Инвазивна кандидоза се регистрира по-често при пациенти с обширни изгаряния, имащи уретрален катетър, получаващи антиацидни препарати като H2 – блокери или други препарати подтискащи киселинността на стомашния сок, кортикостероиди, дългосрочна употреба на антибиотици.

### **Патогенеза.**

Кандидозата е преди всичко ендегенна инфекция. Кандидите могат да се намират по кожата, лигавиците и по червата и тяхното придвижване се осъществява през епитела на червата. При такъв вариант на разпространение, чрез червата, възниква инвазия на candidите първо в черния дроб, слезката и белите дробове. Друга входна врата на candidите са венозните катетри. Инфектирането на катетъра става от кожата на пациента или чрез ръцете на медицинския персонал. При този път на дисеминация на гъбите органи – мишени са сърцето, бъбреците и белите дробове. Циркулацията на candidите в кръвта не е продължителна, после те увреждат ендотела на съдовете и проникват в органите като образуват малки абсцеси.

### **Инвазивна кандидоза**

**Кандидемия** – изолирането на гъбичите *Candida spp.* дори и в една хемокултура, винаги трябва да се вземе под внимание и се явява основание (при налични симптоми на инфекция) да се проведе адекватна антимикотична терапия. Трябва да се отбележи, че при част от пациентите с открити *Candida spp.* в кръвта клинически може да не се прояви. Подобно протичане на инфекцията се среща при пациенти с уремия, при лечение с кортикостероидни препарати.

**Остра дисеминирана кандидоза** – това е инвазия на кандиди в един или няколко органа по хематогенен път. Поразяват се всички органи, но най-често в този процес са включени черен дроб, бъбреци, слезка, сърце, органите на зрението, бял дроб, главен мозък, кожа и подкожна тъкан. В тези случаи гъбите могат да се изолират само от култивиране и/или чрез хистологично изследване на проби от органите.

**Клиничните симптоми на кандидемия или остра дисеминирана кандидоза** не са специфични. Най-честия симптом е фебрилитет, които се запазва или повторно възниква на фона на лечение с широкоспектърен антибиотик. В 10-15% от случаите се наблюдават поражения по кожата (лезии) във вид на дискретни, малки по размери 0.3-0.6 см. папулни образувания с розово-червеникъв цвят или подкожни абсцеси. Друг признак, характерен за инвазивната кандидоза (кандидозен сепсис) – доста изразена мускулна болка, която безпокои болните в покой – рядко регистриращо. Ендофталмит при кандидемия възниква при 9-15% от пациентите. Клиничните симптоми включват понижаване на зрителната острота до развитие на слепота, по окото се появяват белезникави наледи. При всички пациенти с кандидемия следват да се направи офталмоскопия с разширение на зеницата.

**Леталитета** при кандидемия остава висок, като представлява 40%. Минимална честота на летален изход се регистрира при инфекция причинена от *C. parapsilosis* (7-8%),

максимална - при инфекция, причинена от *C. glabrata* (45%). При остра дисеминирана кандидоза загиват 70-80% от пациентите.

Поражението от кандиди на белия дроб възниква главно от хематогенно дисеминирани гъбички, много рядко се явява първична проява на кандидозния процес (аспирация на кандиди през ларинкса). Диагностиката на пневмокандидозата е трудна. На рентгенографията се вижда понижаване на прозрачността на белодробната тъкан, която създава впечатление за множество огнища. В този случай е необходимо да се направи КТ на белия дроб. За пневмокандидозата е характерно множество малки огнища разположени по периферията на белодробните полета. Клиничните симптоми са неспецифични, понякога може да има суха кашлица.

Инвазията на дрождеви гъбички в централната нервна система протича в засягане на мозъчните обвивки, мозъчното вещество и съдовете на главния мозък, нерядко усложнения при лечение на пациенти с вентрикуло-перитонеален шънт. Клинически се проявява с менингит, енцефалит, абсцеси на главния мозък и микотична аневризма.

**Кандидозния ендокардит** възниква по-често при пациенти след клапно протезиране на сърцето или имащи по-рано увреждане (вегетации) на клапите от друга инфекциозна природа. Предразполагащите фактори за развитието на тази патология се явява катетеризация на централна вена, интравенозно прилагане на наркотични препарати (при наркомани). При кандидозния ендокардит най-често, в 40% от случаите се засяга аортната клапа, след това – митралната, рядко трикуспидалната, при наркомани почти винаги трикуспидалната клапа. Клиничната картина на кандидозния и бактериалния ендокардит е сходна. За кандидозния ендокардит е характерна голямата честота на емболиите. Емболията на коронарните артерии от гъбички довежда до развитието на исхемия и инфаркт на миокарда. При 60% от болните диагнозата ендокардит е установена само на аутопсия. Приблизително при 80% от пациентите с ендокардит се открива положителен растеж на кандиди при посевка на кръв.

Поражения на ставите от кандиди се наблюдава при хематогенна десиминация или при вътреставно поставяне на кортикостероиди. Тази инфекция се среща преди всичко при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с чужди вътреставни устройства. Най-често е засегната колянната става, признаци на общо възпаление често липсват, инфекциозния процес в повечето случаи се проявява с локални симптоми. Диагнозата се поставя чрез изолиране на гъбички (посевка) от вътреставната течност. Своевременното диагностициране, оперативно лечение (премахване на детрита, дрениране) и антимиотичната терапия може да предотврати развитие на деструкция на хрущялната тъкан.

Повечето случаи на кандидозен остеомиелит, с изключение на тези на гръдната кост възникващи при оперативно вмешателство (стернотомия), са в следствие на хематогенно разпространение на инфекцията. Често в инфекциозния процес се вълечат и прешлените. При тази патология възникват болки в гърба, фебрилитет и коренчев синдром. Прилага се дрениране на огнищата и се назначава флуконазол.

### **Перитонит и интраабдоминални абсцеси**

Появата на *Candida spp.* в перитонеалната кухина, получена чрез аспирация или по време на операция на пациенти с интраабдоминални абсцеси или перитонит свидетелстват за перфорация на червата или се появява вследствие на контаминация при инсуфициенция на анастомоза на храносмилателния тракт.

Кандидозния перитонит възниква често при пациенти с тумори на храносмилателния тракт, инсуфициенция на анастомоза, перфорация на черва, спешна релапаротомия, цироза на черен дроб, панкреатит, панкреатонекроза. При пациентите с кандидозен перитонит или абсцеси с кандидозна етиология, потвърдени чрез микробиологично изследване (изолиране на гъбички при микроскопия и/или изолиране от култури на *Candida spp.*), заедно с

хирургичното лечение трябва да се провежда и системна антимиотична терапия. Лечението с антибактериални препарати продължава поради полиетиологичния характер на абдоминалната инфекция. Клиничната проява на кандидозния и бактериалния перитонит е идентична.

Кандидозния перитонит може да възникне в хода на амбулаторно провеждана перитонеална диализа. В този случай инфекциозния процес е локален, проявяващ се в невисок фебрилитет и болки и дискомфорт в корема. При това перитонеалния диализат е мътен и съдържа над 100 неутрофила на 1мм<sup>3</sup>. Лечението включва премахване на перитонеалния катетър и назначаване на системни антимиотици. Болките в корема могат да възникнат и при добавяне на амфотерицин В в диализата, защото препаратът може да предизвика химичен перитонит. Концентрацията на флуконазол в перитонеалната течност е висока, и този препарат е препарат на избор за лечение на това усложнение.

Кандидите могат да причинят холангит, абсцес в панкреаса и черния дроб. Подобни усложнения възникват преди всичко при пациенти, имащи дренажи в коремната кухина, след операция по повод на тумори на храносмилателната система.

### **Ранева инфекция**

Диагностиката и лечението на ранева инфекция е проблематична. Изолирането на *Candida spp.* от дренаж или от рана не е доказателство за кандидозна ранева инфекция. *Candida spp.* може само да са колонизирани по съседство на раната, а де не е в резултат на инвазивен процес. Въпреки това ако раневата инфекция продължава или се усложнява на фона на антибиотично лечение, особено в случаите на повторно изолиране на *Candida spp.* от раната, е препоръчително да се прилагат системни антимиотични препарати.

Следва да се отбележи необходимостта да се назначат системни противогъбични препарати във всички случаи при изолиране на *Candida spp.* от следоперативна рана на гръдната кост, използвана за оперативен достъп при операции на сърцето, поради опасността да се развие остеомиелит.

### **Емпирична и превантивна терапия**

*Candida spp.* принадлежат към патогени, които често се изолират от нестерилни локуси при интраабдоминални инфекции. Антимиотичната системна терапия трябва да се провежда при пациенти, при които има висок риск от развитие на инвазивна кандидоза. Такива пациенти са тези при които има колонизация на кандидата в няколко локуса. Продължително време те се намират в реанимации където се провежда терапия с антибиотици, поставя им се централен венозен катетър, провежда се парентерално хранене. Ако няма колонизацията на кандиди по лигавиците, то пациентите попадат в група с нисък риск за развитие на инвазивна кандидоза и назначаването на системни антимиотици следва да се отложи.

### **Пациенти с изгаряне**

Честотата на хематогенна кандидоза при тази група пациенти е 2-14%. Колонизацията на дрождевите гъбички, честотата на хематогенната дисеминация, леталитета при кандидозната инфекция корелира с обширността и интензивността на изгарянето. Принципите на лечение на кандидоза при пациенти с изгаряне е идентично с тези използвани в хирургичната практика.

### **Диагностика**

Диагностиката на инвазивна кандидоза се основава на откриване на дрождеви клетки (гъбички от рода *Candida* които могат да се формират като псевдомицели или истински мицели) в биопроба или аспират, с изключение на лигавици или изолиране на култури в

проби, получени в асептични условия от стерилни в норма зони (кръв, съдържимо от абсцеси, перитонеална течност, аспират). Изолирането на гъбички от лигавици, от повърхности от рана свидетелстват за колонизация на гъбички.

### **Лечение на инвазивната кандидоза**

По отношение на кандидатите са ефективни всички системни антимикотици използвани в момента: амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, вориконазол, каспофунгин. Итраконазола за перорално приложение (в капсули или суспензии) не се прилагат в началната терапия при инвазивна кандидоза, понеже стабилна концентрация в кръвта се постига едва след 1-2 седмици след приема на препарата.

При инвазивна кандидоза избора на антимикотика и неговото дозиране се определя от вида към които принадлежи изолираната гъбичка, нейната чувствителност към противогъбичния препарат, клиничното състояние на пациента. Във всички случаи с кандидемия е необходимо да се премахне венозния катетър.

Показания за прилагане на флуконазол при инвазивна кандидоза са: стабилно състояние на пациента, липса на профилактична употреба на препарати от азоловия ред. Флуконазола се назначава по 400мг дневно, еднократно дневно интравенозно или в капсули перорално. При изолиране на *Candida glabrata* дневната доза се увеличава до 800мг дневно, с аналогичен прием. В две рандомизирани изследвания ефективността при лечението на кандидемията с флуконазол (400 мг/дневно) и амфотерицин В (0.5-0.6мг/кг/дневно) е била съпоставима. Като се има ниската токсична доза на флуконазола дозата може да се увеличи до 1600 мг. дневно. В проучванията които изследват дозозависимия клиничен ефект, достоверна разлика за ефективността при увеличаване на дозата не е открита. Значителни токсични прояви (гърчове, повишение на стойностите на някои биохимични показатели в кръвта) се наблюдава само при използване на флуконазола в дневна доза от 2000 мг.

Показания за назначение на амфотерицин В са нестабилното състояние на пациентите при изолиране на неиндефицирани видове дрождеви гъбички, инвазивна кандидоза причинена от *C. krusei*. Дневната доза на амфотерицин В е 0.7-0.8 мг/кг, при изолиране на *C. krusei* – 1мг/кг. След стабилизиране на състоянието и определяне на вида на причинителя амфотерицин В трябва да се смени с флуконазол.

При тежки състояние или при изолиране на гъбички резистентни към флуконазол, алтернатива на амфотерицин В може да се замени с липозомалната форма на амфотерицин В или новите антимикотици – вориконазол и каспофунгин. Каспофунгин се прилага само интравенозно, 70 мг в първия ден и след това в поддържаща доза по 50 мг ежедневно. Вориконазол се назначава в първия ден 6 мг/кг на всеки 12 часа, в следващите дни – 4 мг/кг на 12 часа; пероралния прием може да се приложи при тегло на пациента над 40 кг – 400 мг на всеки 12 часа в първия ден, след това по 200 мг на 12 часа, при тегло под 40 кг. дозата се намаля 2 пъти.

Показание за назначаване на липозоматичната форма на амфотерицин В е бъбречна недостатъчност (увеличение на креатинина в серума при възрастни над 221, при деца – 133 или клирънс на креатинина под 25 мл/мин.), неефективността на терапията с амфотерицин В след прилагане на обща доза 7мг/кг, съществено повишение на креатинина на фона на лечение с амфотерицин В, тежки токсични реакции при инфузии на амфотерицин В. Липозомалния амфотерицин В се прилага интравенозно по 3-4 мг/кг/дневно.

*C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* са резистентни към амфотерицин В. Препарат на избор при тези патогени е флуконазола (400мг/дн.), може да се приложи и каспофунгин или вориконазол (в по горе указаните дози).

Продължителността на прилагане на противогъбичните препарати при кандидемия и остра дисеминирана кандидоза трябва да продължи не по-малко от 2 седмици от момента на последното изолиране на гъбички от кръвта (или от огнището на поражение) при условие

пълна регресия на всички клинически симптоми на инфекцията. След завършване на лечението се препоръчва наблюдение на пациентите най-малко 6 седмици поради възможността да се образуват по-късно хематогенни разсейки (ендофталмит, остеомиелит, хронична дисеминирана кандидоза).

Терапията на кандидозния ендокардит е комплексна, заедно с назначените антимикотици трябва да се приложи и хирургично лечение: премахване на заразните клапи на сърцето. Като стартова терапия се препоръчва прилагането на амфотерицин В в максимално допустими дози – 1.0-1.5 мг/кг. Продължителността на прилагането антимикотици след оперативното лечение трябва да се продължи не по-малко от 6 седмици. За кандидозния ендокардит е характерна високата честота на рецидиви, затова периода за наблюдение на болните трябва да не е по-малко от година. При невъзможност за оперативно лечение се коментира пожизнена терапия с флуконазол (200-400 мг/дневно).

Лечението на кандидозния менингит се провежда с вориконазол (доза както при кандидемията) или амфотерицин В (1 мг/кг.) или липозомален амфотерицин В (5мг/кг.) или флуконазол (400-800 мг.). Поради възможността за възникване на рецидиви лечението трябва да се продължи не по-малко от 4 седмици. Спирането на антимикотичната терапия следва да се направи при стерилизация на гръбначно-мозъчната течност, регресия на всички клинически прояви на инфекцията, отсъствие на поражение на главния мозък (контролен ЯМР). Следва да се отбележи, че стерилизацията на ликвора се наблюдава преди ерадикацията на инфекциозните поражения в паренхимата на главния мозък. Терапията на кандидозния менингит се комбинира с неврохирургично лечение, включващо премахване на чуждите материали (катетри, шънтове) и назначаване на антимикотици.

### **Профилактика**

В работите на много изследователи се показва преимуществата на профилактичното прилагане на флуконазола при пациенти от хирургичен профил, които влизат в групата на високорисковите пациенти за възникване на инвазивна кандидоза.

В изследванията на Eggimann P. и съавт. се показва, че профилактичното прилагане на флуконазола в доза 400 мг. дневно при пациенти с повторни абдоминални операции в сравнение с контролна група достоверно намалява честотата на кандидозния перитонит (4% срещу 35%), колонизация на кандидатите по лигавици ( 15% срещу 62%). Аналогични резултати са получени от Pelz R. и съавт. при назначаване на флуконазол при пациенти след тежки операции и пребиваващи в интензивните отделения над 3 дни.

Така прилагането на флуконазола (400 мг./дневно) е оправдано при пациенти с висок риск да развият инвазивна кандидоза: пациенти с повторни перфорации на стомашно-чревния тракт. Неоправданото прилагане на антимикотици профилактично при пациенти с нисък риск да развият инвазивна кандидоза, не е само безполезно , но е и вредно поради съпровождащите странични явления и индуцирането на резистентни щамове на *Candida spp.* към противогъбичните препарати.