

Candida spp. infekcija sergant lėtinėmis kvėpavimo ligomis

Rūta Nutautienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

IVADAS

Candida genties grybeliai yra natūralios žmogaus odos ir gleivinės mikrofloros dalis. Infekcinę ligą žmogui gali sukelti daugiau nei 20 *Candida* genties grybelio rūšių, bet dažniausias sukėlėjas yra *Candida albicans*. Net dviem trečdaliams sveikų asmenų burnos ertmėje galima rasti *Candida spp.* grybelių [1]. Susiklosčius tam tikroms sąlygoms, jie gali sukelti ligą, vadinamą kandidoze. Kandidozės klinikiniai požymiai labai įvairūs – priklauso nuo pažeidimo srities ir pobūdžio, *Candida* grybelio rūšies ypatumų, kitų asmens ligų bei jų gydymo, o labiausiai – nuo organizmo imuninės sistemos būklės. Dažniausias yra vietinis gleivinių pažeidimas (nosiaryklės, gerklės, burnos), kuris kyla dėl pasikeitusios normalios gleivinių floros. Paprastai liga būna lengvos eigos ir nesunkiai pagydoma vaistais nuo grybelių.

Imuninės sistemos būklė – svarbiausias veiksnys, nuo kurio priklauso *Candida spp.* infekcijos klinikiniai požymiai. Asmenims, kuriems yra T ląstelių nepakankamumas, kaip antai sergant įgytu imuninio nepakankamumo sindromu, sukeltu žmogaus imunodeficitu viruso, *Candida spp.* sukeltos vietinės infekcijos būna ne tik sunkesnės eigos, bet ir gresia sisteminės infekcijos pavojus. Krauju infekcija gali išplisti (pielonefritas, endokarditas, meningitas) ir esant anatominių anomalijų ar svetimkūnių (pvz., centrinės nervų sistemos šuntai). Krauju plintanti sisteminė *Candida spp.* infekcija gresia asmenims, kurių kraujyje mažai neutrofilų; sergantiems sunkiomis vidaus organų ligomis; gydomiems intensyviosios terapijos skyriuose.

PRIEŽASTIS

Aplinkoje egzistuoja daugiau kaip 200 rūšių mielių grybelio. Vieni iš jų, pvz., *Saccharomyces cerevisiae*, yra naudojami alkoholiniams gėrimams fermentuoti ir kulinarijoje įvairioms tešloms kildinti. Infekcinę ligą žmogui gali sukelti tik *Candida* genties mieliagrybiai. *Candida albicans* rūšis yra pats dažniausias tokių infekcijų sukėlėjas

(50–60 proc.), *Candida glabrata* (15–20 proc.), *Candida parapsilosis* (10–20 proc.), *Candida tropicalis* (6–12 proc.), rečiau – *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida guilliermondi*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis* [2].

Kadangi pastaruoju metu didėja atsparumas vaistams nuo grybelių, būtina tiksliai nustatyti mieliagrybių rūšį arba bent jau atskirti *Candida albicans* nuo kitų rūšių. *Candida albicans* sukeltoms infekcijoms gydyti vartojamas flukonazolis. Jam *Candida albicans* atsparumas yra nedidelis. Esant kitoms rūšims, kaip antai *Candida krusei*, kuris yra genetiškai atsparus flukonazolui, šis vaistas nerekomenduojamas [3].

ĮGIMTO IR ĮGYTO IMUNITETO VEIKSNIAI, APSAUGANTYS NUO CANDIDA SPP. INFEKCIJOS BURNOJE

Nepažeistas burnos gleivinės epitelis – apsauga nuo infekcijos. Seilėse yra mucino ir proteoglikanų, kurie gali prisijungti ir pagelbėti nuryti tam tikrus grybelius ir bakterijas. Įvairioms ligoms sutrikdžius seilių susidarymą ar išsiskyrimą (seilių liaukų uždegimai, chemoterapija, spindulinis kaklo srities gydymas, Sjogreno sindromas), mieliagrybių burnos ertmėje gali padaugėti. Seilėse esantys lizosimas, laktoferinas, histinas, defensinas ir sekretinis IgA taip pat slopina grybelių adheziją, kolonizaciją. Infekcijoms įtakos turi ir seilių pH. Rūgštys gali sukelti grybelių virulentiškumo veiksnio aspartil proteinazės aktyvesnę raišką. Įgyto imuniteto apsauga – tai pirmiausiai makrofagai, Langerhanso ląstelės, kurios gali fagocituoti mieliagrybius, pateikti juos T ląstelėms. Pati svarbiausia šioje imuniteto grandyje yra efektorinė T ląstelė. Burnos gleivinėje ir odoje gausu T limfocitų citotoksinių/supresorių, T limfocitų pagalbininkų bei atminties ląstelių [4].

CANDIDA SPP. GRYBELIŲ VIRULENTIŠKUMO VEIKSNIAI

Nors burnos ir ryklės kandidozė paprastai pasireiškia esant sutrikusiai imuninei

sistemai, labai svarbūs ir grybelio virulentiškumo veiksniai, būtini bakterijų kolonizacijai. *Candida spp.* grybeliai padedami adhezinių (mp65) prisijungia prie epitelio ląstelių, o sacharozė, maltozė, gliukozė ir kiti angliavandeniai adheziją sustiprina. Geba prisijungti prie epitelinių ląstelių yra *Candida spp.* grybelių virulentiškumo veiksnys. Toliau vyksta grybelių replikacija ir invazija į audinius, fosfolipazių, proteazių (iš jų ir aspartil proteazės SAP 1, 2, 3) sekrecija [5].

CANDIDA SPP. INFEKCIJOS BURNOJE IR RYKLĖJE RIZIKOS VEIKSNIAI

Candida spp. infekcijos burnoje ir ryklėje rizikos veiksniai yra šie:

- *Candida* grybelio rūšies virulentiškumas;
- Vietiniai ir sisteminiai organizmo apsaugos pažeidimai:
 - vietiniai veiksniai (dantų protezai, seilių liaukos sekrecijos ir sudėties pokyčiai, inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, burnos vėžys);
 - sisteminiai veiksniai (amžius, rūkymas, cukrinis diabetas, Kušingo sindromas, imunosupresija, piktybiniai navikai, nepakankama mityba, gydymas antibiotikais).

CANDIDA SUKELTAS BURNOS IR RYKLĖS UŽDEGIMAS SERGANT ASTMA IR LĖTINE OBSTRUKCINE PLAUCIŲ LIGA

Astmai bei lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti vartojami inhaliuojamieji gliukokortikoidai mažina kvėpavimo takų uždegimą, dėl to sumažėja arba visiškai išnyksta uždegimo sukelta kvėpavimo takų obstrukcija, pagerėja ligos eiga ir baigtis. Vietinio poveikio gliukokortikoidai nesukelia sisteminių šalutinių reakcijų, bet vietinių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko ne taip retai. Nepageidaujamas reakcijas sukelia ant burnos ir viršutinių kvėpavimo takų gleivinės susikaupusios įkvėptos vaisto dalelės bei jų vietinis imunosupresinis poveikis. 1994–2003 metais atliktų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, *Candida*

spp. infekcijų gydant inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais nustatyta beveik 4 kartus daugiau nei placebo grupėse, nepriklausomai nuo vaisto dozės, įkvėpimo įrenginio ar metodo [6].

Dažniausiai burnos ir ryklės kandidozę sukelia *Candida albicans*, nors galėtų būti *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*. Pastebėta, kad esant ženkliai imuninės sistemos patologijai ne *Candida albicans*, o kitos rūšys yra klininių požymių ir ligos sukėlėjai.

Candida spp. sukeltos ūminės burnos ir ryklės ligos būna dviejų formų:

- Pseudomembraninė – dažniausia, atrodo kaip dauginės baltos plokštelės skruostų, gomurio, liežuvio, ryklės gleivinėje;
- Atrofinė – dar vadinama dantų protezų stomatitu, dažnesnė vyresniems pacientams, dažniausiai būna po dantų protezais ir atrodo kaip eritema.

Lėtinė kandidozė gali būti keleriopa: lėtinė hiperplazinė kandidozė (kandidozinė leukoplakija), lėtinė atrofinė eritematozinė kandidozė, anguliarinis cheilitas (stomatitas).

Sergantys *Candida spp.* sukeltu burnos ir ryklės uždegimu paprastai neturi jokių nusiskundimų, bet gali būti juntamas perštėjimas ar skausmas valgant, ryjant, sutrikti skonio pojūtis. Imuninės sistemos ligomis sergantiems asmenims būdingas kandidozinis stemplės uždegimas. Taigi pakitus šių ligonių balsui, reikia pagalvoti ir apie *Candida* sukeltą gerklų pažeidimą. *Candida spp.* infekcija gali sukelti ir cheilitą, skausmingus lūpų kampučių įtrūkumus.

Candida spp. sukeltas burnos ir ryklės uždegimas diagnozuojamas lengvai: įtarti galima pamačius, o lengvai patvirtinti mikroskopuojant. Tiriamoji medžiaga paveikiama 5–20 proc. KOH tirpalu, mikroskopuojant matomas *Candida* grybų micelės ir hifai. Nors kultūrą nuo pažeistų sričių paimti ir ištirti visiškai lengva, tai daroma retai, nebent liga atspari gydymui ar kartojasi. Paprastai tokią ligą sukelia retesnė ar azolui atspari rūšis.

Candida sukelia ne tik burnos bei ryklės, bet kartu ir stemplės uždegimą. Svarbiausias jo simptomas – skausmingas rijimas ir skausmas nurijus (dažniausiai už krūtinkaulio). Stemplės uždegimas dažniausiai pasitaiko asmenims, sergantiems AIDS, kai CD4⁺ limfocitų skaičius nesiekia 200 ląstelių/mcl, arba sergant piktybinėmis kraujo ligomis, idiopatine CD4⁺ limfopenija. Pagrindinis sukėlėjas – *Candida albicans*, nors gali būti ir kitos rūšys. Diagnozė paprastai nustatoma endoskopijos metu, kai matyti baltos spalvos į plokšteles panašūs gleivinės

pažeidimai. Biopsinėje medžiagoje yra mielių grybelių hifų, pažeidžiančių gleivinės ląsteles, teigiama *Candida spp.* grybelio kultūra. Kai kada (ypač sergant AIDS) diagnozė nustatoma tik remiantis klinikiniais požymiais bei gydymo vaistais nuo grybelių rezultatu – skausmingas rijimas sumažėja jau po keleto dienų. Jei simptomai po 3–4 dienų nepagerėja, reikia atlikti endoskopiją ar biopsiją, nes simptomų priežastis, tikėtina, yra ne *Candida spp.* sukeltas stemplės uždegimas, o kita liga, kaip antai: *Herpes* viruso infekcija (CMV, HS), medikamentinis stemplės pažeidimas, uždegimo ligos, pvz., eozinofilinis stemplės uždegimas, ir pan.

GYDYMAS

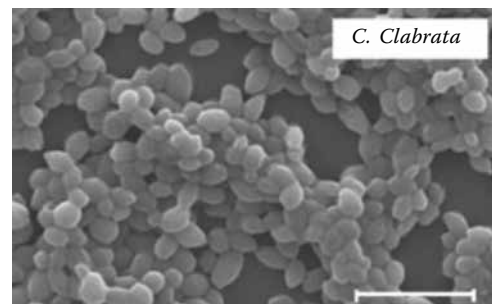
Burnos kandidozę predisponuojančių veiksnių nustatymas, šalinimas ir gydymas vietinio poveikio vaistais nuo grybelio – pagrindinė sėkmingo gydymo sąlyga. Inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais gydomi pacientai turėtų kruopščiai išsiskalauti burną po kiekvienos vaisto dozės įkvėpimo. Burnos higiena nepaprastai svarbi gydant šią ligą. Minkštu dantų šepetėliu turi būti valomi dantys, dantenos, liežuvis ir skuostų gleivinė. Dantų protezai taip pat valomi ir dezinfekuojami (chlorheksidinu) kasdien, mažiau naudojami. Valant ir skalaujant burną vaistais nuo grybelio, dantų protezai turi būti išimti. Nekomplikuota kandidozė gydoma nistatinu, amfotericinu. Prireikus sisteminio gydymo, vietinių vaistų vartojimas turi būti tęsiamas. Mikonazolis, imidazolis gali būti skiriami, bet dėl šalutinių reakcijų (viduriavimo ir vėmimo) jais gydoma nedažnai. Nistatinas – plačiausiai vartojamas vaistas. Jo yra įvairių geriamųjų formų, vartojamų 4 kartus per dieną 2 savaites. Klotrimazolis gali būti vartojamas, jei nistatinas pacientui neskanus. Sisteminis gydymas skiriamas, kai vietinis netoleruojamas, yra neefektyvus ar gresia sisteminė kandidozė. Profilaktika vaistais nuo grybelio skiriama pacientams, kurie serga onkologinėmis ligomis, turi sumažėjusi CD4⁺ ląstelių kiekį periferiniame kraujyje.

Rekomenduojama atkreipti dėmesį į mitybą, ją papildyti įvairiais probiotikais (*Lactobacillus acidophilus* ar *bifidobacterium*), valgyti daugiau česnako (fungicidai), riešutų (riebalų rūgščių), vitaminų A, E, B, seleno, taip pat raudonėlio, cinamono, šalavijo, gvazdikėlių.

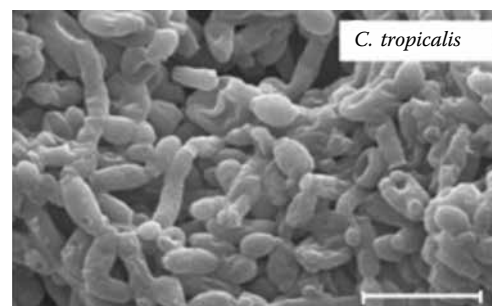
Simptominis gydymas skiriamas burnos perštėjimui ir skausmui palengvinti. *Miramile* purškalas – tai sudėtinis išoriškai vartojamas prepa-



1 pav. *Candida albicans* grybelis skrepliuose



C. Glabrata



C. tropicalis

2 pav. *Candida spp.* vaizdas pro elektroninį mikroskopą padidinus 5000 kartų (Williams WD et al, Periodontology, 2000 [5])

ratas, kurio sudėtyje yra miros tinktūros, ramunių skystojo ekstrakto, eukaliptų ir šalavijų tinktūrų. Veikia dezinfekuojamai sergant įprastomis burnos ir gerklės ertmės infekcijomis arba vartojant vaistų jų profilaktikai, slopina infekcijos sukeltą gleivinių pabrinkimą, dezodoruoja burnos ertmę. Vartojamas, kai yra burnos ir gerklės gleivinių uždegimas (tonzilitas, faringitas, laringitas, stomatitas, gingivitas), taip pat burnos ir gerklės infekcijų profilaktikai, burnos higienai.

LITERATŪRA

1. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7 Suppl 2:1.
2. Kleinegger CL, Lockhart SR, Vargas K, Soll DR. Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2246–2254.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 6) redakcijoje.