

Vis didėjanti problema – invazinės grybelinės infekcijos

A growing problem – invasive fungal infections

Birute Zablockiene¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius University, Center of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. birute.zablockiene@santa.lt



Doc. Birutė Zablockienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centras

Santrauka

Egzistuoja milijonai grybelių rūšių, tačiau tik keletas šimtų, priklausančių mieliagrybių, pelėsinų, dermatofitų ar dimorfinių grybelių rūšims, žmogui gali sukelti ligą. Pačios grėsmingiausios žmonių sveikatai yra invazinės grybelinės infekcijos. Medicinos pažanga, taikomi nauji gydymo metodai, įvairios imunosupresinės būklės yra susijusios su didesne šių infekcijų rizika. Invazinės grybelinės infekcijos yra aktuali problema visame pasaulyje – jas sunku išgydyti, didėja atsparumas vaistams, o mirštamumas išlieka didelis.

Straipsnyje apžvelgiamos invazinių grybelinių infekcijų aktualijos.

Raktažodžiai: invazinė grybelinė infekcija, kandidemija, invazinė aspergiliozė, pneumocistozė, kriptokokozė.

Summary

There are millions of species of fungi, but only a few hundred belonging to the species of yeasts, molds, dermatophytes or dimorphic fungi can cause disease in humans. The most threatening to human health are invasive fungal infections. Medical advances, new treatment methods, and various immunosuppressive conditions are associated with an increased risk of these infections. Invasive fungal infections are a current issue worldwide, generally difficult to treat, drug resistance is increasing, and mortality remains high.

The article reviews the actualities of invasive fungal infections.

Keywords: invasive fungal infection, candidemia, invasive aspergillosis, pneumocystosis, cryptococcosis.

Įvadas

Grybelių yra visur – aplinkoje, pavyzdžiui, dirvožemyje ir ant augalų, ant patalpų paviršių ir ore, ant žmonių odos ar gleivinių. Egzistuoja milijonai grybelių rūšių, tačiau tik keletas šimtų, priklausančių mieliagrybių, pelėsinų, dermatofitų ar dimorfinių grybelių rūšims, žmogui gali sukelti ligą.

Žmonių grybelinių infekcijų spektras yra labai platus. Dažniausios yra paviršinės odos, plaukų, nagų, ausų, akių infekcijos ar gleivinių mikozės, tokios kaip burnos ar makš-

ties kandidozė. Grybeliai gali būti susiję su bronchų astma ir alerginėmis ligomis, pavyzdžiui, sukelti alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę, alerginį alveolitą, alerginį grybelinį rinosinusitą ir kt. Egzistuoja lėtinės grybelinės infekcijos, tokios kaip lėtinė plaučių aspergiliozė, aspergilų sukeltas bronchitas, kokcidioidomikozė, blastomikozė, micetoma, sporotrichozė ar histoplazmozė. Pastaruoju metu vis dažnesnės ir aktualesnės tampa ūminės invazinės grybelinės infekcijos – kriptokokinis meningitas, invazinės kandidozė ir aspergiliozė, mukormikozė, pneumocistinė pneumonija, diseminuota histoplazmozė, talaromikozė. Šios infekcijos yra gyvybei pavojingos, jų vis daugėja gerėjant medicinos priežiūrai, tobulėjant transplantaciniam, imunosupresiniam gydymui, vis dažniau skiriant biologinę ar imuninę terapiją.

Šiame straipsnyje apžvelgiamos invazinių grybelinių infekcijų aktualijos.

Literatūros apžvalga

Žmonių atsparumas grybelinėms infekcijoms yra susijęs su imunine sistema ir endotermija (šiltakraujškumu). Daugeliui grybelių palankiausia temperatūra yra tarp $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, mažiau nei trečdalis rūšių išgyvena didesnėje nei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Dauguma paukščių ir žinduolių palaiko savo kūno temperatūrą šiek tiek aukščiau už daugumos grybelių toleruojamą maksimumą. Pasaulinis atšilimas, be kitų problemų, gali skatinti vis daugiau grybelių rūšių prisitaikyti prie šiltų sąlygų, kai kurioms nepatogeniškomis laikomoms grybelių rūšims tampant patogeniškomis. Todėl mikroorganizmų prisitaikymas išgyventi esant didesnei temperatūrai dėl klimato kaitos ar imunosupresija yra susiję su didesniu sergamumu grybelinėmis infekcijomis [1].

Vienas mieliagrybių, kuris tapo termotolerantiškas, yra *Candida auris*. Šiam sukėlėjui būdingas atsparumas daugeliui vaistų, virulentiškumas, panašus į *C. albicans*, jis formuoja bioplėveles, yra atsparus išdžiūvimui, dezinfekuojamosioms priemonėms ir, skirtingai nuo kitų *Candida* rūšių, gali kolonizuoti medicinos įstaigų aplinką ir žmonių odą, todėl yra sunku kontroliuoti šio sukėlėjo plitimą. *C. auris* nustatomų infekcijų dažnis didėja (1 pav.) [2].

Pačios grėsmingiausios žmonių sveikatai yra invazinės grybelinės infekcijos. Invazinė arba sisteminė grybelinė liga (IGL) diagnozuojama, kai histologiniais tyrimais nustatomas grybelių sukeltas audinių pažeidimas ir / ar kai grybelis išauginamas pasėliuose iš sterilių mėginių, tokių kaip kraujas, audiniai ar smegenų skystis. IGL yra aktuali

problema visame pasaulyje. Šias ligas labai sunku išgydyti, o mirštamumas išlieka labai didelis [3]. Pasaulyje nuo grybelinių infekcijų per metus miršta daugiau nei 1,5 mln. žmonių [4]. Tikrasis IGL paplitimas nėra įvertintas dėl patikimų, jautrių ir universalių diagnostikos metodų bei visuotinio stebėjimo sistemų trūkumo. Dažniausios IGL yra kandidemija, invazinė aspergiliozė, pneumocistozė ir kriptokokozė [3]. Pasaulyje invazinės kandidozės kasmetis paplitimas siekia 700 000, apie 500 000 – *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos, 250 000 – invazinės aspergiliozės, apie 220 000 – kriptokokinio meningito, komplikuojančio ŽIV / AIDS, atvejų [5].

Medicinos pažanga, taikomi nauji gydymo metodai, įvairios imunosupresinės būklės yra susijusios su didesne IGL rizika. Jau anksčiau žinomos, įprastinės rizikos grupės yra:

- pacientai, sergantys ūmine leukemija;
- alogeinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos recipientai;
- pacientai, kuriems nustatyta neutropenija;
- pacientai, sergantys transplantato prieš šeiminingą ligą;
- asmenys po plaučių transplantacijos.

Pastaruosiu metu naujai atsirandančios ir dažnėjančios rizikos grupės yra:

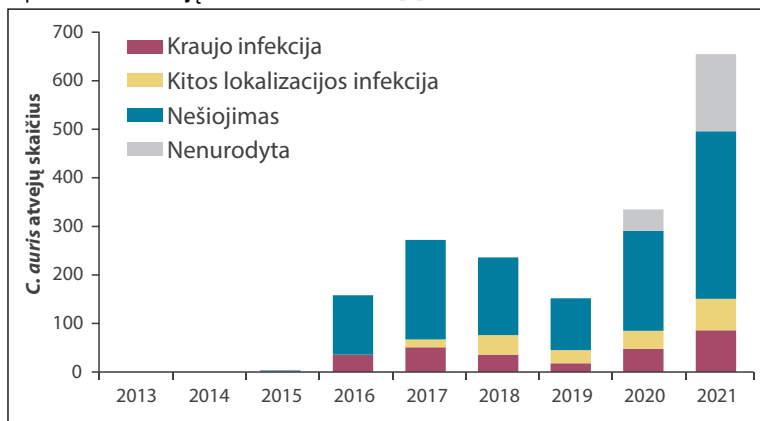
- asmenys, vartojantys imunomoduliuojamuosius vaistus (pavyzdžiui, TNF- α blokatorius);
- pacientai, sergantys lėtinėmis plaučių ligomis;
- pacientai, sergantys lėtinėmis limfoproliferacinėmis ligomis (lėtine limfoleukemija, daugine mieloma);
- pacientai, gydomi reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje;
- pacientai, sergantys gripu (angl. *influenza associated pulmonary aspergillosis* – IAPA);
- pacientai, sergantys COVID-19 (angl. *COVID associated pulmonary aspergillosis* – CAPA).

Svarbiausi IGL rizikos veiksniai ir dažniausi sukėlėjai yra išvardyti 1 lentelėje [3].

Įvairios medicininės intervencijos yra susijusios su IGL. Dauguma ligoninėse įgytų IGL yra susiję su centrinės venos kateterizavimu ir intravaskulinių ar intrakranijinių prietaisų naudojimu bei plataus spektro antibiotikų terapija. Kandidemija yra 1 iš 4 dažniausiai pasitaikančių su sveikatos priežiūra susijusių kraujo infekcijų. Apie 80 proc. atvejų ji išsivysto ne imunosupresinės būklės ligoniams, dėl jatrogeninių ir / ar hospitalinių infekcijų [6]. *Candida* grybeliai dažnai suformuoja bioplėveles centrinės venos ir šlapimo pūslės kateteriuose, ant širdies vožtuvų, sąnarių protezų [7].

Gydymo sukelta imunosupresija gali lemti IGL. Daugiausia IGL nustatoma pacientams, sgydomiems imunosupresiniais vaistais dėl kraujo neoplazijos. Chemoterapijos sukelta užsitęsusi sunki neutropenija (ilgiau nei 10 dienų, neutrofilų kiekis <500/ μ l) yra pagrindinis rizikos veiksnys *A. fumigatus* (>80 proc. atvejų) ir kitų rūšių *Aspergillus* grybeliams [8]. Hematoonkologinių ligonių invazinei aspergiliozei būdingas didelis mirštamumas (60–70 proc.). Po organų transplantacijos IGL gresia dėl organų pažeidimo, neutropenijos, immuno-

1 pav. *C. auris* atvejų skaičiaus dinamika [2]



supresinių vaistų vartojimo ir chirurginių veiksnių (sudėtinga, ilgesnės trukmės operacija, kraujavimas). Šiems pacientams IGL dažniausiai sukelia *Candida spp.*, *A. fumigatus* ir *C. neoformans*. Pacientams po plaučių transplantacijos dažniau pasireiškia *Aspergillus spp.* IGL, o inksto transplantato recipientai turi mažiausią bendrąją IGL riziką. Virškinimo trakto gleivinės uždegimas (mukozitas) ir venų kateteriai pacientams sukelia riziką žarnyno ir odos mikrobiotai, įskaitant *Candida spp.*, translokacijai ir kraujo infekcijoms. Biologinė terapija (pavyzdžiui, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) blokatoriai) tiesiogiai arba netiesiogiai veikia imuninį atsaką prieš grybelinius sukėlėjus ir padidina IGL riziką. Su TNF- α blokatorių vartojimu yra susijusios *Aspergillus*, *Candida* ir *Cryptococcus* infekcijos.

Kai kurios ligos sukelia imunosupresiją, susijusią su IGL. ŽIV infekcijos sukelti ląstelinio imuniteto defektai yra rizikos veiksnys *Pneumocystis* pneumonijai išsivystyti. Mažas CD4+ kiekis taip pat yra *C. neoformans* rizikos veiksnys. Negydomas kriptokokinis meningoencefalitas yra grėsminga būklė – galimi ilgalaikiai neurologiniai padariniai. Histoplazmozė (sukėlėjas *Histoplasma capsulatum*) ir talaromikozė (sukėlėjas *Talaromyces marneffeiycosis*) – dimorfinių grybelių sukeltos oportunistinės infekcijos ŽIV / AIDS sergantiems pacientams [5]. Blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas ir ketoacidozė – pagrindiniai mukormikozę predisponuojantys veiksniai. Mukormikozė yra trečia iš dažniausių IGL. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plaučių struktūros pokyčiai bei ilgalaikis gydymas gliukokortikosteroidais yra susiję su invazine plaučių aspergilioze [5].

Galimos grybelių ir bakterijų ar virusų koinfekcijos. Grybelinės plaučių infekcijos sergant tuberkulioze pasitaiko dėl imunosupresijos esant ŽIV, lėtinėms ligoms, prastai mitybai. Dažniausi sukėlėjai – *A. fumigatus*, *Aspergillus niger*, *H. capsulatum*, *C. neoformans*, *C. albicans*. CAPA (angl. *Covid associated pulmonary aspergillosis*) yra susijusi su gydymu reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose, dauguma šių ligonių yra imunosupresuoti dėl gretutinių ligų. Rečiau kandidozė diagnozuojama COVID-19 sergantiems ligoniams. IAPA – kita koinfekcija, dažniau nustatoma tarp reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose gydytų gripu sergančių ligonių.

Aplinkos veiksniai yra svarbūs invazinių pelėsių grybelių epidemiologijoje. Pacientai gali tiesiogiai užsikrėsti

1 lentelė. IGL rizikos veiksniai [3]

Rizikos veiksnys	Specifinės būklės	Dažniausi sukėlėjai
Medicininė intervencija	Kateteriai, intravaskuliniai ar intrakranijiniai prietaisai	<i>C. albicans</i> / <i>Candida spp.</i>
	Plataus spektro antibiotikų terapija	<i>C. albicans</i> / <i>Candida spp.</i>
	Neurochirurginės procedūros	<i>Candida spp.</i> , saprofitiniai grybeliai
Su gydymu susijusi imunosupresija	Užsitęsusi sunki neutropenija	<i>Aspergillus fumigatus</i> / <i>Aspergillus spp.</i>
	Solidinių organų transplantacija	<i>C. albicans</i> / <i>Candida spp.</i> / <i>A. fumigatus</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>
	Hematopoetinių kamienių ląstelių transplantacija	<i>A. fumigatus</i> / <i>C. albicans</i> / <i>Candida spp.</i> / <i>Pneumocystis jirovecii</i> / <i>Mucormycetes</i>
	Biologinė terapija	<i>Candida spp.</i> / <i>Aspergillus spp.</i> / <i>Cryptococcus spp.</i> / <i>P. jirovecii</i> / dimorfiniai grybeliai / <i>Mucormycetes</i>
Ligos sukelta imunosupresija	ŽIV infekcija	<i>P. jirovecii</i> / <i>C. neoformans</i> / <i>Histoplasma capsulatum</i> / <i>Talaromyces marneffeii</i>
	Blogai kontroliuojamas CD	<i>Rhizopus oryzae</i> / <i>Mucormycetes</i>
	LOPL	<i>A. fumigatus</i>
Koinfekcijos	Tuberkuliozė	<i>A. fumigatus</i> / <i>A. niger</i> ; <i>H. capsulatum</i> / <i>C. neoformans</i> / <i>C. albicans</i>
	CMV	<i>P. jirovecii</i> / <i>Aspergillus spp.</i>
	SARS-CoV-2 infekcija	<i>A. fumigatus</i>
Aplinkos įtaka	Trauma	<i>R. oryzae</i> / <i>Mucormycetes</i>

ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas, CD – cukrinis diabetas, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, CMV – citomegalovirusas.

pažeidus audinius, po odos traumos, nudegimų, operacijos. Ligoniams pažeidžiama oda ir išsivysto angioinvazija su kraujagyslių tromboze bei audinių nekroze. Pasauliniu mastu mukormikozė yra dažniausia mirtina komplikacija po traumos dėl greito sporų pasklidimo, gilaus kaulų, sausgyslių ar raumenų pažeidimo.

Dažniausiai iš IGL – invazinei kandidozei – išsivystyti didesnę riziką turi: ligoniai, ilgai gydyti reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose; asmenys, turintys centrinės venos kateterį; imunosupresinės būklės asmenys (po chemoterapijos, ilgalaikio gliukokortikosteroidų vartojimo, po organų transplantacijos, esant leukopenijai); asmenys po neseniai atliktos operacijos, ypač pilvo; pacientai, ilgą laiką gydyti antibiotikais ligoninėje, gavę parenterinę mitybą; asmenys, sergantys inkstų nepakankamumu ar atliekant hemodializę, asmenys, sergantys cukriniu diabetu.

Koehler ir bendraautorių atliktoje populiacijos tyrimų metaanalizėje analizuoti 43 799 kandidemijos atvejai, diagnozuoti 2000–2019 metais [6]. Kandidemijos paplitimas, rūšių pasiskirstymas ir baigtys labai skyrėsi įvairiose klinikinėse grupėse, Europos regionuose ir bėgant laikui. Pastarąjį dešimtmetį stebėtas didėjantis kandidemijos dažnis, mažiau nustatyta *C. albicans*, o daugiau kitų *Candida* rūšių. Didžiausias sergamumas stebėtas reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuose gydytiems pacientams – 5,5 atvejo iš 1 000. Toda ir bendraautorių 2019 metų straipsnyje taip pat nurodoma, kad daugiau nei 50 proc. kandidemijos atvejų sukelia ne *C. albicans*, o kitos *Candida* grybelių rūšys [9]. Apie 7 proc. visų *Candida* grybelių, išaugintų kraujo pasėliuose, yra atsparūs flukonazolui. Daugėja rūšių su dauginiu atsparumu, tokių kaip *C. glabrata*, *C. guilliermondii* komplekso, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. kefyr*, *C. auris* [10].

Lockhart su bendraautoriais (2017 metais) ir Chowdary su bendraautoriais (2016 metais) pateikia *C. auris* atsparumo duomenis: 93 proc. atspari flukonazolui, 54 proc. atspari vorikonazolui, 35 proc. atspari amfotericinui B, 7 proc. atspari echinokandinams, 41 proc. multirezistentiška, 4 proc. panrezistentiška [11, 12].

Dauguma invazinės aspergiliozės atvejų nustatoma esant neutropenijai ar kitai sunkiai imunosupresinei būklei (dažniausiai hematologiniams ligoniams). Didesnė rizika susirgti invazine aspergilioze yra ligoniams, gydomiems kardiorakaliniame reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuje (po plaučių transplantacijos, ECMO), rizika kiek mažesnė gydomiems bendrajame reanimacijos ir intensyviosios pagalbos skyriuje. Pasaulyje, ypač Europoje, nuo 1990 metais didėja azoliams atsparaus *A. fumigatus* plitimas [13, 14]. Spėjama, kad tai susiję su CYP51A mutacijomis, gausiu fungicidų naudojimu žemės ūkyje, subterapinių vaistų dozių paskyrimu ar neadekvačiu antigrybelinių vaistų skyrimu.

Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad IGL yra aktuali problema visame pasaulyje. Šias ligas sunku išgydyti, o mirštamumas išlieka didelis. Grybelinių sukėlėjų paplitimas ir atsparumas vaistams skiriasi įvairiose šalyse, o atsparumas vaistams nuo grybelių didėja. Daugėjant rizikos grupėms priklausančių ir nusilpusio imuniteto asmenų, daugėja ir IGL. Tikrasis IGL paplitimas nėra tiksliai žinomas dėl patikimų, jautrių ir universalių diagnostinių metodų, visuotinio stebėjimo sistemos trūkumo.

Straipsnis recenzuotas
Gauta 2023 08 12
Priimta 2023 09 12

Literatūros sąrašas redakcijoje