

KANDYDOZA – problem cywilizacyjny?

Pierwsze opisy zmian odpowiadających pleśniawkom jamy ustnej pochodzą z czasów Hipokratesa, ale dopiero na początku XIX w. poznano czynnik je wywołujący – grzyb nazwany początkowo *Oidium albicans*, a następnie w roku 1923 *Candida albicans*. Postępy w medycynie – dostępność antybiotykoterapii, rozwój transplantologii, zaawansowanych technik intensywnej terapii – oraz wzrost częstości zakażeń wirusem HIV przyczyniły się do znacznego wzrostu infekcji grzybiczych [1].





dr n. med. Daniela Kurczabińska-Luboń

lekarz specjalista mikrodżywiania, prezes Polskiej Akademii Dietetyki i Mikrodżywiania, adiunkt na Wydziale Opieki Zdrowotnej Wyższej Szkoły Nauk Stosowanych w Rudzie Śląskiej, założyciel Ośrodka Medycyny Zdrowia PREVENEO w Katowicach, członek L'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition w Paryżu, członek L'Association des Medecins Francais MediPrevent

Rodzinę *Candida* tworzy ponad 200 gatunków grzybów. Gatunki, zarówno *C. albicans*, jak i tzw. nonalbicans *Candida*, są rozpowszechnione w środowisku naturalnym i część z nich stanowi element fizjologicznej, komensalnej flory człowieka. Tylko 14 z nich uznanych jest za patogenne. Kolonizują przede wszystkim błony śluzowe przewodu pokarmowego, pochwę i skórę, ich obecność stwierdza się u 40–80% zdrowych osób.

W sytuacjach dysbiozy – kiedy dochodzi do zaburzeń ilościowych i jakościowych mikroflory jelitowej bądź osłabienia układu odpornościowego – drożdżaki te namnażają się w sposób niekontrolowany. Pojedyncze komórki, wykorzystując cukry proste, w sprzyjających okolicznościach rozmnażają się i rosną, tworząc strzępki grzybni. W ten sposób z komensali stają się patogenem.

W ostatnich latach coraz częściej spotyka się zakażenia *Candida glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* i *C. parapsilosis*, które cechuje wysoka oporność na wiele stosowanych leków przeciwgrzybiczych [2]. Większość zakażeń ma charakter endogenny, a rezerwuarem drożdżaków jest przewód pokarmowy.

Candida albicans jest obecnie najczęstszym grzybiczym patogenem występującym u człowieka oraz najczęstszą przyczyną powierzchownych grzybiczych infekcji błon śluzowych przewodu pokarmowego i głębokich, układowych zakażeń. Infekcje grzybicze to jedne z najczęstszych zakażeń szpitalnych powikłanych śmiertelnością sięgającą do 25%, utrzymującą się mimo stosowania nowych grup leków [3, 4].

Z klinicznego punktu widzenia rozróżnia się kandydozy powierzchowne (pleśniawki, infekcje pochwy)

i zakażenia inwazyjne rozpoznawane przede wszystkim u pacjentów z ciężką neutropenią, leczonych immunosupresyjnie, zakażonych wirusem HIV itp.

Pojęcie kandydozy przewodu pokarmowego, będącej przyczyną wyściową wielu ogólnoustrojowych objawów, ciągle budzi kontrowersje w środowisku medycznym, mimo iż praktyka pokazuje, że u większości pacjentów, u których w badaniu flory jelitowej stwierdza się nadmierny przerost *Candida*, wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala usunąć różne niespecyficzne dolegliwości.

Regulacja składu mikrobiomu jelitowego, a co za tym idzie – ilości drożdżaków w jelicie, podlega modyfikacjom, a jednym z głównych czynników modyfikujących jest dieta. Duża zawartość cukru, tłuszczów nasyconych i produktów mlecznych zaburza mikroflorę jelitową, a produkty bogatowęglowodanowe i wysokoprzetworzone sprzyjają niekontrolowanemu namnażaniu drożdżaków [5]. Szczególnie w pierwszych latach życia dieta wpływa w sposób istotny i trwały na proporcje poszczególnych szczepów bakteryjnych [6, 7].

Duże znaczenie mają również warunki środowiskowe, stres, niedobory witamin i minerałów, a przede wszystkim stosowane leki. Amerykański klinicysta, C.O. Truss, jako pierwszy zasugerował, że głównie antybiotyki, ale i NLPZ, sterydy, środki antykoncepcyjne i leki obniżające kwasowość soku żołądkowego mogą sprzyjać rozwojowi drożdżaków i innej patogennej flory poprzez niszczenie współistniejących dobroczynnych drobnoustrojów.

W 1983 r. pogląd ten upowszechnił w swojej książce *The Yeast Connection* pediatra dr William Crook. Pozycja ta, bardzo popularna wśród czytelników, nie zyskała zainteresowania środowiska medycznego.

Przez wiele lat odrzucano teorię, jakoby nadmierna ilość drożdżaków kolonizujących organizm człowieka mogła być odpowiedzialna za takie objawy, jak zespół jelita drażliwego, przewlekłe zmęczenie i zespoły depresyjne, przewlekłe infekcje laryngologiczne czy trądzik. Do tej pory większość lekarzy diagnozuje wyłącznie grzybice miejscowe, jako problemy skórne bądź śluzówkowe, lecząc pleśniawki, grzybice paznokci czy kandydozę pochwy. Grzybica układowa czy ogólnoustrojowa kojarzona jest wyłącznie ze skrajnie wyniszczonym pacjentem oddziału intensywnej terapii, transplantologii bądź zakażonym HIV. Tymczasem rośnie grupa pacjentów z nieswoistymi objawami układowymi, szukających pomocy u różnych specjalistów, u których często nie udaje się znaleźć przyczyny dolegliwości.

Wyniki ich badań mikrobiologicznych wskazują jednoznacznie na zaburzenia mikroflory jelitowej, często podwyższone parametry zapalne, takie jak kalprotektyna i IgAs i niejednokrotnie rozszczenie błony śluzowej jelita z podwyższeniem poziomu zonuliny i LPS Binding Protein. Większość zakażeń ma charakter endogenny, a rezerwuarem drożdżaków jest przewód pokarmowy.

W sytuacjach dysbiozy i uszkodzenia bariery jelitowej *Candida* może namnażać się niekontrolowanie, a wydzielane przez nią toksyny przedstawiać się mogą do krążenia, wywołując szereg reakcji ogólnoustrojowych.

Candida albicans jest polimorficznym grzybem posiadającym zdolność błyskawicznej przemiany z formy drożdży w grzybnię zbudowaną ze strzępek. Ta morfologiczna zmiana wydaje się kluczowym czynnikiem odpowiadającym za jej wirulencję. Zawiera 178 antygenów, co może tłumaczyć potencjalną obecność krzyżowych reakcji immunologicz-

Niespecyficzne układowe objawy kandydozy:	
Przewód pokarmowy	biegunki, zaparcia, wzdęcia i przelewania w jamie brzusznej, bóle brzucha, zgaga/refluks, świąd odbytu, nietolerancje pokarmowe (mleko i gluten), zapalenie czerwieni wargowej, zaburzenia masy ciała, duże zapotrzebowanie na pokarmy zawierające cukier
Układ moczowo-płciowy	nawracające infekcje ginekologiczne, niebakteryjne zapalenie pęcherza i dróg moczowych, częstomocz, uczucie pieczenia w cewce i parcia na mocz, zapalenie prostaty, zaburzenia miesiączkowania
Skóra	świąd, suchość i łuszczenie skóry, wysypki, egzema, ciemieniucha u dzieci, trądzik, kruchość paznokci, wypadanie włosów, nadmierna potliwość (poty nocne)
Narząd ruchu	osłabienie mięśniowe, bóle mięśni i stawów, sztywność, obrzęki stawów
Układ oddechowy	przewlekły stan zapalny zatok szczękowych i czołowych, zapalenia uszu, poranny obrzęk śluzówki nosa, chrypka i pochrząkiwanie, przewlekły katar, częste infekcje bakteryjne i wirusowe
Ośrodkowy układ nerwowy	zaburzenia pamięci i koncentracji, „mgła umysłowa”, przewlekłe zmęczenie, ospałość, bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju, objawy lękowe lub depresyjne, zaburzenia snu
Układ hormonalny	hiperprolaktynemia
Inne	zaburzenia odporności, niedobór wzrostu i masy ciała u dzieci

nych z antygenami innych drożdżaków i pleśni, a nawet antygenami ludzkich tkanek. Wytwarza enzymy: proteazy i fosfolipazy, jest oporna na działanie peptydów pochodzących z płytek krwi (*platelet derived microbicidal peptides*), wytwarza integryny przypominające ludzkie, cechuje ją niezwykła zdolność adhezji do nabłonków i innych komórek. Te cechy powodują, że jest ona podstawnym patogenem, z którym układ immunologiczny, szczególnie w chwili osłabienia, nie jest w stanie sobie poradzić [8, 9].

Candida hypersensitivity syndrom – potencjalny związek kolonizacji grzybiczej z innymi chorobami

U wielu pacjentów występowanie objawów ogólnoustrojowych powiązane jest z zaburzeniami mikrobiomu. Dzisiaj nikogo nie dziwią już teorie podkreślające wpływ mikrobioty na ośrodkowy układ nerwowy, na układ sercowo-naczyniowy, problemy gastryczne, skórne czy niedobory odporności. Opublikowane wyniki badań

przeprowadzonych w latach 2012–2016 udowadniają, że uszkodzona bariera jelitowa staje się przepuszczalna, pozwalając na przenikanie do krążenia alergenów pokarmowych, endotoksyn, a nawet całych komórek bakterii czy grzybów [11].

Crook i Truss stworzyli już w latach 80. teorię dotyczącą możliwości wywołania przez *C. albicans* zespołu objawów określonego nazwą „zespół nadwrażliwości na *Candida*” (*Candida hypersensitivity syndrome*) [12]. Zdaniem autorów stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, spożywanie pokarmów bogatych w cukry proste są głównymi czynnikami nadmiernej kolonizacji grzybiczej w obrębie przewodu pokarmowego i błon śluzowych, odpowiedzialnej za występowanie zespołu.

Objawy podzielono na kilka grup: żołądkowo-jelitowe, związane z alergiami w obrębie układu oddechowego, nerwowego, ginekologiczne oraz objawy ogólnego osłabienia i zmęczenia.

Przez lata bardzo sceptycznie podchodzono do tej koncepcji mimo coraz liczniejszych praktycznych dowodów. Dopiero w ostatnim czasie rosnąca liczba doniesień

Gatunki, zarówno *C. albicans*, jak i tzw. *nonalbicans Candida*, są rozpowszechnione w środowisku naturalnym i część z nich stanowi element fizjologicznej, komensalnej flory człowieka.



naukowych wskazujących na kluczową rolę zaburzeń mikrobiomu w patogenezie tak wielu chorób skłania badaczy do ponownego przyjrzenia się temu problemowi, z uwzględnieniem możliwości wywołania objawów chorobowych przez antygeny i produkty metabolizmu *Candida*. Badania wykazały m.in. potencjalny związek rozwoju celiakii z kolonizacją *Candida albicans* wynikający prawdopodobnie z podobieństwa sekwencji aminokwasów jednego z białek ściany komórkowej grzyba (HWPI, *hyphal wall protein1*) do sekwencji zawartych w gliadynie, będących epitopami limfocytów T. Co więcej, białko HWPI (odpowiadające za adhezję *Candida* do komórek nabłonków) stanowi substrat transglutaminazy tkankowej, która podobnie jak składowe endomysium może tworzyć z nim wiązania kowalencyjne. W efekcie *Candida* może pełnić funkcję adjuwantową, stymulując wytwarzanie przeciwciał przeciwko HWPI i glutenowi oraz autoprzeciwciał przeciwko transglutaminazie i endomysium [9, 13, 14].

Norwescy badacze, Santelmann i wsp., przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 120 pacjentów z objawami zespołu zależnego od grzybów, wyłonionych z grupy 1620 ochotników

na podstawie specjalnie zaprojektowanego formularza. Wykazali oni zmniejszenie nasilenia dolegliwości (oczniane na podstawie kwestionariusza uwzględniającego 45 objawów) w wyniku leczenia nystatyną w porównaniu z placebo. Wyniki były znamienne statystycznie, a największą poprawę odnotowano dla objawów związanych z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego (zmęczenie, częste zmiany nastroju, ataki lęku, osłabienie pamięci, depresja). Podejrzewa się, że za objawy związane z dysfunkcją systemu nerwowego odpowiadają neurotoksycznie działające endotoksyny obecne w ścianie komórkowej *Candida* [15].

Konsekwencje wynikające z nadmiernego rozrostu drożdżaków

Trudno jednoznacznie określić, jakie konsekwencje zdrowotne są wyłącznie pochodną kandydozy w przewodzie pokarmowym, a jakie stanowią następstwo namnażania patologicznych szczepów bakteryjnych, szczególnie że oba zjawiska są ze sobą nierozdzielnie związane. Można wymienić:

- ogólnoustrojowe działanie toksyn i metabolitów drożdżaków i bakterii,
- niedobory żywieniowe: przede wszystkim niedobór witamin i minerałów,
- zaburzenia w układzie odpornościowym – brak stymulacji układu immunologicznego przez prawidłową mikrobiotę,
- uszkodzenie bariery jelitowej – zespół nieszczelnego jelita.

Terapia oparta wyłącznie na przeciwrzybiczych środkach farmakologicznych nie daje trwałych efektów – poprawa jest zazwyczaj krótkotrwała, a po okresie 2–3 tygodni dolegliwości – jak pokazuje praktyka – wracają często ze zdwojoną siłą.

Leczenie kandydozy

- Odpowiednie zalecenia dietetyczne stanowią podstawy terapii przeciwrzybiczej. Eliminacja z diety cukrów prostych i złożonych, wysokoprzetworzonych produktów skrobiowych o wysokim indeksie glikemicznym, owoców (oprócz cytryn, grejpfrutów i jabłek), produktów mlecznych [16].
- Stosowanie terapeutycznych szczepów probiotycznych. Udowodniono, że szczepy bakterii *Lactobacillus helveticus* mają właściwości hamujące namnażanie drożdżaków oraz ich adhezję do nabłonka jelitowego, zmniejszają również wydzielanie śluzu przez komórki *Candida*, co czyni je mniej odporne. Bakterie probiotyczne dodatkowo wywierają korzystny wpływ na układ odpornościowy, wspierając mechanizmy obronne [17].

MIKROFLORA



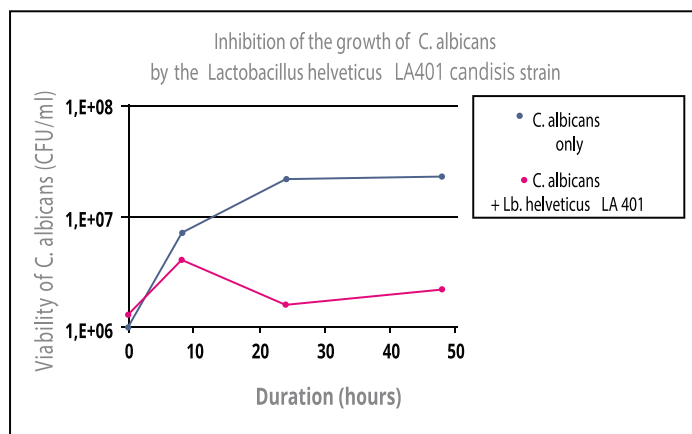
LACTIBIANE CND 5M

SKUTECZNA BROŃ DO WALKI Z KANDYDOZĄ



**Lactobacillus
helveticus
LA 401
candisis**

- *zmniejsza adhezję Candida do nabłonków,*
- *hamuje namnażanie grzybów z rodzaju Candida,*
- *hamuje wydzielanie śluzu przez komórki Candida.*



International Journal Devoted to Clinical Nutrition and Metabolism, 2006, Vol. 25.

MIKROODŻYWIANIE

Groupe Pileje
LA MÉDECINE DE SANTÉ

- Regeneracja i uszczelnianie bariery jelitowej.
Uszkodzona i zmieniona zapalnie błona śluzowa staje się bardziej przepuszczalna dla endotoksyn i ułatwia ich przenikanie do krwiobiegu. Silne właściwości regeneracyjne i uszczelniające wykazują m.in. preparaty zawierające glutaminę, kwas kaprylowy i maślan.
- Roślinne preparaty o działaniu przeciw pasożytniczym i przeciwgrzybiczym (Vilcacora, Pau d'Arco, wyciąg z pestek grejpfruta, olejek z oregano, liść oliwny) [18].
- Poprawa funkcji układu immunologicznego.
- Unikanie niezasadnego stosowania antybiotyków i innych leków sprzyjających dysbiozie.

Badanie korzystnego wpływu interwencji dietetycznych, stosowania prebiotyków i probiotyków na przebieg wielu chorób, które w ostatnich latach wiąże się z zaburzeniami mikrobiomu, stanowi temat wielu aktualnych badań naukowych. Dziś dysponujemy już dowodami – i jest to bardzo obiecujący kierunek zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu chorób związanych z zaburzeniami funkcjonowania przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego i wieloma chorobami cywilizacyjnymi [6]. Nie opracowano jeszcze standardu postępowania i schematu leczenia kandydozy odpowiedzialnej za nieswoiste objawy ogólnoustrojowe, co wynika m.in. z niedoceniaenia wagi tego medycznego problemu oraz niewystarczającej liczby dużych kontrolowanych badań klinicznych, oceniających stosowane metody diagnostyki i leczenia [10]. Zespół PREVENEO przygotowuje aktualnie badanie własne oparte na wynikach dotyczących 437 pacjentów z niespecyficznymi objawami ze strony różnych układów i narządów, dla których wspólnym mianownikiem jest potwierdzona badaniem laboratoryjnym kandydoza, w korelacji z efektami zastosowanej terapii w okresie obserwacji 3–9 miesięcy. ■

Bibliografia:

1. Edwards J.E. Jr. *Candida species*. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). *Mandell, Bennett, & Dolin: principles and practice of infectious diseases, 6th ed.* Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 2939–2957.
2. Bernhardt H., Knoke M. *Mycological aspects of gastrointestinal microflora*. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (supl.222): 102–106.
3. Enoch D.A., Ludlam H.A., Brown N.M. *Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options*. J. Med. Microbiol. 2006; 55: 809–818.
4. Cassone A. *Fungal vaccines: real progress from real challenges*. Lancet Infect. Dis. 2008; 8: 114–124.
5. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. i wsp. *Diet-induced extinction in the gut microbiota compound over generation*. Nature. 2016; 529(7585):212–5.
6. Guinane CM, Cotter P.D. *Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding hidden metabolic organ*. Ther Adv Gastroenterol 2013; 6:295–308.
7. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. i wsp. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. Nature 2014; 505:559–563.
8. Vojdani A., Rahimian P., Kalhor H., Mordechai E. *Immunological cross reactivity between Candida albicans and human tissue*. J. Clin. Lab. Immunol. 1996; 48: 1–15.
9. Han T., Cannon R.D., Silas G. *The metabolic basis of Candida albicans morphogenesis and quorum sensing*. Fungal Genetics and Biology 2011, 48: 747–763.
10. Rogalski P., *Candidiasis of gastrointestinal tract – the facts and myths*. Gastroenterologia Kliniczna, 2010; 2:3: 87–97.
11. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A i wsp.: *A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria*. Science 2015; 350(6262):830–4.
12. Truss C.O. *The missing diagnosis*. Ala, Birmingham 1983.
13. Nieuwenhuizen W.F., Pieters R.H., Knippels L.M. i wsp. *Is Candida albicans a trigger for the onset of coeliac disease*. Lancet 2003; 361: 2152–2154.
14. Corouge M., Loridant S., Fradin C., *Humoral immunity links candida albicans infection and coeliac disease*. Plos One Journal 2015.
15. Santelmann H., Laerum E., Roennevig J., Fagertun H.E. *Effectiveness of nystatin in polysymptomatic patients. A randomized, double-blind trial with nystatin versus placebo in general practice*. Fam. Pract. 2001; 18: 258–265.
16. Ye Jin, Lakshman P. Samaranayake, at all. *Biofilm formation of Candida albicans is variably affected by saliva and dietary sugars*. Archives of Oral Biology (2004), 49:789–798.
17. Taverniti V., Guglielmetti S. *Health-Promoting Properties of Lactobacillus helveticus*. Front Microbiol. 2012; 3: 392.
18. Julia J. Rucklidge, PhD. *Could Yeast Infections Impair Recovery From Mental Illness? A Case Study Using Micronutrients and Olive Leaf Extract for the Treatment of ADHD and Depression*. Adv.Mind Body Med. 2013; 27(3).

Regulacja składu mikrobiomu jelitowego, a co za tym idzie – ilości drożdżaków w jelicie, podlega modyfikacjom, a jednym z głównych czynników modyfikujących jest dieta.

