

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA HRADEC KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



VAGINÁLNÍ KANDIDÓZA

Bakalářská práce

Lenka Teclová

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Petr Jílek, CSc.

Hradec Králové 2008

Prohlašuji, že jsem na této bakalářské práci pracovala samostatně a že jsem použila uvedenou literaturu.

Obsah

1. Souhrn	5
2. Definice.....	5
3. Formy onemocnění	5
3.1. Akutní vaginální kandidózy.....	5
3.2. Recidivující vaginální kandidóza.....	5
3.3. Iatrogenní kandidóza.....	6
4. Vaginální mikroflóra	6
5. Bariéry infekce	6
6. Etiologie	7
7. Kvasinky z obecného pohledu.....	7
7.1. Taxonomie	7
7.2. Morfologie mikroskopická.....	7
7.3. Morfologie kolonií	8
7.4. Fyziologie a metabolismus	8
7.5. Genetika kvasinek	8
7.5.1 Genom	8
7.5.2. Struktura kvasinkového geonomu.....	9
7.6. Mikroskopie.....	9
8. Využití vlastností kvasinek pro identifikaci.....	9
8.1. Biochemická aktivita.....	9
8.2. Kultivace	10
8.3. Stanovení rezistence na antimykotika	11
8.3.1. Komerční soupravy pro stanovení rezistence	12
9. <i>Candida albicans</i>	12
9.1. Morfologie mikroskopická a makroskopická.....	12
9.2. Enzymy	13
9.3. Genetika.....	14
10. <i>Candida krusei</i>	14
10.1. Morfologie mikroskopická a makroskopická.....	15
10.2. Biochemická aktivita	15
11. <i>Candida tropicalis</i>	15
11.1. Morfologie mikroskopická a makroskopická	15
11.2. Biochemická aktivita.....	16
12. Patogenita.....	16

12.1. Adheze	16
12.2. Germinace a invazivita	16
13. Patogeneze	17
14. Zdroj infekce	17
15. Predispozice	17
15.1. Porucha glukózové tolerance	17
15.2. Antibiotická léčba	18
15.3. Hormonální změny	18
15.4. Faktory běžného života	18
15.5. Stres.....	18
15.6. Porucha imunity.....	19
16. Klinické projevy	19
17. Diagnostika	19
17.1. Mikroskopický preparát.....	20
18. Imunologické vyšetření.....	20
19. Antimykotická léčba	21
19.1. Rozdělení antimykotik podle chemického složení.....	21
19.2. Rozdělení antimykotik podle účinku.....	22
19.3. Terapie akutní kandidózy	22
19.4. Terapie recidivující kandidózy	23
19.5. Alternativní terapie	25
19.6. Hormonální terapie.....	25
19.7. Imunoterapie	25
20. Studie užívání preventivních preparátů	26
20.1. Wobenzym	26
20.2. Polygynax.....	26
21. Závěr.....	27
22. Seznam použité literatury.....	28

1. Souhrn

Vaginální kandidóza je nejčastější poševní infekcí ženského genitálu. Nejdůležitějším patogenem je *Candida albicans*, stále ale roste význam non - albicans druhů, jako *Candida tropicalis* a *Candida krusei*. Tato práce se zabývá podrobnějším charakteristikou nejčastějších patogenů, patogenezí, patogenitou, predispozičními faktory a podává přehled terapeutických možností a jsou zmíněny i studie zabývající se preventivní léčbou.

Diagnostika a terapie sporadického a nekomplikovaného onemocnění nebývá složitá. Problémem jsou však recidivující infekce, které mohou mít vážné zdravotní následky s významným snížením kvality života postižených žen.

2. Definice

Vaginální kandidóza je zánět pochvy a/nebo zevních rodidel způsobený kvasinkami rodu *Candida*.

3. Formy onemocnění

Vaginální kandidóza se vyskytuje v akutní nebo recidivující formě. Nezřídka bývá i jako iatrogenním onemocněním.

3.1. Akutní vaginální kandidóza

Během života postihne vaginální kandidóza alespoň jednou za život asi 75% žen.(17)

Původcem akutní ataky bývá *C.albicans*. Příčinou bývá současné nebo předchozí podávání antibiotik. Léčba bývá bezproblémová. (16)

3.2. Recidivující vaginální kandidóza

Definuje se jako 4 a více mikrobiologicky potvrzené ataky za rok.U těchto žen se může měnit mikrobiologické spektrum patogenů a doporučuje se z hlediska dlouhodobého sledování mikrobiologický monitoring. (13)

Etiologie vychází z možnosti reinfekce nebo relapsu.(18)

Jednou z rozhodujících příčin vzniku je dlouhodobě narušená mikroflóra celého organismu, roli sehrává poševní pH i závažná porucha celkové imunity, především následkem T-buněčné imunodeficiency. Rekurentní onemocnění se může nacházet u žen s přecitlivělostí

na antigeny kandidy, latex, složky spermatu nebo antikoncepce. Jako další spouštěcí faktor se může uplatňovat i hypersenzitivita na kosmetiku.(32)

Dochází i ke stavům, že ženy si stěžují na pruritus, mají kultivačně prokázanou ataku, ale v pochvě a na vulvě je přítomný klidový nález.(13,19)

3.3. Iatrogenní kandidóza

Vyskytuje se při léčbě jiného onemocnění. Často je spojena s cytostatickou chemoterapií, antibiotickou léčbou anebo s lokální radioterapií nádorových nemocí dělohy.(32)

4.Vaginální mikroflóra

Za normálních okolností obsahuje 1 ml vaginálního sekretu $10^5 - 10^6$ mikroorganismů. Heterogenita mikrobiálních druhů a jejich kvantitativní vztahy hrají důležitou roli. Složení vaginální flóry se mění s věkem a stavem genitálních orgánů. Ke kvantitativním a kvalitativním změnám dochází během gravidity, po porodu, po abortu, gynekologických operacích. Infekce se může objevit po stresu, psychických změnách nebo dysharmonii.

Jen 25% žen fertilního věku má normální vaginální mikroflóru. (6)

5. Bariéry infekce

Anatomickou bariéru ve vulvě představuje rima pudendi a hymen.

Mezi přirozené bariérové mechanismy patří několik souvisejících faktorů. Mezi tyto faktory patří: poševní epitel, přiměřený obsah glykogenu v buňkách, přiměřená hladina estrogenů, kyselé pH v pochvě a přítomnost laktobacilů. Samostatnou úlohu mají imunitní mechanismy a to jak slizniční imunitní systém, především lokální IgA, tak složky protilátkové a buněčné imunity.

Obranyschopnost pochvy zajišťují především laktobacily, např. *Lactobacillus acidophilus* a *Lactobacillus vaginalis*. Některé druhy laktobacilů produkují peroxid vodíku, který je baktericidní.

Tyto laktobacily plošně adherují na odlupující se povrchové poševní epitelie a spolu s enzymy je rozkládají, čímž se z nich uvolní glykogen. Glykogen je dále metabolizován přes glukózu a fruktózu až na kyselinu mléčnou, jejíž kyselé pH (pH 3,5-4,5) brání rozvoji lokální infekce. Tato základní biochemická aktivita není možná bez přítomnosti estrogenů a bez potřebné koncentrace acidofilních laktobacilů.

Laktobacily využívají mechanismů samoagregace a koagregace. Schopnost agregace je způsobena peptidem nebo proteinem citlivým na trypsin. Kmeny *L. acidophilus* CRL

1294 a *L. salivarius* CRL 1328 mají schopnost samoagregace a koagregace s kandidami. Koagregujícím faktorem je zřejmě peptid na povrchu vagíny a peptid na povrchu laktobacilů, zatímco receptorem na kvasinkách je cukr. Koagregace laktobacilů a kandid je inhibována přidáním manózy, jiné cukry tuto schopnost nemají.(11)

6. Etiologie

Nejčastějším fugálním patogenem jsou kvasinky rodu *Candida*. V posledních asi 30 letech se spektrum patogenů rozšiřuje. Je to dáno většími možnostmi diagnostiky a medicíny, mění se i imunologický profil populace.

Nejčastějším původcem je *Candida albicans* a to z 80-90% všech případů. Dalších 5-15% onemocnění způsobuje *Candida glabrata* a asi 5% případů *Candida tropicalis*. Ostatní druhy jako *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* nebo *Candida guilliermondi* a *Saccharomyces cerevisiae* jsou vzácnější.

Současný výskyt dvou druhů kandid je vzácný.

V současné době je však trend k vyššímu výskytu kandidóz –“non albicans”. Zejména *C. glabrata* a *C. tropicalis* dominují v případech recidivujících kandidóz. (24)
Za vzestupem výskytu nonalbicans druhů může být i nadužívání volně prodejných antimykotik.(10)

Žena s klinickými příznaky infekce mají stejný počet kvasinek v 1 ml poševního sekretu ($10^3 - 10^4$) jako ženy bez příznaků, z toho vyplývá, že ke vzniku onemocnění nestačí pouhá přítomnost kandid, ale je třeba více faktorů ke vzniku symptomatické kandidózy.(6)

7. Kvasinky z obecného pohledu

7.1. Taxonomie

Kvasinky jsou mikroskopické houby (fungi, mycetes, mycota, mycotina).

Kvasinky tvoří taxonomickou skupinu a proto je nemožné je jednotně definovat. Většina z nich se rozmnožuje pučením, ale jsou i zástupci s příhrádečným dělením.

Podle Müllera mají houby 4 vývojové stupně: archimycéty, fykomycéty, askomycéty a bazidiomycéty. Formy, u kterých se nezjistí žádný projev sexuality se přechodně řadí mezi deuteromycéty.(28)

7.2. Morfologie mikroskopická

Kvasinky vykazují velkou tvarovou a velikostní diverzitu. Obvykle jsou kvasinky kulaté nebo oválné, ale vyskytují se i druhy, které mají buňky citronovitého, vajíčkovitého, lahvičkovitého či vláknitého tvaru. I mezi buňkami jednoho kmene lze nalézt značnou heterogenitu. U

většiny nacházíme pučící buňky, můžeme najít větvené pseudomycelium i pravé mycelium, event. chlamydokonidie.(27) Chlamydokonidie jsou kulaté silnostěnné a v nativním nátěru světlolomné útvary umístěné na konci pseudohyf. Tvoří se jen u *C. albicans* při růstu v nepříznivých podmínkách.

7.3. Morfologie kolonií

Morfologie je velmi rozmanitá, závislá na kultivačních podmínkách. Nacházíme kolonie okrouhlé, hladké, vyvýšené, různě zvrásněné až cerebriformní s okrajem kruhovitým, laločnatým, nevláknitým i vláknitým, někdy vmáčklým do agaru. Vzhled kolonií je lesklý, polomatný až matný. Lékařsky významné druhy jsou bílé až krémově zbarvené. Velikost kolonií je různá, opět závisí na podmínkách růstu.(27)

7.4. Fyziologie a metabolismus

Většina druhů kvasinek zkvašuje různé cukry, charakteristické pro daný druh a má různou schopnost využívat cukry popř. dusíkaté látky k asimilaci.

Kvasinky jsou obligátně aerobní nebo fakultativně anaerobní, není žádná kvasinka obligátně anaerobní. (27)

Většina kvasinek využívá jako zdroj uhlíku monosacharidy, zvláště glukosu, z disacharidů maltosu a sacharosu, některé druhy jsou schopny rozkládat celulosu eventuelně i lignin. Zdrojem dusíku mohou být organické látky, jako aminokyseliny, peptidy a bílkoviny ale i neorganické látky, dusičnany a amonné soli.

Cukru využívá kvasinka k dýchání. Z molekuly glukosy získá energii k syntéze až 38 molekul ATP.

Vysoký energetický zisk však vyžaduje rozsáhlou počáteční energetickou investici do syntézy a údržby komplexního enzymového aparátu.

Při nedostatku kyslíku a dostatečného množství glukosy dochází u kvasinek k etanolové fermentaci.(38)

7.5. Genetika kvasinek

Pro konstrukci genetické mapy kvasinek byly vypracovány různé metody založené na využití procesu meiózy nebo mitózy, Jednou z nich je tetradová analýza, která je základní mapovací metodou. (38)

7.5.1. Genom

K přežití buněk je nutný genom, který musí obsahovat zhruba 400-500 genů kódujících základní provoz buňky. Takový organismus přežívá jen jako parazit na úkor organismů s vyšším aparátem genů. V r. 1992 byla poprvé publikována úplná sekvence DNA celého

chromozomu kvasinky. Byl to poměrně malý chromozom III *Saccharomyces cerevisiae* (celý genom o délce 13 500 kb je rozčleněn do 16 chromozomů). Na fragmentu dlouhém 315 kb bylo nalezeno 1820 úseků, které nesou charakteristiky genů kódujících proteiny.(39)

7.5.2. Struktura kvasinkového genomu

Většina genů je soustředěna v jádře na chromosomech. Kvasinkový chromosom je tvořen jednou dlouhou lineární molekulou dsDNA. Geny, které jsou na této molekule kódují proteiny nebo jsou přepisovány do funkčních RNA, které ovlivňují životní funkce kvasinky.

V mitochondriích je jen malá část genů, ty ale významně zasahují do životních funkcí, např. do terminálního oxidázového cyklu. Genoforem je mitochondriová mtDNA.. Molekuly mtDNA se výrazně liší svou velikostí (17–108 kb), jsou kružnicové, v malém počtu i lineární.

Plazmidová DNA obvykle není pro buňky důležitá, protože nekóduje esenciální životní funkce. Ve většině laboratorních kmenů kvasinky *S. cerevisiae* je možné však v jádře nalézt kruhový 2 μm plazmid, který představuje kovalentně uzavřenou kružnicovou dsDNA. Buňka potom obsahuje plazmidovou DNA asi v 60 kopiích v haploidním a dvojnásobný počet ve stádiu diploidním. 2 μm plazmid se využívá coby základ vektorů používaných v genových manipulacích u kvasinek .(8)

7.6. Mikroskopie

Všechny kvasinky jsou grampozitivní, v hustých preparátech někdy vykazují gramlabilitu.

Methylenovou modří se barví světle modře. V řezech barvených hematoxylinem a eosinem jsou různě silně modrofialové, bledě fialové, červenofialové, červené, bledě růžové nebo zcela nezbarvené a těžko viditelné. Barvením PAS reakce jsou intenzivně ohnivě červeně až purpurově červené. (4)

Mikroskopický vzhled je dán charakterem prostředí, v němž se nalézá, např. na typu kultivačního media.

Oválné blastokonidie měří 3-6 μm a pučí z nich dceřiné buňky.

Pseudohyfa je tvořena pučícími buňkami, které se protahují a zůstávají spojeny, jsou širší než pravé hyfy a v místě spojení je pseudohyfa zaškrbená.

Chlamydokonidie jsou kulaté, silnostěnné, v nativním nátěru světlolomné útvary, větší než blastokonidie, jsou umístěny na konci pseudohyf. Tvoří se u *C. albicans* při růstu v nepříznivých podmínkách.(1)

8. Využití vlastností kvasinek pro identifikaci

8.1. Biochemická aktivita

Kvasinky dovedou asimilovat řadu cukrů a dusíkatých látek. Některé cukry pouze štěpí, ale nevyužívají je k růstu.

Řada druhů tvoří různé exoprodukty - proteázy, lipázy, ureázy, elastázy a toho se využívá při určování. Enzymy jsou invazivní povahy.(1)

Biochemická identifikace se provádí hodnocením uhlíkatých auxanogramů a pomocí zymogramů.

Zymogram je jednoduchá determinace nejběžnějších kvasinkovitých mikroorganismů. Soupravy pracují na principu fermentace substrátu (kombinace několika sacharidů). Při kterém dochází k okyselení media a touto změnou pH dojde k barevné změně acido-bazického indikátoru přítomného v živném mediu.(40)

Auxanogram je založen na principu asimilace cukrů, detekce je dána barevnou změnou pH indikátoru.

8.2. Kultivace

Na základním krevním agaru vyrostou kandidy za 24 hodin v nenápadných, drobných koloniích s charakteristickou vůní. Při delší kultivaci vyrůstají z okrajů kolonií kratičké výběžky. Pokud kvasinka tvoří pouzdra mají kolonie mukózní vzhled. Růst při nižších teplotách může u některých kvasinek zapříčinit vláknitý povrch kolonií. (1)

Tvorba 1 kolonie na agaru vyžaduje alespoň 10^3 kvasinek v 1 ml sekretu.(2)

Na Sabouradově agaru s 4% glukosy nebo maltosy s pH 5,6 vyrostou po 24 hodinách při kultivační teplotě 28-30 °C asi 1mm velké krémově zbarvené neprůhledné kolonie s matným povrchem a typickou vůní. Agar obsahuje dextrosu jako zdroj energie a peptony jsou zdrojem dusíkatých růstových faktorů. (36)

Saburoudův agar s aminoglykosidem gentamicinem je selektivní půdou. Gentamicin inhibuje růst gramnegativních bakterií. Další selektivní půdou je Saburoudův agar s chloramfenikolem a cykloheximidem, který jako protiplísňové činidlo je primárně aktivní proti saprofytickým plísním a neinhibuje patogenní species.(36)

Dnes se stále častěji používají chromogenní agary, na kterých pozorujeme růst typicky zbarvených kolonií. Takovým agarem je např. *CandiSelect*TM 4 (Bio-Rad, Francie), který je selektivním médiem pro přímou identifikaci *C. albicans* a orientační identifikaci *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*. Identifikace je založena na detekci hexosaminidázové enzymatické aktivity, specifické pro *C. albicans* pomocí chromogen. substrátu obsaženého v mediu. *C. albicans* má kolonie růžové až purpurové. Pro detekci fosfatázové enzymatické aktivity

ostatních druhů kandid je v mediu druhý chromogen. substrát. Kmeny ostatních kandid jsou tyrkysové s typickým morfologickým vzhledem. (26)



Foto č.1 – *Candida albicans* a *Candida tropicalis* na CandiSelect™ 4 - směs
autor: Mgr. Antonín Melichar, Laboratoř klinické mikrobiologie, Havlíčkův Brod



Foto č.2 – *Candida albicans* a *Candida tropicalis* na CandiSelect™ 4 - izolace
autor: Mgr. Antonín Melichar, Laboratoř klinické mikrobiologie, Havlíčkův Brod

Další možností identifikace kvasinek je použití soupravy CANDIDAtest 21 (Pliva-Lachema Diagnostika). Souprava umožňuje provést identifikaci 34 druhů kvasinek pomocí chromogen. substrátů, dekarboxylázy a asimilační reakce. Testy jsou v mikrotitrační destičce.

8.3. Stanovení rezistence na antimykotika

Používá se difúzní disková metoda, na Mueller-Hinton agar obohacený 2% glukosy s pH media 7,2-7,4. Očkuje se inokulum hustoty 0,5 McFarlandovy stupnice, inkubuje se při 35°C 24 hodin, v případě slabého růstu i 48 hodin. Doporučují se disky s 25 µg flukonazolu a 1 µg vorikonazolu.(41)

8.3.1. Komerční soupravy pro stanovení citlivostí

V České republice jsou ke stanovení citlivostí komerčně dostupné firemní sety Fungitest (Biorad, Francie) nebo ATB Fungus (Biomerieux, Francie). Oba jsou koncipovány na základě mikrotitrační techniky. První z nich umožňuje zařadit testovaný izolát do kategorií citlivý, intermediární a rezistentní k šesti antimykotikům (flukonazol, itrakonazol, amfotericin, ketokonazol, mikonazol a 5-fluorocytosin). Druhý umožňuje stanovení omezeného spektra MIC pro amfotericin, flukonazol, itrakonazol, 5-fluorocytosin a vorikonazol. Při použití těchto testů je vhodné sporné výsledky a veškeré rezistence potvrdit stanovením MIC metodou Etest.

Etest (AB Biodisk, Švédsko) je metoda pro kvantitativní vyšetření citlivosti, která kombinuje principy diskové difúzní a diluční metody. Etest je vhodný k vyšetření MIC antimykotik u kvasinkových organismů i vláknitých mikromycet.(41)

9. *Candida albicans*

Taxonomické zařazení

Kmen: Ascomycetes

Řád: Saccharomycetales

Rod: Candida

9.1. Morfologie mikroskopická a makroskopická

Mikroskopický vzhled podle použitého kultivačního media, oválné blastokonidie měří 3-6 µm a pučí z nich dceřiné buňky. Pseudohyfa je tvořena pučícími buňkami, jsou širší než pravé hyfy, v místě spojení je zaškrčená. Chlamydokonidie jsou kulaté útvary na konci pseudohyf. Germ tubes prokazujeme po dvouhodinové kultivaci při 37° C v lidském nebo zvířecím séru. Po této době tvoří *C. albicans* zárodečné klíčky. Tento test slouží k orientačnímu odlišení *C. albicans* od ostatních kandid.

Kolonie jsou krémovité, smetanově bílé, hladké, vypouklé. (1)

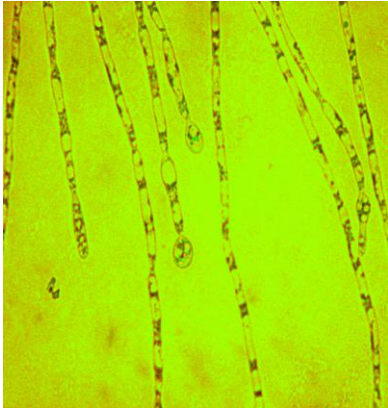


Foto č.3 - Blastokonidie v nativním preparátu
autor: Mgr. Antonín Melichar, Laboratoř klinické mikrobiologie, Havlíčkův Brod

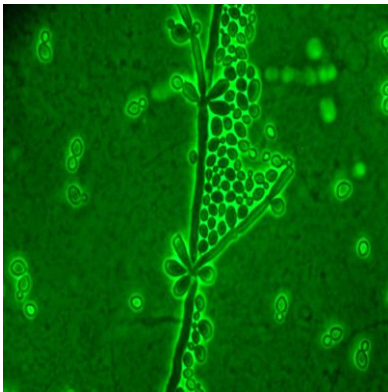


Foto č.4 - Chlamydokonidie *C.albicans*
autor: Mgr. Antonín Melichar, Laboratoř klinické mikrobiologie, Havlíčkův Brod

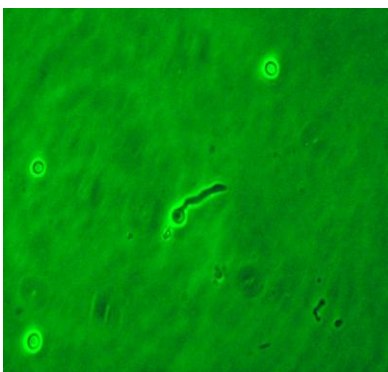


Foto č.5 - Germ tubes
autor: Mgr. Antonín Melichar, Laboratoř klinické mikrobiologie, Havlíčkův Brod

9.2. Enzymy

Mezi faktory virulence patří enzymy, aspartové proteinázy, izoenzym SAP2, metalopeptidázy lokalizované ve stěně. Účast metalopeptidázy může usnadnit migraci kvasinek do tkáně. (29)

9.3. Genetika

V procesu, který na první pohled připomíná dimorfismus *C. albicans* střídá fenotypy včetně změny vzhledu buněk. Výzkum části DNA ukázal, že existují dva fenotypy. První forma roste jako bílá hladká kolonie, je šlahounovitá a vytváří ploché šedé kolonie. Část 3153A vytváří nejméně sedm různých typů, které se liší vzhledem. U obou se přepínání fenotypů děje vratně a poměrně zřídka. Fenotypy jsou z generace na generaci dědičné.

V části 3153A byl nalezen gen SIR2 (Silent Information Regulator), který je pravděpodobně zodpovědný za přepínání fenotypů. SIR2 byl původně nalezen u *Saccharomyces cerevisiae*, u níž je zodpovědný za utlumování exprese okolních genů. U kvasinek a i u *Candida albicans* se tyto geny nachází právě nedaleko genů, které jsou zodpovědné za rozmnožování.

Další rozhodujícím faktorem je molekula Efg1p, která se podílí na střídání fenotypů. Efg1p je aktivní pouze u bílého buněčného cyklu, nikoliv u šedého. Nadměrná vysoká exprese tohoto genu způsobuje rychlou změnu šedého fenotypu na bílý. Ještě není zcela jasno, zda se dimorfismus neděje jako reakce na změnu v prostředí.

Jedna z nejpozoruhodnějších vlastností *Candida albicans* je nepravidelná délka a struktura jejích chromozomů. Tento jev zahrnuje polymorfismus délky chromozomů, translokace, chybějící nebo naopak přebývající chromozomy (např. trizomie). Tyto změny chromatinu vedou k odchylkám v fenotypu, což je výhodnou evoluční strategií těchto hub (brání se tak proti imunitní odpovědi organismu). Tyto mechanismy budou lépe pochopeny po přečtení genomu této kvasinky.

Sekvenování genomu *C. albicans* významně změnilo způsob jejího současného výzkumu. Genom *Candida albicans* se rovněž srovnává s jinými nepatogenními houbami, čímž se zjišťuje, proč *C. albicans* přechází z komenzalismu na parazitický způsob života.

Významným objevem je výskyt parasexuálního cyklu u této kvasinky. Ten je pod kontrolou lokusů, které jsou zodpovědné za rozmnožování, a jeho projevem je střídání bílého (white) a matného (opaque) fenotypu. (45)

10. *Candida krusei*

Kmen: Ascomycetes

Řád: Saccharomycetales

Rod: Candida

10.1. Morfologie mikroskopická a makroskopická

Elipsoidní až válcovité buňky s rozměry (2,5-5,6 μ m) x (4,3-16 μ m). Pseudomycelium se vytváří dobře a je charakterizované válcovitými konidii.

Kolonie jsou matné, světle šedé, rozprostřené..

Na povrchu živných médií vytváří tenkou kožku, často kučeravou a šplhavou.

Vegetativně se rozmnožuje multilaterálním pučením. Je anamorfa, sexuálně se nerozmnožuje.

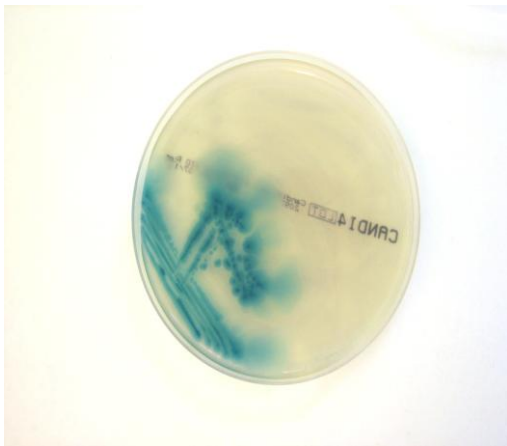


Foto č.6 - *Candida krusei* na CandiSelect™ 4
autor: Mgr. Antonín Melichar, Laboratoř klinické mikrobiologie, Havlíčkův Brod

10.2. Biochemická aktivita

Neprodukuje ureázu, utilizace KNO₃ je negativní, využívá jen glukosu. (27)

Candida krusei je primárně rezistentní na flukonazol.

11. *Candida tropicalis*

Kmen: Ascomycetes

Řád: Saccharomycetales

Rod: Candida

11.1. Morfologie mikroskopická a makroskopická

Kulovité nebo mírně elipsoidní buňky, mezi nimi se však nachází i cylindrické a protáhlé buňky jako články pseudomycelia. Buňky mají rozměry (4,3-7,2 μm) x (5,8-10,8 μm).

Vytváří měkké, krémovité, hladké i kučeravé kolonie, často radiálně pásované. Pokud se vytváří i pravé mycelium může se měkký charakter kolonie měnit až na kožovitý. Nejčastěji však *C.tropicalis* vytváří jen pseudomycelium s protáhlými články a jednotlivými blastokonidii nebo blastokonidii v krátkých řetězcích.

V kapalném prostředí vytváří sediment, při okraji prstenec, případně na povrchu mázdu.

Je to anamorfní kvasinka bez schopnosti sporulace.

11.2. Biochemická aktivita

Neprodukuje ureázu, utilizace KNO₃ je negativní, zkvašuje maltosu a sacharosu. (27)

V buněčné stěně nemá ergosterol, proto není postihnutelná léky rušící jeho syntézu .

12. Patogenita kvasinek

Kvasinky jsou oportunní patogeny pro člověka. Patogenita závisí na stavu organismu a funkčnosti imunitního systému.

Patogenita kandid je dána adhezí, germinací a invazivitou.

12.1. Adheze

Kandida adheruje na receptor na povrchu epiteliální buňky, který obsahuje fibronectin a fosfolipid. Adheze je možná díky přítomnosti mannanproteinu v buněčné stěně kandid. Mannanprotein ji také chrání před fagocytózou a zvyšuje její virulenci. Kmeny, které neprodukují mannanprotein nejsou virulentní.

Adherence je usnadněna estrogény a proto se kandidóza častěji vyskytuje u hyperestrinních stavů (jako je gravidita, podávání kontraceptiv s vysokou dávkou estrogenů), kdy se zvyšuje nabídka fosfolipidových receptorů na povrchu buněk a je vzácná u hypoestrinních stavů (premenarché, postmenopauza). Adherenci ovlivňuje kompetice s laktobacily o receptory na buňkách i o nutriční zdroj glykogen. Některé druhy laktobacilů produkují peroxid vodíku, který je baktericidní.

Adherence kandid je znatelně větší při poševním pH 6, než-li při pH 3-4,8.

12.2. Germinace a invazivita

Germinace a tvorba hyf je spojena s invazivitou kandid. Blastospory nejsou schopny penetrovat do epitelu a vyvolat zánět. Záleží na množství blastospor, protože větší množství

podporuje tvorbu mycelia spouští invazi. Tvorba mycelia je pozitivně ovlivněna estrogeny. Penetrace a invaze do epitelu je možná díky proteolytické proteináze, která má keratolytický účinek. Kandidy také produkují proteolytické enzymy schopné destruovat IgA.

Epitelální invaze vede k uvolnění prostaglandinů a bradykininu. To vede ke vzniku edému, erytému a exsudátu.(24)

Kandida váže pomocí receptorů estradiol, progesteron a kortikosteron.

13. Patogeneze

Přenos pohlavním stykem partnerem s latentní kandidózou je možný, ale vaginální kandidóza není řazena mezi typické pohlavně přenosné onemocnění. Blastospory symptomaticky přítomné na kůži mužského genitálu nabudou vitality po penetraci do ideálního prostředí, které jim poskytne vagina.

U recidivujících onemocnění mohou kvasinky přetrvávat v malém množství v pochvě a po určité době být zdrojem relapsu. Studie prokázali přítomnost identických druhů kandid v rektu při akutním onemocnění. Jiné studie ovšem prokázali menší shodu mezi osídlením pochvy a rekta. Další studie neprokázali přítomnost kandid v rektu při symptomatické poševní infekci při dlouhodobé celkové terapii antimykotiky. ?

14. Zdroj infekce

V GIT je rezervoár kvasinek. Ve střevě tvoří asi 15% střevní flóry. Předpokládaný střevní rezervoár kvasinek jako zdroj recidivující infekce nebyl jednoznačně prokázán.

Infekce z perianální krajiny není zřejmá.

Sexuální přenos ještě nebyl žádnou studií potvrzen, ale partner asymptomatické infikované ženy má 4krát častěji asymptomatickou infekci sulcus coronalis penis než partner neinfikované ženy a kvasinku druhově stejnou mívá v ústech a konečniku.

Partneři žen s recidivami mají kvasinku druhově stejnou v konečniku (36%), v ústech (33%) a v ejakulátu (15%), zřejmě z rezervoáru v seminárních váčcích.

Možná má význam frekvence a technika orogenitálního a genitoanálního styku s možností vzniku mikrotraumat.

15. Predispozice

15.1. Porucha glukózové tolerance

Významným faktorem, který se podílí na vzniku kvasinkové infekce je porucha glukózové tolerance nebo diabetes mellitus. Ideální podmínky pro množení kandid zajišťuje i přejídání s nadměrným přísunem cukrů. Symptomatická infekce je častěji u žen s neléčeným diabetem. (32)

15.2. Antibiotická léčba

Podávání širokospektrých antibiotik, zejména tetracyklinu, ampicilinu, cefalosporinu, je významným faktorem vzniku onemocnění.

Antibiotika eliminují endogenní vaginální osídlení, které zabraňuje kandidové infekci.

Po celkové léčbě je i častější výskyt asymptomatického osídlení kandidami.(3)

15.3. Hormonální změny

V graviditě je hladina pohlavních hormonů vyšší a to způsobuje vyšší hladinu glykogenu v pochvě, což zlepšuje podmínky pro růst a množení kandid.

Estrogeny zvýší receptivitu poševní sliznice k adhezí kandid. Kandidy mají cytosolový receptor pro vazbu pohlavních hormonů. Hormony tak urychlí tvorbu mycelií. Úspěšnost léčba v graviditě je výrazně nižší.

Užívání kombinované kontracepce s vysokou hladinou estrogenů způsobí vyšší obsah glykogenu ve vaginálních epitelálních buňkách. Je to vlastně obdobný mechanismus jako v graviditě. U dnešních kontraceptiv s malým obsahem estrogenů toto riziko neplatí. Gestagenní metody antikoncepce riziko mykotických vulvovaginitid dokonce snižují.(7)

15.4. Faktory běžného života

Dalšími faktory ovlivňující vznik onemocnění je to z běžného života nošení těsného nylonového prádla. Nevzdušné prádlo a oděvy z umělých vláken zvyšující lokální teplotu, vedou k pocení a ke změnám pH .Mokrý plavky, plavání v bazénech s chlorovanou vodou, horká koupel, poševní tampony, deodorované toaletní pomůcky, mýdla, deodoranty, detergenty v pracích prášcích, spermicidy, alergeny (latexové kondomy) zvyšují možnost vzniku infekce. Tyto vlivy mohou způsobit změnu jinak asymptomatického osídlení v aktivní infekci. Podobný efekt může mít i deficit zinku a nedostatek vitamínů, ale i hypervitaminóza je zmiňována jako možný faktor pro vznik mykóz.(24)

15.5. Stres

Možným faktorem je i chronický stres. Při chronickém stresu dochází ke zvýšení hladiny kortizolu ve slinách, jak ukázala studie z Karolinska Institute ve Stockholmu, kterou publikovali vědci v *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Ženy se čtyřmi vulvovaginitidami za rok mají zvýšenou hladinu kortizolu při ranním odběru slin a proto se vědci domnívají, že častější výskyt vulvovaginitid bývá spojen s chronickým stresem snižujícím imunitu.(43)

Neuropeptid beta endorfin, uvolňovaný při stresu a fyzické námaze může u žen stimulovat morfogenezi kvasinek a jejich invazivní potenci. *C. albicans* reaguje na neuroendokrinní signály a je schopna rozpoznat lokální snížení buněčné imunitní reakce v přítomnosti beta-endorfinu nebo při absenci interferonu gamma.(2)

15.6. Porucha imunity

V pozadí recidivujících vaginálních mykóz může být porucha ve smyslu imunitního deficitu i hypersenzitivity.

16. Klinické projevy

Klinické projevy se mohou u žen výrazně lišit. Téměř vždy mají pruritus, ostatní příznaky mohou být značně rozličné.

Mezi klasické klinické příznaky patří přítomnost charakteristického fluoru, pruritus, erytém, dyspareunie, dysurie.

Erytémová reakce kůže a sliznic je důsledkem alkoholového kvašení cukrů.(2)

Příznaky většinou začínají týden před menstruací, v pozdní luteální fázi cyklu, při začátku krvácení se lehce zmírňují.(33)

Charakter fluoru je tvarohovitý, hustý, bílý, může však být i vodnatý nebo hustě homogenní. U některých žen převládá forma exsudativní s hojným výtokem, u jiných je výtok minimální a převládá erytém, převážně v oblasti vulvy, ale může postihovat i inquinální a perianální oblast.(23)

Pruritus postihuje různě velké okrsky zevních rodidel. Maximum obtíží bývá v noci, může být i příčinou nespavosti. Zhoršuje se teplem, tělesnou námahou, emocemi nebo i po požití alkoholu. Po mechanické traumatizaci postižených míst je kůže zarudlá, zhrubělá, s ragádami a hojícími se krustami .

Pruritus je vyvolán těsně nadprahovým drážděním mechanoreceptorů a nocireceptorů, uložených v oblasti dermoepidermální junkce. Odtud jsou vzruchy vedeny laterálními spinothalmickými drahami do postcentrální oblasti kontralaterální hemisféry, kde jsou seřazeny

podle somatotropické projekce receptorů. Práh excitace receptorů je individuální. Kromě podmínek v místě stimulace daných prokrvením, teplotou, tloušťkou kůže, množstvím potu a cervikovaginálního sekretu je také ovlivněn věkem a emočním stavem pacientky.(23)

17. Diagnostika

Klinická diagnóza je založena na anamnéze a fyzikálním vyšetření. Vyšetření je zaměřeno hlavně na vizuální zhodnocení zevního genitálu, poševního vchodu, pochvy a čípku.(5)

Následuje klinické vyšetření – vyšetření v zrcadlech, kde se hodnotí přítomnost a makroskopický charakter fluoru, případně jeho zápach.

Stanoví se vaginální pH pomocí indikačního papírku. Normální pH pochvy je 3,5-4,5.

Je-li hodnota pH normální a nebo nižší je třeba pátrat po mykotických elementech v preparátu.(25)

17.1. Mikroskopický preparát

Mikroskopické vyšetření nativního preparátu je nezbytné. Preparát se prohlíží při zvětšení 400x a musí se prohlédnout nejméně 10 zorných polí

Nativní preparát se zhotoví dvakrát: na jeden se přidá kapka fyziologického roztoku a hodnotí se přítomnost klíčových buněk, tj. plochých epitelů s adherovanými bakteriemi, laktobacilů, trichomonád, leukocytů.

Na druhý preparát se přidá kapka 10% KOH a hodnotí se přítomnost kandid.

KOH rozpustí všechny buněčné formy, neporušené zůstanou pouze kvasinky, které jsou v projasněném poli zřetelně viditelné. (25)

Někteří lékaři stále užívají klasické hodnocení MOP podle Jírovce, Petera a Málka. Dnes se ale již toto vyšetření ukazuje jako nedostatečné a neodpovídá současnému pohledu na vulvovaginitis. (24)

Normální poševní sekret obsahuje epitelální buňky s ostrými hranicemi a vaginální flórou tvořenou převážně laktobacily.(7)

Při negativním mikroskopickém nálezu je třeba provést kultivační vyšetření. A v případě recidivujících infekcí je nezbytné stanovení rezistence na antimykotika.

18. Imunologické vyšetření

Součástí imunologického vyšetření žen s rekurentní infekcí je podrobné vyšetření buněčné a protilátkové imunity.

Mezi nejjednodušší testy patří Imunoskin Test. Test slouží k posouzení stavu buněčné imunity a spočívá v intradermální aplikaci antigenu tuberkulinu, toxoplazminu, tetanického a difterického antigenu a kandidinu. Hodnotí se vzniklá indurace za 48 hodin. (32)

V buněčné složce se hodnotí fagocytární aktivita leukocytů a jejich cidní schopnost. Často jsou nízké hodnoty fagocytujících buněk a nižší hodnoty tzv. oxidativního vzplanutí. Vyšetřují se i parametry specifické buněčné imunity, a to imunofenotypizace hlavních subpopulací lymfocytů s určením jejich relativních a absolutních počtů. Jsou nalézány snížené relativní i absolutní počty celkových T- lymfocytů, CD4 i CD8 T- lymfocytů.

Vyšetření protilátkové imunity se zaměřuje na stanovení hladin Ig v séru. Recidivující slizniční záněty jsou příznakem IgA deficience.

Alergologické laboratorní testy zahrnují stanovení celkové koncentrace IgE a stanovení specifických IgE protilátek proti antigenům kandidy, ejakulátu a spermii. (32)

Experimentálně bylo zjištěno, že citlivost a rezistence k infekci *C. albicans* je spojena s rozdílnou aktivací Th₁ a Th₂ buněk. Odpověď Th₁ vede k rezistenci a odpověď buněk Th₂ k exacerbaci nemoci. (29)

19. Antimykotická léčba

Všechna antimykotika se vyznačují vysokou účinností v eradikaci klinických příznaků mykotického agens.

U akutní epizody onemocnění, podepřené charakteristickým klinickým a mikroskopickým nálezem, je praktikována empirická terapie. Léková forma se vybírá podle snášenlivosti a preference pacientky a také z ekonomického hlediska.

Jako první lék je vhodná aplikace lokálního antimykotika.

U terapie rekurentních forem infekce se setkáváme s problémem. Antifungální preparát bývá úspěšný při léčbě jedné epizody, ale nedaří se eradikovat mykotické agens. Selhání léčby může být důsledkem neadekvátní účinnosti antimykotika ve vztahu k non-*albicans* kandidám, vzácně i ke *Candidě albicans*.

U rekurentní infekce je nutná zvýšená pozornost při výběru terapie. Je nutné pečlivé stanovení diagnózy a vyhodnocení anamnestických dat, tj. opakovaný charakter onemocnění, kulturační nález, předchozí etiologie, úspěšnost její terapie, predispoziční faktory. (22)

19.1. Rozdělení antimykotik podle chemického složení

Současná specifická antimykotika lze rozdělit na skupinu imidazolů, triazolů, polyenových antimykotik a ostatních systémových antimykotik.

Imidazolová antimykotika

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy ergosterolu, který je nepostradatelnou součástí buněčné membrány.

Triazolová antimykotika

Mají stejný mechanismus účinku jako imidazoly, ale širší spektrum účinku a výhodnější farmakokinetické vlastnosti. Působí fungistaticky.

Azolová antimykotika mají účinnost 85-90%.

Polyenová antimykotika

Tyto látky se vážou na ergosterol a ovlivní tak permeabilitu buněčné stěny a cytoplazmatické membrány. Jsou to poměrně toxické látky, podávají se výjimečně.(9)

Polyenová antimykotika mají lehce nižší účinnost 75-80%. (22)

19.2. Rozdělení antimykotik podle účinku

Antimykotika s účinkem na buněčnou membránu:

Triazoly 1. a 2. generace, jejichž působení vede k depleci ergosterolu v membráně a tím až k zániku buňky.

Polyenová antibiotika, která působí na principu interakce s ergosterolem a vznikem pórů rozruší membránu, která se stane permeabilnější pro kationty až nakonec dojde k destrukci buňky.

Pradamiciny se vážou na mannoprotein v bun. stěně, to vede k narušení membrány a následně k lýze.

Antimykotika s účinkem na buněčnou stěnu:

Echinikandiny a pneumokandiny způsobí inhibici glukansyntetázy, což vede k depleci glukanu v bun. stěně, osmotické nestabilitě a lýze buňky.

Nikkomyciny inhibují chitinsyntetázu, což vede k zástavě růstu a osmotické fragilitě.

Antimykotika s účinkem na proteosyntézu:

U derivátů sordarinu dochází k interakci s fugálním elongačním faktorem 2 a to vede k zástavě růstu a dělení.

19.3. Terapie akutní kandidózy

Klasickým terapeutickým přístupem je použití vaginálních globulí, čípků, mastí. Množství účinné dávky je nepřímě úměrné délce léčby. Používá se klotrimazol, ekonazol nebo imidazolové preparáty jako oxikonazol, isokonazol. Nověji se používá triazolové antimykotikum terkonazol. Obvyklé dávkování je 1krát denně po dobu 3-7 dnů.

Systémové preparáty se používají obvykle 1-5 dnů. Flukonazol je považován za lék volby, alternativou je itrakonazol s jednodenní nebo třídenní kúrou. Perorální terapie není efektivnější, je ale lépe tolerována, musí se zvážit výhody proti možným vedlejším účinkům

(hepatotoxicita) a možným lékovým interakcím s léky, které se metabolizují přes cytochrom P 450 (claritromycin, cisaprid). Jsou to fluokonazol a itraconazol.(25)

U azolových antimykotik je tendence zkracovat léčebné cykly na délku 1-3 dnů a používat vyšší dávkování. Inhibiční koncentrace zůstává v pochvě i po ukončení terapie.

Obchodní preparát	Léková forma	Dávkování	
Batrafen	crm	1 x 5 g	6-14 dnů
Betadine	sup	1-2 x 200 mg	14 dnů
Boraxglycerin	glo	2 x 600 mg	7 dnů
Canesten	tbl	500 mg	jednorázově
	tbl	2 x 100 mg	3 dny
	tbl	100 mg	7 dnů
Diflucan	cps	150 mg	jednorázově
Fungicidin	tbl	1-2 x 100000 IU	5-21 dnů
Gyno-Daktarin	cps	1 x 1200 mg	jednorázově
	cps	1 x 400 mg	3 dny
	cps	1 x 200 mg	7 dnů
Gyno-Myfungar	tbl	600 mg	jednorázově
Gyno-Pevaryl	glo	1 x 50 mg	14 dnů
	glo	1 x 150 mg	2-3 dny
Gyno-Terazol	glo	1 x 40 mg	6 dnů
	glo	1 x 80 mg	3 dny
	glo	1 x 160/240 mg	jednorázově
Nizoral	tbl	2 x 200 mg	5 dnů
Pimafucin	tbl	1 x 25 mg	20 dnů
	tbl	2 x 25 mg	10 dnů
	glo	100 mg	3-6 dnů
Sporanox	cps	2 x 100 mg	3 dny
	cps	2 x 20 mg	1 den

Tabulka č. 1 - Terapeutická schémata akutní kandidózy (22)

19.4. Terapie recidivující kandidózy

U žen s rekurentním onemocněním je třeba vyloučit všechny predispoziční faktory. To znamená léčit diabetes, vysadit hormonální kontracepci, estrogenovou terapii. Těžší je to při imunosupresivní či kortikosteroidové léčbě. Studie neprokázaly účinnost léčby sexuálních partnerů žen s rekurentním onemocněním.(25)

Preparáty se užívají 3-14 dnů, tím se zvyšuje pravděpodobnost mykologické eradikace, nutné pro zabránění recidiv. Většinou je úplná eliminace kvasinek nemožná a dojde k recidivám. Lze soudit, že v hlubších vrstvách sliznice perzistuje kvasinka a farmakokinetické působení léku není optimální. U systémových antimykotik se zřejmě ve tkáni nedaří dosáhnout vhodné koncentrace k eradikaci.

Podávají se perorální azolová antimykotika někdy kombinované s lokální léčbou.

U kvasinek non-albicans se osvědčilo podání borax-glycerínu a genciánová violeť.

U žen s rekurentní kandidózou se používá dlouhodobá terapie. Úvodní léčba je zaměřena na eliminaci klinických symptomů, pak následuje udržovací fáze, kdy jsou podávány standardní dávky antimykotika 1krát měsíčně nebo týdně po dobu 3-6 měsíců. Aplikace dávky se provádí obvykle kolem menstruace, kdy je nejvyšší riziko vzniku infekce vzhledem k hormonálním změnám ve vagině.

Je nutné zaměřit se na odhalení a zvládnutí faktorů, které jsou hlavní příčinou opakujících se atak mykotického agens.

Při rezistenci na běžnou léčbu je nutno vyloučit přítomnost méně obvyklých kmenů jako *Saccharomyces cerevisiae*, *C. tropicalis*, *C. crusei* (primární rezistence na fluokonazol) a *C.glabrata*. (22)

Obchodní preparát	Forma	Dávkování	
Betadine	sup	1-2 x 200 mg	14 dnů
Boraxglycerin	glo	2 x 600 mg	7-14 dnů
Canesten	tbl	1 x 500 mg	týdně á 6 měsíců
	sup	100 mg	7 dnů
	sup	200 mg + 200 mg	5 dnů 2 x týdně á 6 měsíců
Diflucan	Cps	150 mg	1 týdně á 3 týdny
	Cps	150 mg	1 x měsíčně á 6 měsíců
	cps	2 x 100 mg + 100 mg	1.den 6 dnů
Genciánová violeť	sol		1 x týdně do vymizení příznaků
Gyno-Terazol	glo	1 x 80 mg	6 dnů
Nizoral	tbl	2 x 200 mg	14 dnů
		+ 100 mg	5 dnů Opakovat s nástupem menses á 6 měsíců
Sporanox	cps	2 x 200 mg	1 x měsíčně á 6 měsíců
	cps	200 mg + 200 mg	5 dnů 2 x týdně á 6 měsíců

Tabulka č. 2 - Terapeutická schémata recidivující kandidózy (22)

19.5. Alternativní terapie

Laktobacily mohou bránit rozvoji patogenní mikroflóry ve vagině a to podporuje využití adjuvantní léčby k rekonstrukci vaginálního ekosystému. I když u laktobacilů není důležitá jejich přítomnost, ale spíše produkce peroxidu vodíku, absence jeho tvorby může souviset s nárůstem počtu kandid ve vagině.

Několik studií prokázalo příznivý efekt pravidelného příjmu jogurtů. Problémem je ale variabilní složení mikroflóry těchto produktů. Důležitá je přítomnost *Lactobacillus acidophilus*, kmene produkujícího H₂O₂.(22)

Dieta s vhodnými probiotiky má podpůrný význam v terapii vulvovaginitid. Nejvhodnější jsou kmeny *Lactobacillus brevis* CD2, *L. salivarius* FV2, *L.gasseri* MB3355. Jsou obsaženy v preparátech, např. Probio-fix, Lactpöbacillus acidophilus, NB Acidophilus. (12)

19.6. Hormonální terapie

Kandidy mají ve své cytoplazmě receptory pro estrogeny a jiné pohlavní hormony, proto lze předpokládat možnost přímého ovlivnění jejich vlastností, včetně virulence. Na základě těchto vlastností byla založena studie s podáváním přípravku na bázi progesteronu. Ten byl podáván ženám, u kterých selhávala dosavadní antifungální léčba. Stav žen se léčbou zlepšil a příznivý efekt přetrval i po ukončení terapie.(22)

19.7. Imunoterapie

Imunoterapie by se měla opírat o podrobné imunologické vyšetření a identifikaci příslušného defektu.

Několik studií zaměřených na hyposenzibilizaci ukázalo užitečnost tohoto způsobu léčby.

Při léčbě kandidóz se používají imunomodulátory, přípravky obsahují živé nepatogenní bakterie ve stabilizované kultuře (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*), ve formě vaginálních globulí nebo kapslí k perorálnímu použití. Růst bakterií z preparátu při tělesné teplotě vede k přeměně laktózy a sacharózy na laktát a působením peroxidáz dochází k tvorbě kyslíku, který má baktericidní účinek a vytváří optimální poševní prostředí s pH 3,8 – 4,5.

Candivac

U přípravku Candivac se využívá principu navození imunity proti nejčastějším původcům vulvovaginálních mykóz podáváním antigenního materiálu z inaktivovaných mikroorganismů. Organismus si může tedy vytvořit imunitní odpověď pro případ opakované infekce. Užívá se 1 kapsle denně po dobu 10 dnů, následuje 20 dnů přestávka a tento cyklus se opakuje nejméně třikrát. (37)

Transfer faktor

Transfer faktor z homogenizátu lidských nebo zvířecích leukocytů, který obsahuje komplex biologicky aktivních látek o malé molekulové hmotnosti. Po jeho perorální nebo par-enterální aplikaci dojde k aktivaci fagocytů, ke zvýšení tvorby interferonů a jiných cytokinů, zvyšuje se počet a schopnost aktivace leukocytů. Tato látka moduluje celý imunitní systém. Komerčně dostupný je lidský leukocytární dialyzát Immodin inj. a vepřový transfer faktor Imunor p.o.. Léčba má dobrý efekt u žen s rekurentní kandidózou s laboratorně prokázanou poruchou imunity.

Methisoprinol (Isoprinosine) je perorální imunomodulátor, který stimuluje proliferaci T – lymfocytů a NK buněk, zvyšuje produkci cytokinů.

Levamisol (Decaris) stimuluje počet a funkci T – lymfocytů a zvyšuje chemotaxi a fagocytární aktivitu polymorfonukleárů.

Je-li prokázána alergická reakce 1. typu v příčinné souvislosti s mykotickým zánětem, je namísto specifická alergenová imunoterapie (vakcinace, hyposenzibilizace). Kontinuální vakcinace by měla zmírnit projevy zánětu a zamezit rozšiřování senzibilizace vůči dalším alergenům.(32)

20. Studie užívání preventivních preparátů

20.1. Wobenzym

V roce 2004 byl iniciován odborníky projekt „Ověření účinnosti Wobenzymu v komplexní léčbě opakovaných vaginálních mykóz“, na kterém participovalo 7 ambulantních gynekologických pracovišť v ČR.

Studie se zúčastnilo 62 žen, které užívaly 2krát denně 8 dražé Wobenzymu po dobu 10 týdnů. Sledování žen probíhalo během dvou let.

V roce před zahájením léčby Wobenzymem mělo ze sledovaného souboru 48 žen 4krát mykózu. 6 žen mělo 5krát, 5 žen 6krát, po jedné ženě 7krát, 8krát, 9krát. Po roce zahájení léčby bylo 39 žen zcela bez mykóz. 17 žen mělo mykózu 1krát, 6 žen mělo mykózu 2krát až 3krát.

Výsledky tohoto projektu byly prezentovány na 10. světovém kongresu o infekčních a imunologických onemocněních konaném v listopadu 2007 na Kajmanských ostrovech.(44)

20.2. Polygynax

Studie s podáváním preparátu Polygynax byla prováděna na Gynekologicko – Porodnické klinice LF MU Brno.

Cílem vědecké studie bylo ověření účinnosti kombinovaného lokálního antibiotika Polygynax (Beafor Ipsen, složení neomycin 35 000 IU, polymyxin 35 000 IU, nystatin 100 000

IU v 1 vaginální tobolce). Studii absolvovalo až do konce 16 pacientek rozdělených do 2 skupin, v první skupině byly ženy s příznaky vulvovaginitis a druhá skupina byly ženy asymptomatické, u kterých byla infekce diagnostikována na podkladě mikroskopického nativního preparátu před provedením hysterosalpingografie.

Dávkování přípravku bylo 1 tableta večer po dobu 12 dnů.

Před začátkem léčby v 1.skupině žen jich 8 mělo patologický mikroskopický nález v nativním preparátu, po léčbě již mělo 7 žen fyziologický mikroskopický nález. 1 žena měla nález nespecifické vaginózy.

Ve 2.skupině žen jich všech 8 mělo před léčbou patologický mikroskopický nález a po léčbě měly již nález fyziologický.

V závěru studie byla potvrzena účinnost lokálního antibiotika Polygynax v léčbě vulvovaginitis u symptomatických i asymptomatických žen. Byl prokázán ústup subjektivních potíží i objektivní zlepšení v nativním mikroskopickém preparátu.(42)

21. Závěr

Vaginální kandidóza patří mezi nejběžnější onemocnění ženského genitálu. Postihuje nejčastěji ženy ve fertilním věku. Diagnostika a léčba těchto infekcí by neměla být podceňována. Chronická vaginální kandidóza je komplexní onemocnění, na kterém se uplatňuje řada faktorů. Proto je nutné zvážit všechny souvislosti, eliminovat rizikové faktory, identifikovat etiologické agens a stanovit rezistenci na antimykotika.

Opakovaná a dlouhotrvající kandidóza může ovlivnit kvalitu života ženy, zanechat zdravotní následky i narušit partnerské soužití.

22. Seznam použité literatury a internetových adres

1. Votava M. et al.: Lékařská mikrobiologie speciální, Neptun, 2003, str. 217-222
2. Koleta F.: Infekce a zánět v gynekologii a porodnictví, Grada Publishing, Praha 1995, str.18-23
3. Čepický P.: Vulvovaginitis, Moderní gynekologie a porodnictví 10/2001, str.285
4. Kobilková a kol.: Gynekologická cytodiagnostika, Galén, str. 51
5. Mašata J.: Vulvovaginální infekce, Gynekologie po promoci, 2005/05, str.8 -16
6. Kotál L., Tomšíková A., Vraná D.: Příspěvek k lokální léčbě recidivující vaginální kandidózy, Klinická mikrobiologie, 1994, str.3-4
7. Čepický P.: Vulvovaginální mykóza, Moderní babictví, 2003
8. Rosypal S.: Úvod do molekulární biologie, 2. díl, Brno, Rosypal S., 1999
9. Votava M. et al.: Lékařská mikrobiologie obecná, Neptun 2001, str. 184-186
10. Chmel R.: Nejčastější poruchy poševního prostředí, Causa Subita 2/5
11. Ocana VS, Nader- Marcias ME: Vaginal lactobacilli: self- and co- aggregating ability, br. J. Biomed.Sci., 2002, 59, str.183-190
12. Hronek M., Kudláčková Z., Jílek P., Hrnčiariková D.: Probiotika v profylaxi a terapii nádorových onemocnění a vulvovaginitid, Interní medicína pro praxi, 3/2006
13. Špaček J., Buchta V., Jílek P. et al.: What does it mean the diagnosis of recurrent vulvovaginal candidosis? 9th World Congress for Infectious and Immunological Diseases in Obstetrics and Gynaecology, Urology and Dermatology, Maceio, Brazil, Book of Abstracts, November 19-26, 2005, 62
14. Čepický P.: Vulvovaginitis, Moderní gynekologie a porodnictví, 10/2001, 285
15. Drake T.E., Maibach H.I.: Candida and candidiasis: Cultural conditions, epidemiology and pathogenesis, Postgrad Med, 1973, 53, 83-87
16. Špaček J., Buchta V.: Itraconazole in the treatment of acute and recurrent vaginal candidosis: Comparison of the therapeutic effectiveness and occurrence of relapses in on-day and three-day regimen, Mycoses, 2005, 48, 165-171
17. Berg A.O., Heidrich F.E., Fihn S.D. et al.: Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice, JAMA, 1984, 251, 620-625
18. Špaček J., Buchta V., Veselský Z. et al.: Interakce kvasinek s hostitelem ve vztahu k urogenitálnímu traktu, vulvovaginální kandidóza, urologické aspekty mykotických onemocnění, Česká Gynekologie, 2003, 68, 432-439
19. Špaček J., Buchta V., Jílek P.: Clinical aspects and luteal phase assessment in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis, European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 2007, 131, 198-202

20. Kestřánek J., Jílek P., Špaček J. et al.: Chronický vulvovaginální dyskomfort – problematika stále aktuálnější, Sborník abstrakt, 4. Česko - slovenská mezioborová konference lékařské mykologie, Pardubice, 2005
21. Majer J.: Vulvitis a kolpitis, Causa subita 1/7
22. Buchta V., Špaček J., Jílek P.: Mykotické infekce ženského genitálu (III. část-terapie), Gynekolog, 1998, 7/2, str. 73-82
23. Čepický P.: Nemoci pochvy a vulvy, Moderní gynekologie a porodnictví, 2005, str. 226-227
24. Čepický P.: Gynekolog a porodnický zánět, Moderní gynekologie a porodnictví, 2001, str. 286-291
25. Soper D.E.: Diagnostika a léčba vaginitidy, Gynekologie po promoci, 2005, str. 6-8
26. Bio-Rad : CandiSelect™ 4 – manuál pro použití
27. Kocková – Kratochvílová A.: Kvasinky a kvasinkovité mikroorganismy, Alfa, Bratislava, 1982
28. Miller E., Löffler W.: Mykologie, Thieme, Stuttgart, 1971
29. Tomšíková A.: Kongres francouzské společnosti lékařské mykologie, Klinická mikrobiologie, 2000/05, str. 173
30. Čepický P.: Chronické recidivující vulvovaginitidy, Moderní gynekologie a porodnictví, 2008
31. <http://www.vnl.xf.cz/gyn/gyn-zanety.php>
32. http://www.pharmanews.cz/2004_04/vagina.htm
33. <http://www.fnb.cz/gyn/informace/ATB/ATB-terapie.htm>
34. <http://www.gyne.cz/clanky/1998/298cl10.htm>
35. www.candida.unas.cz/
36. [http://lm.biovendor.cz/index.php?cat=004.002.001.001&c_main_id_set=213&action=price-list&menu=set&&relLeadP\[cws_catalogue\]=pcode_dsc&relOrderType\[cws_catalogue\]=asc&myRelsstr\[cws_catalogue\]=&&f\[cws_catalogue\]=20&pageId\[cws_catalogue\]=1&pageDir\[cws_catalogue\]=nextwww.biovendor.cz](http://lm.biovendor.cz/index.php?cat=004.002.001.001&c_main_id_set=213&action=price-list&menu=set&&relLeadP[cws_catalogue]=pcode_dsc&relOrderType[cws_catalogue]=asc&myRelsstr[cws_catalogue]=&&f[cws_catalogue]=20&pageId[cws_catalogue]=1&pageDir[cws_catalogue]=nextwww.biovendor.cz)
37. <http://www.candivac.cz/index.php?obsah=10>
38. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Kvasinky>
39. <http://www.vesmir.cz/clanek.php3?CID=5406>
40. http://www.itest-plus.cz/editor/genhtml.pl?loc=itest-plus&table=soupravy_6_p
41. <http://kmil.trios.cz/kmil07044c.htm>
42. http://www.praktickagynekologie.cz/pdf/pg_03_03_05.pdf
43. http://www.medicina.cz/verejne/clanek.dss?s_id=6689&s_rub=0&s_sv=21&s_ts=39573,8791550926
44. <http://www.presstone.net/rozhr2.php?id=240>

45. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Candida-albicans>

46. <http://www.hpb.cz/cz/cas/00-3/main.html>