

## Obsah

1	Teoretická část .....	3
1.1.	Úvod.....	3
1.2.	Mikrobiologie RVVK.....	3
1.2.1.	Patogeneze RVVK.....	4
1.2.1.1.	Adheze kvasinek.....	4
1.2.1.2.	Přechod do hyfové formy.....	5
1.2.1.3.	Invaze do epitelu.....	5
1.2.2.	Vnější příčiny RVVK.....	6
1.2.3.	Vnitřní příčiny.....	6
1.2.3.1.	Hladina hormonů a těhotenství.....	6
1.2.3.2.	Vliv mikrobioty na vznik VVK.....	11
1.2.3.3.	Diabetes mellitus.....	11
1.2.3.4.	Imunologický profil pacientek s VVK.....	11
1.2.3.5.	Humorální imunita.....	24
1.2.3.6.	TH1 verzus TH2 imunitní odpověď.....	25
1.2.3.7.	Indukce TH1 a TH2 imunity.....	26
1.2.3.8.	Imunita a kandidové vaginózy.....	28
1.2.4.	Závěr.....	28
1.3.	Systémová imunita.....	29
1.3.1.	Vnější příčiny.....	29
1.3.1.1.	Antikoncepce.....	29
1.3.1.2.	Antibiotika.....	29
2	Diskuze.....	30
3	Závěr.....	30
4	Literatura.....	30
5.....		30

# 1 Teoretická část

## 1.1. Úvod

Rekurentní vaginální kandidóza (RVVK) je celosvětový problém postihující miliony žen. Zůstává významným problémem u žen v plodném období života. Vulvovaginální kandidóza je nejčastějším důvodem návštěvy gynekologické ambulance a zároveň jsou to také kvasinky s jejich bezpříznakovou přítomností se v oblasti pochvy běžně setkáváme. Zatímco asi 75% žen bude mít za svůj život zkušenost s jednou epizodou vulvovaginální kandidózy, významné některé z těchto žen budou mít následně zkušenost s rekurentní vulvovaginální kandidózou. (Corrigan a spol. 1998)

Rekurentní forma je velmi bolestivá a nepříjemná nemoc postihující 3-5 % žen. Rekurence této nemoci je buď pokládána za hypersenzitivitu nebo za imunodeficienci. Je zřejmé, že soužití makroorganismu a kvasinek ovlivňuje více faktorů. Mimo virulenci daného kmene kvasinek se na interakci podílí jednak prostředí, ve kterém k ní dochází, jednak imunitní systém hostitele. Vedle lokálního slizničního imunitního systému je to i systémová imunita. (Clancy a spol. 1999)

Dosud není přesně známá patogeneze. Ani obranný mechanismus pacientky vůči kandidové nákaze není zatím dobře znám, nejnovější studie ukazují na slizniční imunitu sdruženou s buňkami Th1. Nedá se vyloučit ani vliv hormonů, jejichž hladina se mění v průběhu menstruačního cyklu a tím ovlivňuje vnímavost ke kandid.

~~C. albicans~~**C. albicans** je potenciální alergen, v některých situacích způsobuje lokální hypersenzitivitu, což může být faktorem, který je významný v rekurenci tohoto onemocnění.

## 1.2. Mikrobiologie RVVK

Existuje přibližně 150 druhů kandid, které se dále dělí do 4 skupin.

Nejčastější původce vulvovaginální kandidózy představuje asi 5 druhů kvasinek. **C. albicans** je nalezena přibližně u 80 - 90 % případů vulvovaginálních kandidóz.

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Další druhy, které mohou být též nalezeny jako příčiny vulvovaginálních candidóz jsou :

*C. tropicalis* - asi v 5% případů

*C.pseudotropicalis*

*C. krusei*

Další druhy jako *C. parapsilosis* a *C. guilliermondi* jsou jen zřídka určeny jako příčiny vaginitidy. (Ferrer J. 2000)

V nedávných letech byly nalezeny změny v epidemiologických trendech.

Jde o významné zvýšení počtu vaginitid způsobených non albicans druhy kandid, zejména *C. glabrata* a *C. tropicalis*. Zvýšení výskytu druhů non albicans bylo pozorováno zejména u rekurentních případů ~~candiditid~~candidóz.

Zvýšení frekvence non albicans druhů souvisí s častějším a nepřiměřeným užíváním antimykotických léčiv. Vymýcení ~~Candidy albicans~~*C. albicans* způsobuje nárůst druhů, které jsou rezistentní k antimykotikům.

~~Candida Albicans~~*C. albicans* je dimorfní houba, která byla nalezena ve dvou rozdílných stavech jako blastospóry a jako hyfy. Blastospóry jsou fenotypově výhodnější pro rozšíření, diseminaci a transmisi. Blastospóry jsou také rezistentními formami této houby, které jsou spojené nesymptomatickou kolonizací. (Ferrer J. 2000)

### 1.2.1. Patogeneze RVVK

Aby ~~Candida Albicans~~*C. albicans* působila jako patogen, musí projít třemi stadii interakcí.

#### 1.2.1.1. Adheze kvasinek

je rozhodující pro zachycení na epitel. Adherence ~~Candidy~~*C. albicans* je silnější než adherence u ~~Candida glabrata~~ a ~~Candida tropicalis~~, ~~Candida pseudotropicalis~~ a ~~Candida krusei~~. Kandidy jsou schopny navázat se na receptor na vaginálním epitelu, Zvláště k receptorům obsahujícím fosfolipidy a fibronektin. Ukazuje se, že u kvasinek jsou základem adherence proteiny v houbové membráně. Tyto proteiny jsou schopny zakotvit na receptoru v povrchových buňkách vaginálního epitelu. V laboratorní zkoušce se ukazuje velká variabilita adherence. Ta je patrně ovlivněna estrogeny ve vaginálním epitelu. Zvláště **povrchové zvýšení** estrogenů je v období těsně před menstruací a po menopauze. Na druhou stranu, těhotenství, stejně jako užívání orální antikoncepce

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

obsahující vyšší dávky estrogenu, způsobuje zvýšení adheze a vyšší počet symptomatických infekcí. Na základě těchto dat lze říci že symptomatická vulvovaginální ~~candiditida~~ kandidóza je nemoc související s dybalancí hormonů.

Jiný faktor ovlivňující adhezi kandid je kompetice s vaginálními laktobacily. Jde o jejich koagregaci a blokování adheze kvasinek k povrchovým receptorům v buňkách vaginálního epitelu. Takže redukce počtu laktobacilů v normální mikrobiotě může způsobit nerovnováhu a vyprovokovat vulvovaginální kandidózu. (Ferrer 2000)(~~Ferrer J. 2000~~)

#### 1.2.1.2. Přechod do hyfóvé formy

Kvasinka ve formě blastospóry není patrně schopna penetrovat do epitelů. U některých mutantních forem Candidy C. albicans bylo prokázáno že nejsou schopné vytvořit své mycelium, tyto mutantní formy vykazovaly nižší schopnost způsobit vulvovaginální kandidózu.

Exogenní faktory podporující vznik hyf mohou spouštět vaginitidy. Například estrogény podporují tvorbu mycelií v ~~Candidách~~ kandidách. Na druhé straně ketokonazolové látky zabraňují konverzi na hyfy a mohou být užity v profylaxi atak RVVK. (Ferrer 2000)

#### ~~1.2.1.3.~~ (~~Ferrer J. 2000~~)

#### ~~1.2.1.4.~~ 1.2.1.3. Invaze do epitelu

~~Candidy~~ Kandidy jsou schopny penetrace a invaze do povrchových buněk. Je to například mycelium, které prorůstá. Studie pomocí elektronového mikroskopu ukazují intracelulární penetrační průduchy. Z biochemického hlediska souvisí penetrace do epitelálních buněk s produkcí některých proteáz hyf.

Invaze do epitelu také způsobuje uvolnění dalších substancí jako jsou prostaglandiny a bradykininy, indukujících zánětlivé změny v tkáni. Tyto procesy mohou vést k edému, erytému, zvýšení exudátu a odumírání buněk. Tyto změny mohou být pozorovány kolposkopicky. Ukazují difúzní nebo ohniskových zánět pochvy.

Bělavý výtok obsahuje směs hyf, neživých odloučených vaginálních buněk a polymorfonukleáry.

Zvýšené množství blastospór ve vaginálním prostředí může spustit invazi a tím vaginální kandidový zánět. Jako důležitější faktor se však předpokládá zvýšená frekvence sexuálních styků, nicméně vulvovaginální kandidóza není

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

považována za sexuálně přenosnou nemoc. Další možný důvod výkytu blastospór ve vagině je infekce ze střevního traktu. Nelze vyloučit že nepřiměřená osobní hygiena může způsobit zvýšení počtu kvasinek ve vagině. (Ferrer 2000)(Ferrer J. 2000)

### 1.2.2. Vnější příčiny RVVK

Četnost myotických kolpitud i jejich recidiv stále stoupá. Je velká řada predisponujících faktorů tohoto nárůstu. Za hlavní je považována opakovaná, mnohdy i zbytečná léčba běžných nákaz dýchacích cest širokospektrými antibiotiky, probíhající těhotenství, aplikace hormonálních kontraceptiv, diabetes mellitus, negativní dietní a hygienické návyky, zvýšená sexuální promiskuita, zrychlené životní tempo s narůstajícím pobytem ve velkých kolektivech a s častější expozicí infektům hlavně virové etiologie, s následnou dysregulací imunitních funkcí. Rovněž stresové situace, indukované psychosociální situací, vedou k oslabení imunitního systému a představují možný spouštěcí mechanismus vzniku vulvovaginální kandidózy. (Koukalová a spol. 2001)

Naformátováno: Barva písma: Černá

## 1.3.

### 1.2.3. Vnitřní příčiny

#### 1.3.1.1.2.3.1. Hladina hormonů a těhotenství

Účel této studie bylo lepší pochopení přispění estrogenu a progesteronu ve vnímavosti k primární experimentální vaginální infekci *C. albicans* a vliv progesteronu na systémovou nebo lokální imunitu aktivní v přítomnosti nebo absenci estrogenu.

Jak již bylo uvedeno, zdá se, že RVVK je onemocnění hormonálně závislé. Akutní epizody VVK se často vyskytují během těhotenství a během luteální fáze menstruačního cyklu. Tehdy je hladina progesteronu a estrogenu zvýšena. Jsou využívány experimenty modelů vaginálních infekcí *C. albicans* u hlodavců pro studii role reprodukčních hormonů v léčbě VVK. Tyto studie zkouší efekty estrogenu a progesteronu na různé aspekty experimentální infekce spolu s relativní odpovědí buněčné mediální imunity. Výsledky ukazují, že snížení koncentrace estrogenu způsobené infekcí *C. albicans* a poměry způsobené experimentální infekcí v inokulovaných zvířatech, nemohou být léčeny změnou

Naformátováno: Odrážky a číslování

Naformátováno: Nadpis 3

Naformátováno: Odrážky a číslování

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

koncentrací progesteronu. Progesteron nemá efekt na vznik a přežití infekce. Kvasinkové buňky mají receptory jen pro estrogen.

Další výsledky studií s estrogeny ukázaly, že přetrvání infekce může být ovlivněna rozsahem inokula *C. albicans* při koncentracích estrogenů blízké suprafyziologickým nebo fyziologickým. Nakonec bylo prokázáno, že estrogen redukuje schopnost vaginálních epitelálních buněk inhibovat růst *C. albicans*. Tyto výsledky napovídají, že estrogen je nejdůležitější faktor v hormonálně asociované vnímavosti k VVK. Tuto schopnost se však nepodařilo prokázat u progesteronu. (P. L. Fidel a spol. 2000)

Nejnovější data z experimentálních myších modelů ukazuje, že převažující v obraném mechanismu mukózních tkání proti infekci *C. albicans* je buněčná mediální imunita T buněk a cytokinů. Nicméně otázkou zůstává, zda je role kandida specifického systému CMI nebo lokální CMI v obraně proti vaginální candidové infekci. Stav pseudoestrus se považoval za hlavní důvod vzniku a udržování infekce. Nedemonstrativní efekty na in vivo kandida specifické CMI neprokazují jak reprodukční hormony napadají hostitelovu obranu při reakci na infekci. Jako inhibiční efekt na obě imunity vrozenou i získanou byl skutečně prokázán estrogen i progesteron. (P. L. Fidel a spol. 2000)

Efekt progesteronu na experimentální VVK. K určení efektu progesteronu na vznik primární vaginální infekce byl progesteron dáván v přítomnosti nebo nepřítomnosti estrogenu.

Při absenci exogenního estrogenu, vaginální titr kvasinek pouze při progesteronových léčích byl stejný jako u neléčených myší. Výsledky tím pádem ukazují, že není rozdíl u myší léčenými pouze estrogenem a myší léčenými estrogenem i progesteronem. Závěr je, že léky s progesteronem nemají žádný efekt na vysoký výskyt kvasinek ve vagině. (P. L. Fidel a spol. 2000)

Studie ukazuje, že progesteron nemá též žádný efekt na částečnou ochranu proti sekundární infekci.

Pro další vysvětlení závislosti experimentální vaginální kandidózy na estrogeny byla provedena série dalších experimentů, které vedly k určení vlastností hormonální závislosti. První studie limituje velikost inokula organismů v přítomnosti estrogenu která způsobí VVK. Druhá studie ohodnotila časový limit zavedení inokulace na experimentální infekci. Dále jsme určili následek přerušení léčby estrogenem na vaginální kvasinkové zatížení.

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

## Závěr

Po nějakou dobu může, ale nemusí být infekce kandidózy viditelná, tato doba je často závislá na přítomnosti reprodukčních hormonů. Specifická role estrogenu a progesteronu však není známa. Živočišné experimentální studie mohou ukazovat na limitu estrogenu. Ale nevíme jakou roli může mít na infekci progesteron. Našli jsme značnou flexibilitu v užití estrogenu. Koncentrace estrogenů blízké fyziologickým byly stejně účinné jako suprafyziologické koncentrace udržující experimentální infekce indukovaných širokým rozsahem inokula *C. albicans*. (P. L. Fidel a spol. 2000)

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Dodatečně jsme objevili, že perzistence infekce může být také pozorovaná u léčby estrogeny začínající o několik dní před nebo po inokulaci. Tyto výsledky ukazují, že infekce může být iniciována po kontaktu inokula se sloupcovými nebo šupinovými epiteliálními buňkami. Proto estrogení receptory na *C. albicans* nemusí být stěžejní pro iniciaci adherence k vaginální tkáni.

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Nicméně estrogen je potřebný během prvních 7-10 dnů po inokulaci, jak je evidentně vidět v rapidním poklesu možnosti rozvinutí infekce mezi 7. a 14. dnem v nepřítomnosti léků s estrogenem a nedostatkem schopnosti estrogenu indukovat infekci. Pokud byla léčba estrogeny odložena bylo potvrzené náhlé vyčištění od infekce. (P. L. Fidel a spol. 2000)

Na rozdíl od estrogenů, léčba pouze progesteronem nemohla podporovat experimentální vaginální infekce. Ve skutečnosti vaginální kvasinkové osídlení v progesteronové léčbě zvířat bylo sníženo oproti těm v neléčených zvířatech. To odporuje dosavadním nálezům. Avšak toto může být následkem nedostatku nebo redukce vlivu endogenního estrogenu. Za normální situace infiltrované leukocyty mohou mít za následek zvýšené očištění od kandidy shluknutím germinálních tubul. Je to mechanismus podobný pozorovanému od Kischmana a Collerada v krysách. Zajímavé je, že progesteron nemá žádný efekt na titr vaginální infekce v přítomnosti estrogenu. Koncentrace užitého progesteronu nebyly příliš vysoké v porovnání s estrogenem, podíl estrogenu a progesteronu v extrémních případech byl 1:150. (P. L. Fidel a spol. 2000)

Vzato dohromady estrogen je častěji dominantní ve vzniku experimentální vaginální infekce a není ovlivňován přidáním progesteronů.

Pohlavní hormony ovlivňují charakter vaginálního prostředí, zvláště pH, spektrum protilátek a dále působí přímo na slizniční imunitní systém pochvy. Za

přítomnosti vysokých hladin estrogenů byla popsána v poševním sekretu snížená hladina IgG a IgA. (Jílek a spol. 2005) Dále mohou estrogény působit přímo na kvasinky prostřednictvím receptorů a regulovat jejich morfogenezi. ~~Některé studie ukazují na význam pohlavních hormonů ve VVK.~~

Podle ~~těchto~~ dat z živočišných modelů předpokládáme, že estrogen je primární faktor ve vnímavosti k vaginózám během luteální fáze menstruačního cyklu. Zatímco progesteron nijak neovlivňuje vnímavost k vaginózámkandidózám. ~~— I přes vyšší koncentrace progesteronu oproti estrogeneru v této době.~~ Toto koreluje s menším rozšířením vaginózy u žen beroucích antikoncepci s vyšším podílem gestagenu. ~~Na druhé straně můžeme spekulovat že je to vrcholná hladina estrogeneru během krátké ovulační fáze menstruačního cyklu, při které vznikají vaginální infekce. Podobně podle našich dat můžeme~~ Můžeme také předpokládat že navzdory vysoké hladině progesteronu během těhotenství, je více pravděpodobná zvýšená incidence vaginóz v důsledku zvýšených koncentrací estrogeneru. (Fidel a spol. 2000)

~~Tato dominantní role estrogeneru oproti progesteronu ve vzniku a udržení vaginální infekce není shodná s faktem, že séra žen v luteální fázi mají větší pravděpodobnost růstu hyf *C. albicans* než v sérech u žen v ovulační fázi.~~

~~Další zajímavá~~ Je nutno předpokládat efekt pohlavních hormonů na imunitu sdruženou s infekcí *C. albicans*. Už dříve ~~jsme ukázali~~ bylo ukázáno, že estrogény podávané myším nemají efekt na ~~kandida~~ protikandidovou specifickou imunitu). ~~Zde též ukážeme, že progesteron nemá žádný efekt na kandida specifické DTH během primární infekce nebo na imunitní odpověď během sekundární infekce. Navíc podobné hladiny pozitivních DTH v léčených zvířatech pouze progesteronem ve srovnání se zvířaty léčenými estrogenem ukazuje, že u zvířat je podobné vystavení antigenům *C. albicans* bez ohledu na hormonální léčbu a z toho plynoucí vaginální kvasinkový titr.~~ Tyto výsledky ukazují různý inhibiční efekt estrogeneru a progesteronu na systémovou imunitu zahrnující specifickou protikandidovou odpověď.

Zatím jsou estrogény považovány za důvod infekce. ~~Vyhodnocení obrany musí proběhnout v přítomnosti estrogeneru.~~ Když je estrogen inhibován pak odpověď lokální imunity je silnější. ~~Toto se děje obdobně při koncentracích blízkých fyziologickým. To jsou hlavní efekty estrogeneru na vaginální epitelální buňky in vitro.~~ Na druhé straně progesteron potlačuje mnoho z efektů estrogeneru.

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Podtržení

Naformátováno: Písmo: Kurzíva, Podtržení

Naformátováno: Podtržení



~~Nedávné pozorování významné down regulace cytokinů, které jsou přítomny ve vyšších koncentracích ve vaginálních tkáních u léčených nebo infikovaných myší, ukazuje možnost nedostatečné CMI proti sekundární infekci a také možná neúčinná obrana proti sekundární infekci, bez ohledu na pohlavní hormony. Vrozená obrana zajištěná polymorfonukleárními lymfocyty (PMNs) má minimální efekt na vaginální houbové osídlení in vivo, navzdory jejich schopnosti zabít *C. albicans* in vitro. Jsou často přítomné ve vaginálním tekutém výplachu během infekce. Zajímavé je, že PMNs antikandidové aktivity in vitro má malý efekt oproti PMNs in vivo bez ohledu na to, zda estrogen či progesteron je nebo není přítomen.~~

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

~~Byla též prokázána vrozená obrana vaginálního epitelu proti kandidě. Ukázalo se, že vaginální epitelové buňky inhibují růst *C. albicans* in vitro. Tato studie ukazuje, že léčba myší pomocí estrogenu významně redukuje aktivitu anti kandidových středních epitelálních buněk. To je v souladu s výzkumem, který byl proveden s primáty a ukazuje, že vrstevnaté šupinaté epitelové buňky nemohou být účinné v kontrole růstu *C. albicans*. Epiteliální buňky představují pouze formu vrozené rezistence na *C. albicans* ve vaginální mukóze. Tato redukce nebo absence odpovědi anti kandidových středních epitelových buněk v přítomnosti estrogenu může být další faktor spojený s estrogen závislou vnímavostí k infekci.~~

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Shrnuté výsledky studií ukazují, že estrogen je dominantní reprodukční hormon, který podporuje a udržuje experimentální vaginální infekci *C. albicans* a redukuje inhibiční aktivitu epitelálních buněk proti kandidě. Progesteron nemá žádný prokazatelný efekt na vaginální infekci nebo na systémovou či lokální imunitu. Dohromady tyto výsledky ukazují, že pouze estrogen je důležitý ve vnímavosti reprodukčních orgánů k vaginální infekci způsobenou *C. albicans*.

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Predispozičními faktory RVVK může být těhotenství. Během těhotenství je zvýšená vaginální vnímavost k infekci s vysokým podílem kolonizace a symptomatickou vaginitidou. Vysoká hladina estrogenů způsobuje zvýšenou hladinu glykogenu v epitelu, který je zdrojem energie pro růst a klíčení kandid.

Gestagenní **hyperestrogenidáza** podporuje adhezi kandid a jejich klíčení, jako následek toho jsou houby schopnější penetrovat vaginální stěnu.

Proto je vulvovaginální kandiditida velmi častá v těhotenství.

#### ~~1.3.1.2.1.2.3.2.~~ **Vliv mikrobioty na vznik VVK**

Přítomná mikrobiota je bariéra proti kandidové infekci. *Laktobacily* jsou zapojené ve 3 ochranných mechanismech:

Za prvé, soutěží s kandidou o výživu, toto ovšem není nejefektivnější způsob obrany. Ve skutečnosti na experimentálním vzoru může být ukázáno, že pro přežití laktobacilů a kandid je důležité jejich soužití bok po boku.

Za druhé, laktobacily způsobují kongregační procesy, které blokují epitelální receptory pro blastospóry kandid. Takto nemůže dojít k adhezi kandidy na epitel vagíny.

Za třetí laktobacilus produkuje některé substance, které zabraňují klíčení mycelia. Tyto mechanismy mohou vysvětlit vznik klinické kandidózy při podání některých antibiotických léků, které způsobí depleci laktobacilové flóry.

#### ~~1.3.1.3.1.2.3.3.~~ **Diabetes mellitus**

Vaginální kolonizace a vulvovaginální kandidózy jsou běžnější u diabetických žen než u zdravých žen. Metabolické změny způsobují predispozici ke klinické vaginitidě. Je to nejspíše jiné využívání a rozložení glykogenu ve sliznicích. U diabetických žen je hladina glykogenu v epitelu vagíny zvýšena a tím lépe přístupná pro kandidy. Tyto faktory jsou nicméně minimalizovány prostředky užívanými pro kontrolu diabetu.

#### ~~1.3.1.4.1.2.3.4.~~ **Imunologický profil pacientek s VVK**

~~Četnost myotických kolpitid i jejich recidiv stále stoupá. Je velká řada predisponujících faktorů tohoto nárůstu. Za hlavní je považována opakovaná, mnohdy i zbytečná léčba běžných nákaz dýchacích cest širokospektrými antibiotiky, déle probíhající těhotenství, aplikace hormonálních kontraceptiv, diabetes mellitus, negativní dietní a hygienické návyky, zvýšená sexuální promiskuita, zrychlené životní tempo s narůstajícím pobytem ve velkých kolektivech a s častější expozicí infektům hlavně virové etiologie, s následnou dysregulací imunitních funkcí. Rovněž stresové situace, indukované psychosociální situací, vedou k oslabení imunitního systému a představují možný spouštěcí mechanismus vzniku vulvovaginální kandidózy. (D. Koukalová a spol. 2001)~~

Výskyt opakujících se epizod myotických ~~kokpitid~~ kolpitid vysvětlují v současné době dvě teorie :

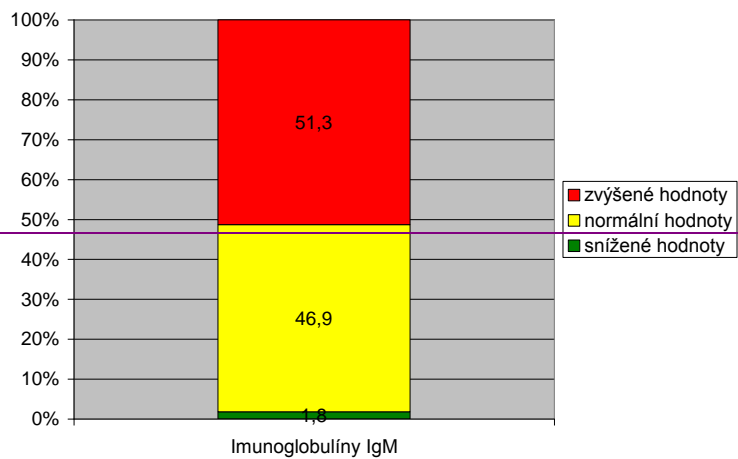
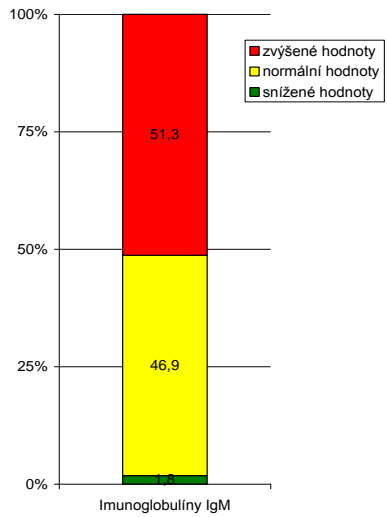
První považuje každou další vaginální kandidózu za novou reinfekci.

Druhá ji charakterizuje jako opakující se relaps po nedostatečné eradikaci kandid v pochvě pří-po předcházející infekci, resp zanesení kandid z jiných lokalit.-

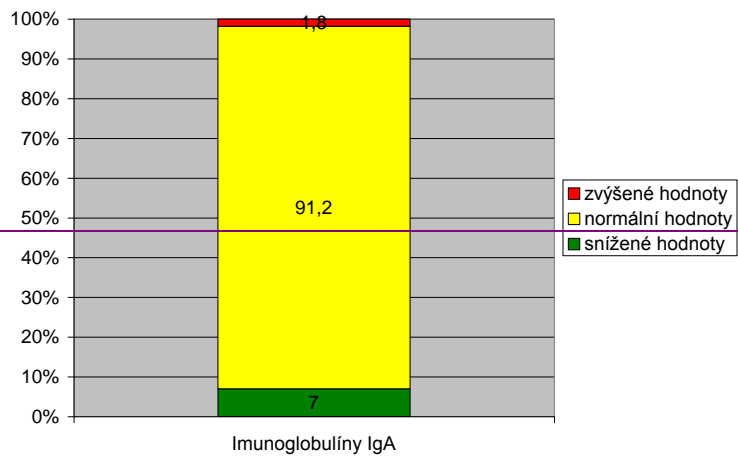
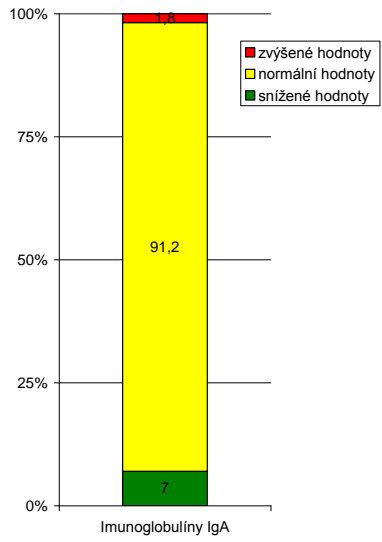
V obou případech se v patogenezi onemocnění uplatňují stejné faktory virulence kvasinkových buněk, především jejich adheziny, IgA proteázy a schopnost jejich přechodu z formy blastospórové do myceliární. To umožní kandidám průnik sliznicí do hlubších vrstev tkání, kde zpravidla unikají účinkům lokálních antimykotik, a navíc, změny růstové formy způsobují i změny antigenních struktur: imunitní mechanismy namířené proti blastospóře nemusí být účinné proti myceliu. Problematika aktuálního stavu imunitního systému pacientek, zejména na slizniční úrovni a podrobnější poznání vlivů hormonálních změn, představují další možné faktory ovlivňující patogenezi kandidové kolpity. Individuální posouzení obranyschopnosti organismu a případný nález odchylek umožňuje doplnění běžné antimykotické léčby imunorestauračními postupy. Metodicky snadnější je hodnocení systémové, imunity, tj. parametrů získaných z obvodové krve, více informací ovšem může poskytnout vyšetření lokální imunity, neboť se zdá, že vaginální kompartment je nadán dosti velkou autonomií.

Cílem studie (D. Koukalová a spol. 2001) bylo ověření imunologického profilu žen s vleklými kvasinkovými záněty pochvy a možnosti jeho ovlivnění vakcínoterapií. **Studie Jílka spol (2005) měla za cíl nalézt případné odchylky imunologických parametrů určených v obvodové krvi.**

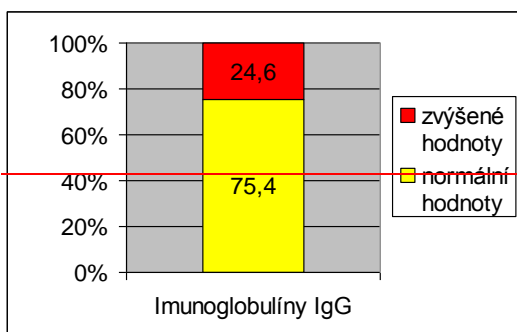
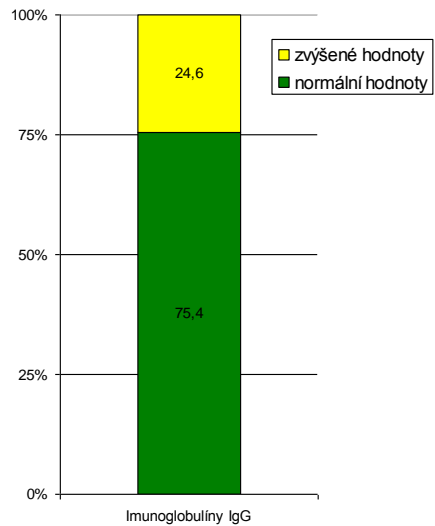




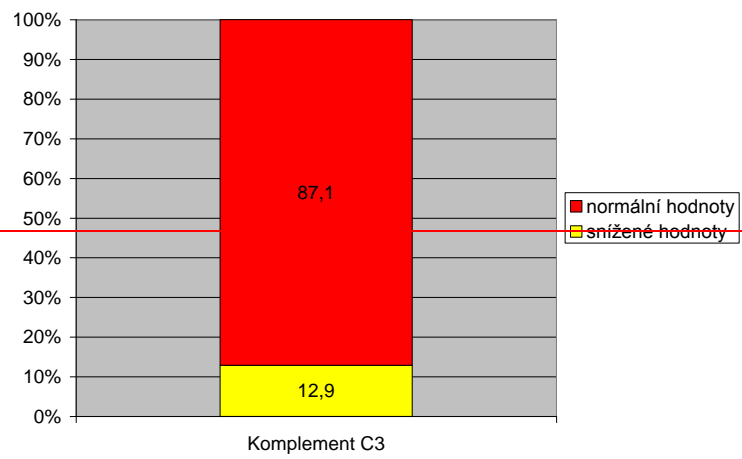
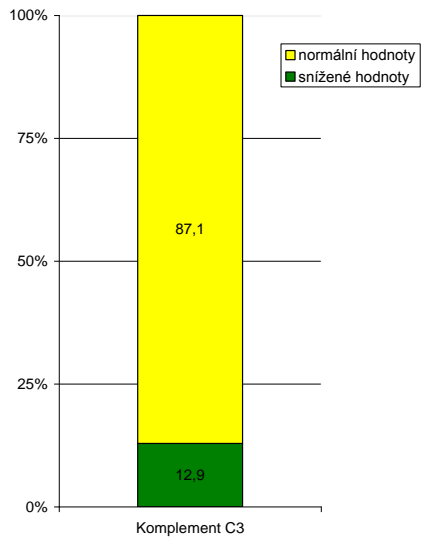
Naformátováno: zarovnání na střed



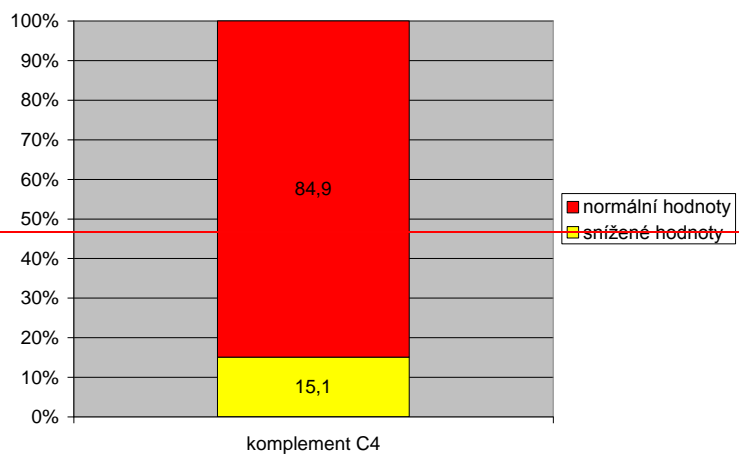
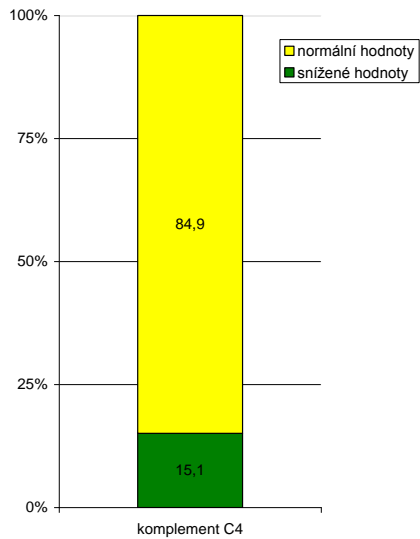
Naformátováno: zarovnání na střed



Hladiny komplementových složek byly sniženy u 31 pacientek, přičemž u 14 pacientek (12,9%) se jednalo o pokles složky C3 a u 17 (15,1%) složky C4.

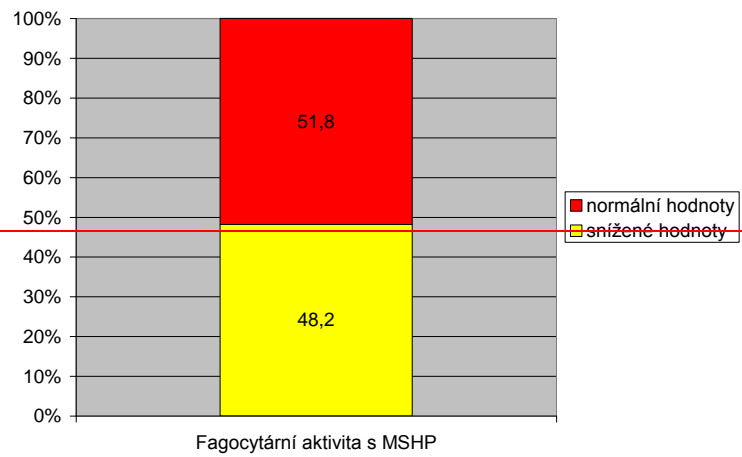
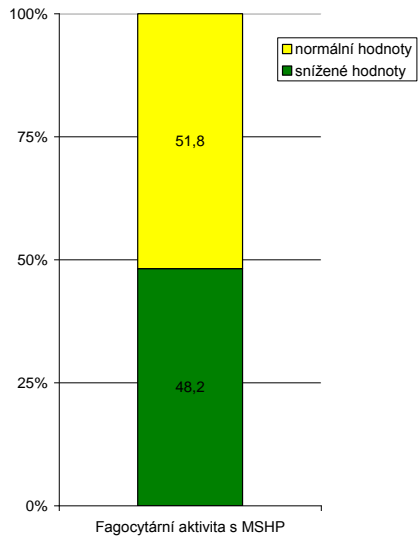


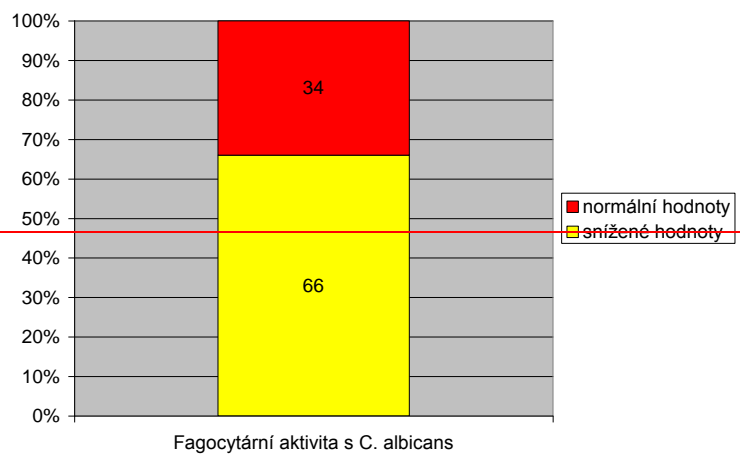
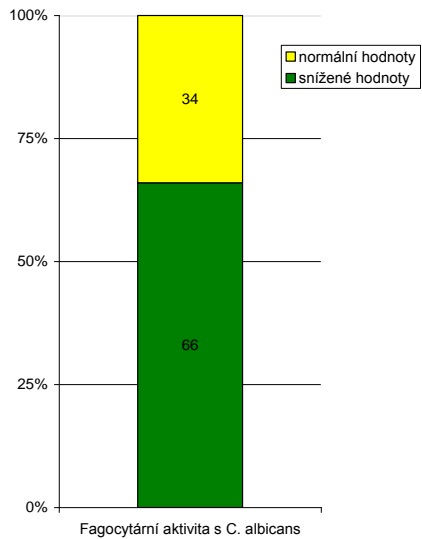




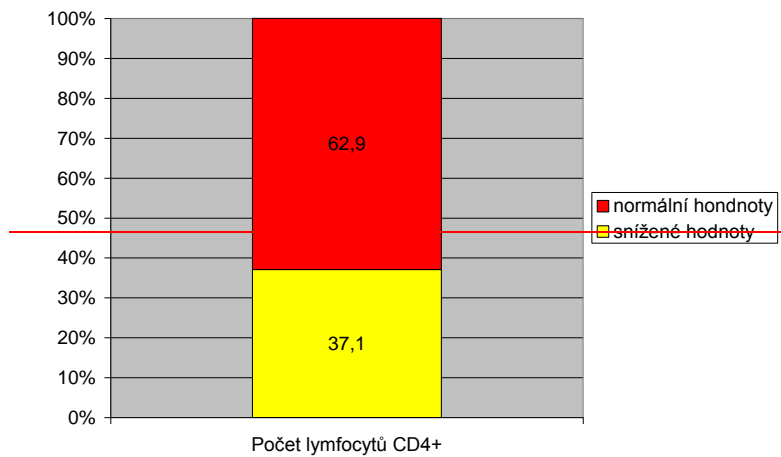
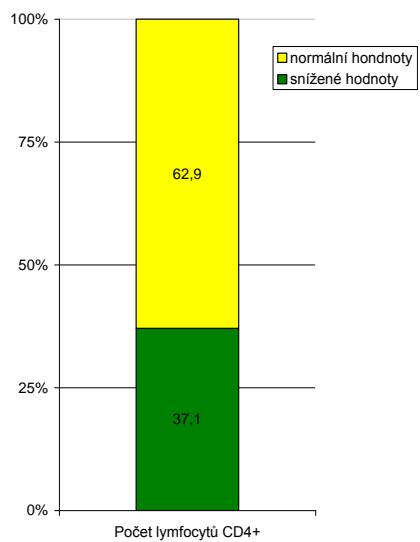
Pokles hodnot fagocytární aktivity s MSHP byl zaznamenán u 54 vyšetřených žen (48,2%). Fagocytární aktivita zjišťována pomocí buněk *Gandii* a *C. albicans* byla snížena u 74 probandek (66,0%).

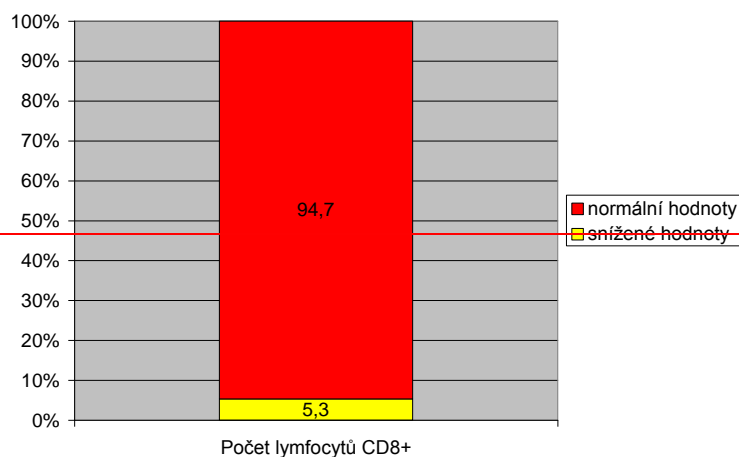
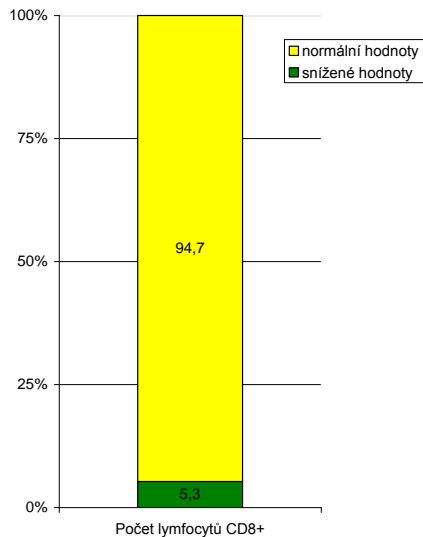
Naformátováno: Písmo: Kurzíva





Pokles absolutního počtu lymfocytů pomocných (CD4+) byl prokázán u 41 pacientek (37,1%), cytotoxických (CD8+) u 6 pacientek (5,3%).





Při statistickém porovnání výsledků imunologických vyšetření u 41 nemocných před léčbou a po 3-6 měsících imunoterapie, nebyly prokázány významné rozdíly. Při jejich individuální analýze byl popsán vzestup hodnot fagocytární aktivity leukocytů s MSHP u 11 vyšetřených (26,8%), u 12 pacientek (29,3%) bylo prokázáno zlepšení fagocytární aktivity leukocytů s buňkami *Candida albicans*. Absolutní počet lymfocytů CD4+ byl léčbou upraven u 11 žen (26,8) (D. Koukalová a spol. 2001) U absolutního počtu lymfocytů CD8+ nebyla prokázána statisticky významná odchylka. Na rozdíl od studie Jílka, kde zjistil

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

statisticky významné snížení v absolutním počtu lymfocytů CD8+ (Jílek a spol. 2005).

Při laboratorním imunologickém vyšetření byly nalezeny poruchy vyšetřovaných hodnot buněčné imunity. Bylo zjištěno oslabení fagocytární aktivity leukocytů, snížení počtu leukocytů CD4+, které mají funkci při obranyschopnosti organismu proti mykotickým infekcím. Tento výsledek koreluje s výsledky studie Jílka. Významně zvýšené hodnoty imunoglobulinů IgM, IgG a minimální odchylky v hodnotách FW a celkového počtu leukocytů naznačovaly chronický nebo odeznívající průběh zánětu. **Ve srovnání se studií Jílka, který zjistil stejné zvýšení IgM a zároveň snížení IgE.**

Z dalších humorálních faktorů byl nalezen pokles hladin komplementových složek C3 a C4. (Koukalová a spol. 2001) Opak zjistila studie Jílka, který píše, že třetí složka komplementu C3 měla mírné, přesto významně zvýšené hodnoty. Dále byla zaznamenána hypoimmunoglobulinémie IgA.

K doplnění běžných laboratorních vyšetření byly u těchto nemocných žen použity, v poslední době rovněž opomíjené, kožní testy k průkazu časných a pozdních přecitlivělostí na antigeny původců mykotických kolpitid. Překvapivě bylo zjištěno, že v souboru nemocných reagovalo na antigeny *Candida-C. albicans* větší procento pacientek silně a velmi silně pozitivními reakcemi (31,3%) než v souboru zdravých žen (8,7%). U zdravých žen bylo zjištěno 30,4% negativních reakcí, zatímco u nemocných jen 8,8%. Při porovnání časných reakcí s antigeny jiných druhů kandid a bakterií nebyly mezi souborem nemocných i zdravých žen prokázány významné rozdíly. Nález přecitlivělosti časných reakcí na kandidové antigeny by mohl vysvětlit některé výrazné subjektivní potíže pacientek při minimálním množství kvasinek v pochvě. Terapeuticky je pak možné uvažovat o podávání antihistaminik, která by vhodně doplnila komplexní léčbu. Při sledování dalších pacientek by bylo vhodné vyloučit přítomnost atopie vyšetřením hladin specifických imunoglobulinů třídy IgE a počtu eozinofilních leukocytů. Tyto vyšetření provedl ve své studii Jílek. Zjistil významné snížení hodnot IgE. Z hematologických hodnot byl patrný mírný pokles leukocytů a eozinofilů, vždy významný v době remise. (Jílek a spol. 2005)

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

~~1.3.1.5.~~

### ~~1.3.1.6.1.2.3.5.~~ **Humorální imunita**

~~Imunodeprese pacientek způsobuje kruté rekurentní kandidózy. Z toho usuzujeme, že protilátky musí hrát hlavní roli v prevenci růstu a klíčení kandid.~~ Obranné mechanismy ~~systematických systémových~~ humorálních protilátek nejsou moc dobře popsány a známy. Nepochybně zde hraje roli lokální sekrece protilátek typu IgA. Nízká hladina těchto protilátek je přítomná v aktivní kandidové infekci. Nicméně je velmi složité jejich měření v sekretu ~~a jejich hodnota nemá klinické využití.~~ Bylo zjištěno, že v některých případech vysoká hladina protilátek typu IgE v séru a vaginálním sekretu může částečně způsobovat RVVK u žen. Tyto nálezy naznačují ~~nějakou možnou~~ alergenní ~~senzitivizaci senzibilizaci~~ někdy i zánětlivou odpověď na snížení hladiny kandidovýchmi antigenůantigeny. (J. Ferrer 2000)

Reakce na infekci je různá u každé ženy. Všechny ženy nejsou geneticky identické a nejsou vystaveny stejnému prostředí, proto je naivní očekávat, že zvláště mikroorganismy budou vyvolávat stejné odpovědi a budou mít stejný následek pro všechny identifikované jednotlivce. Geny zděděné od rodičů určují genetickou imunitní odpověď. Směřuje jí a má vliv na velikost imunitní odpovědi. Stejně tak ovlivňuje jaký bude typ nebo kvantita specifické imunitní odpovědi. Dále je zde vliv koinfekce jinými mikroorganismy, ~~jako například intracelulární parazit.~~ Dále jsou zde faktory jako frekvence pohlavních styků a předchozí imunologická ~~Resp. možné senzitivizace~~ ovlivnění imunomodulačními vlastnostmi k spermatozou nebo ostatním komponentám jednotlivých ejakulátůu při bezbariérových koitech. ~~Více informací o jedinečnosti každého hostitele povede k vývoji více precizního, individuálního léčení a zlepšení boje s nemocí ženského genitálního traktu.~~ (Witkin 2000, str. 252 – 256)

Lidské sperma je silný iduktor IL10 a inhibitor transkripce pro geny IFN  $\gamma$ . Proto pohlavní styk může mít za následek v indukci TH2 imunitní odpovědi u mnoha žen. Tyto dva faktory snižují schopnosti inhibovat proliferaci *C. albicans* a oslabují imunitní odpověď proti intracelulárním bakteriálním a virovým patogenům. Když je imunitní systém žen citlivý na sperma produkované partnerem nebo pokud jejich partner má genitální infekci, pak se imunitní odpověď směřuje k tvorbě IFN $\gamma$  a tím indukci TH1 odpovědi v ženském genitálním traktu.

Naformátováno: Odrážky a číslování

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

To může pomoci v imunitní obraně proti infekci, ale částečně omezuje plodnost.. (Witkin 2000, str. 252 – 256)

Více faktorů hormonální kontracepce.

### **1.2.3.6. TH1 versus TH2 imunitní odpověď.**

Specifická imunitní odpověď je regulovaná pomocí T lymfocytů. Existují dvě podskupiny pomocných T lymfocytů, TH1 a TH2 buňky. Typ určuje zda převládne buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď. Aktivace TH1 buněk vede k uvolnění interferonu  $\gamma$  dále jen IFN $\gamma$ . Tyto cytokiny primárních makrofágů začínají aktivní fagocytózu a uvolnění ostatních cytokinů jako IL-1. IL-1 stimuluje TH1 buňky k produkci i IL-2. TH1 buňky rozpoznávají infekční mikroby, stejně tak jako antigen specifické cytotoxické T buňky a antigen nespecifické NK buňky. Hostitelova obrana proti infekci je poskytována kombinováním aktivit fagocytózy a cytotoxických buněk. IFN $\gamma$  také inhibuje aktivaci TH2 buněk.

IL-1,2 a cytokiny produkcí antigen prezentujícími buňkami jsou dalším klíčem k regulaci TH1 imunitní odpovědi. Schopnost T lymfocytů se vyvinout v TH1 buňky je závislý na jejich schopnosti aktivovat geny pro TH1 cytokiny. Vývoj těchto genů vede k rozvoji T buněk podle TH2 cesty, zatímco aktivace genů IFN  $\gamma$  vede k indukci TH1 buněk. Tak schopnost transkripce a funkce receptorů pro IL1,2 též reguluje rozvoj CD4+ T buněk. Aktivace TH2 typu je pomocí IL-4 produkcí TH2 buňkami, žírnými buňkami a bazofily. Tato cesta vede k uvolnění IL-4, 5 a IL-10, kteří specificky inhibují aktivaci TH1 a podporují typ TH2 buněk blokováním IL1,2 a produkci IFN  $\gamma$  a všechny 3 cytokiny stimulují produkci protilátek B lymfocytů. (Witkin 2000, str. 252 – 256) Zda převládne cytokiny jako IL1,2 nebo IL4 určuje mnoho faktorů.

Aktivace TH1 a TH2 imunitní odpovědi je ukázán na obr 1

Obr. 1

**Naformátováno:** Nadpis 4, Doleva, Odsazení: První řádek: 0 cm, Řádkování: jednoduché, Kontrola osamocených řádků, Upravit mezery mezi textem v latince a asijským textem, Upravit mezery mezi asijským textem a čísly



**1.3.1.7. — Koncentrace a totožnost přítomných cytokinů v místě zánětu má také vliv na rozsah degradace pojivové tkáně. Produkce metaloproteináz v matrix-enzymů, která degraduje kolagen, želatinu, proteoglykany a fibronektin je ovlivněn TH1 a TH2 cytokiny. Relativní zastoupení indukovaných TH1 a TH2 cytokinů významně určuje velikost a důsledky zánětlivé odpovědi. (Witkin 2000, str. 252—256)**

#### **1.3.1.8.1.2.3.7. Indukce TH1 a TH2 imunity.**

Lidské sperma je silný induktor IL-10 a inhibitor transkripce pro geny IFN  $\gamma$ . Proto pohlavní styk může mít za následek v indukci TH2 imunitní odpovědi v mnoha ženách. Tyto dva faktory snižují schopnosti inhibovat proliferaci *C. albicans* a oslabují imunitní odpověď proti intracelulárním bakteriálním a virovým patogenům. Když je imunitní systém v ženách citlivý na spermatozoa produkovaného partnerem nebo pokud jejich partner má genitální infekci, pak se imunitní odpověď směřuje k tvorbě IFN  $\gamma$  a tím indukci TH1 odpovědi v ženském genitálním traktu. To může pomoci v imunitní obraně proti infekci, ale částečně omezuje plodnost. Aktivace TH1 buněk v ženském genitálním traktu může vytvářet více cílových buněk pro infekci HIV a tak zvětšit vnímavost k této smrtelné infekci. (Witkin 2000, str. 252—256)

Ve vagině může být vyvolána bezprostřední hypersenzitivní alergenní reakce. Alergen může být součástí *C. albicans*, základem spermatu nebo produkt z vnějšího prostředí. Alergická odpověď spočívá v lokálním uvolnění histaminu, který je silným induktorem prostaglandinů E2. Prostaglandin E2 silněji inhibuje TH1 imunitu preventivní produkcí IL-2. Tak vaginální alergenní reakce oslabuje imunitní odpověď proti kvasinkám, bakteriím a virovým infekcím. (Witkin 2000, str. 252 – 256)

Parazitické infekce jsou silným induktorem TH1-TH2 imunitní odpovědi. Ženy s těmito infekcemi mají zvýšenou hladinu IL-4, IL-3 a IL-10 v oběhu. Tím je schopnost indukovat TH1-TH2 odpověď na infekci je snížena v ženách s doprovodnou parazitickou infekcí. *Trichomonas vaginalis* ukazuje vyvolání tvorby protilátek typu IgE u myši. Tento model ukazuje, že tyto mikroby mohou indukovat TH1-TH2 odpověď v infikovaných ženách. (Witkin 2000, str. 252 – 256)

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

Ve studii Corrigena nebyly prokázány extrémní hladiny IL-4, typického pro odpověď typu TH2, nález redukce v proliferaci kandida specifických lymfocytů u pacientek s RVVC je v souladu s výsledkem studie Witkina. Přesto ostatní skupiny provádějící studie na toto téma neprokázali ani transformaci lymfocytů, inhibici migrace leukocytů, ani změnu v produkci lymfokinů TH1 v odpovědi na antigeny kandidy.

**1.3.1.9. Polymorfismus v genech imunitní odpovědi. Na rozdíl od mutací se častěji vyskytují polymorfismy uvnitř kódujících oblastí genů. Polymorfismus může být ve formě náhrady v jednotlivých nukleotidů, variací v délce nebo repetitivních sekvencí DNA. Tento polymorfismus může mít vliv na poměr transkripce genů, stabilitu mRNA a aktivitu výsledných proteinů, nebo kombinaci těchto faktorů. Geny zapojené v regulaci imunitní odpovědi jsou přítomny buď u homo nebo heterozygotních alel. (Witkin 2000, str. 252 – 256)**

**1.3.1.10. Tyto geny kódující IL1, TNF- $\alpha$  a IL1 receptory antagonistů jsou všechny polymorfonukleáry. Polymorfismus IL1 a TNF- $\alpha$  zahrnuje substituci jednoho nukleotidu, pro IL1 je zde až 86 párů bází opakovaně za sebou. Různé alely jsou spojeny s různorodostí v hladinách produkovaných cytokinů a velikostí prozánětlivé imunitní odpovědi. Příklad: jedinec, který je homozygot pro první alelu genu který kóduje IL1- $\alpha$  a který postrádá druhou alelu pro geny IL1- $\beta$  má hroznější formu chronické zánětlivé nemoci. Polymorfismus pro geny TNF- $\alpha$  působí podobně. (Witkin 2000, str. 252 – 256)**

**1.3.1.11. Geny kódující cytokiny souvisejícími s TH2 odpovědí, stejně tak geny pro IL4, jsou také polymorfni. Substituce jednoho nukleotidu v oblasti promotoru je spojeno s expresí genů pro IL4 a částečná propagace aktivity TH1 buněk a produkce IgE. (Witkin 2000, str. 252 – 256)**

**1.3.1.12. Nedávno byla nalezena souvislost s polymorfismem v genech pro IL1 a kolonizací vagíny s Ureaplasma urealyticum nebo Mycoplasma hominis. Homozygotida v alelách genů pro IL1 je spojována s větší možností osídlení vagíny již zmiňovanými mikroby. (Witkin 2000, str. 252 – 256)**

**1.3.1.13. Ovlivnění regulace TH1 imunitní odpovědi transkripčními proteiny tepelného šoku. Proteiny tepelného šoku zahrnují několik proteinů indukovaných v buňkách pod podmínkou fyziologického stresu. Podporují buňky přežívající pod stresujícími podmínkami prevencí denaturace. Indukce transkripce proteinů tepelného šoku inhibuje transkripci genů kódujících IL1 a TNF- $\alpha$ . Mechanismy kterými ovlivňujeme transkripční faktory které se váží na oblast promotoru jsou především fyziologický stres a další podmínky jejichž výsledkem jsou změny v indukci transkripce genů pro proteiny tepelného šoku. Ty mohou dále re-**

~~dukovat dostupnou koncentraci IL1 a TNF  $\alpha$ . (Witkin 2000, str. 252 – 256)~~

~~1.3.1.14. Spermia je extrémní induktor pro transkripci proteinů tepelného šoku a tak tímto mechanismem pohlavní styk blokuje produkci IL1 a TNF  $\alpha$ .~~

#### **1.2.3.8. Imunita a kandidové vaginózy.**

Růst *C. albicans* ve vagíně a jejich přeměna z kvasinky na invazivní hyfovou formu je možná regulována buňkami zprostředkovanou imunitou. Fagocytující buňky eliminují kandidu z vagíny. IFN $\gamma$  blokuje přechod z podoby kvasinky na podobu hyfy. Ženy s defektem buňkami zprostředkované imunity na rozdíl od žen s defektem v produkci protilátek jsou více postiženy VVK. Ženy s RVVK mají defekt kandida specifické buňkami zprostředkované imunity. Ve srovnání s ostatními ženami mají sníženou proliferaci IFN $\gamma$ . Ovšem v odpovědi na ostatní induktory, lymfocyty v těchto pacientkách proliferují normálně. Dále ženy s RVVK mají down regulaci TH1 buněk proliferujících v odpovědi na kandidu. V některých případech tato kandida specifická inhibice může být pozorována i u bezprostřední hypersenzitivní odpovědi na kandidu. (Witkin 2000, str. 252 – 256)

~~1.3.2. Uvolnění histaminu vede k produkci vysoké hladiny prostaglandinu E2 a silné inhibici produkce IL2 a proliferace T buněk. Tak alergií indukovaná inhibice TH1 imunity zvyšuje vnímavost k rekurenci vaginální kandidové infekci. Zajímavé je že RVVK je spojena s trvalou alergenní senzitivací, která dále podporuje spojení alergie a VVK infekce. (Witkin 2000, str. 252 – 256)~~

#### **1.3.3.1.2.4. Závěr**

Vaginální candidózy kandidózy jsou spojeny s výraznou T buněčnou imunodepresí. 50–70% žen infikovaných virem HIV prokazuje vuvovaginální nebo orální kandidózy.

Buněčná imunita hraje hlavní roli v pacientčině obranném mechanismu proti Kandidě kandidě. Nízká produkce IFN $\gamma$  lymfocyty způsobuje zvýšení možnosti klíčení mycelia.

Tyto objevy napovídají, že snížení buněčné imunity může být v některých individuálních případech klíčovým faktorem vysoké vnímavosti k VVK iditidám.

~~U pacientek s RVVK je někdy těžká léčba, to může být způsobeno hlavně změnami v imunitě, které způsobí selhání prevence růstu Kandid.~~

**Naformátováno:** Nadpis 4, Doleva, Odsazení: První řádek: 0 cm, Řádkování: jednoduché, Kontrola osamocených řádků, Upravit mezery mezi textem v latině a asijským textem, Upravit mezery mezi asijským textem a čísly

Další studií se zjistilo, že zhoršení funkce T-lymfocytů může mít za následek větší predispozici ženy k RVVK. (Corrigan a spol. 1998)

Studie hodnotí odpovědi buněčné imunity v ženách s RVVK a kontrolních zdravých ženách. Významné bylo početní snížení kandidou stimulovaných T-lymfocytů u pacientek s RVVK ve srovnání s kontrolními ženami. Dále byla nalezena redukce produkce IFN $\gamma$  v odpovědi na stimulaci *C. albicans* u pacientek s RVVK ve srovnání s kontrolními ženami. (Corrigan a spol. 1998)

Tyto výsledky ukazují, že tu je disregulace části T buněk v RVVK. Dále výsledky podporují hypotézu, že zhoršení funkce T buněk souvisí s RVVK, ale výsledky studií in vitro CMI reaktivity vynesly konfliktní výsledky. V některých studiích totiž mají ženy trpící RVVK sníženou lymfatickou odpověď na antigeny kandid, které ženy chrání, zatímco v ostatních vyšetřeních byly nalezeny normální hladiny in vitro na kandidu. (Corrigan a spol. 1998)

Naformátováno: Písmo: Kurzíva

### **1.4.1.3. Systémová imunita**

#### **1.4.1.1.3.1. Vnější příčiny**

##### **1.4.1.1.3.1.1. Antikoncepce**

Zvýšená kolonizace kandid je nalezena díky mnoha studiím u pacientek užívajících orální antikoncepci. Tato zvýšená kolonizace je způsobena zvýšením hladiny estrogenů.

Mechanismus tohoto efektu je stejný jako u těhotenství.

##### **1.4.1.2.1.3.1.2. Antibiotika**

Vulvovaginální kandidózy se běžně vyskytují po systémové nebo vaginální antibiotické léčbě. Antibiotické agens ovšem není jediný spouštěč vulvovaginální kandidózy, může také zvýšit kolonizaci vagíny.

Tyto léky a to jak systémové tak lokální potlačují flóru laktobacilů. Kandidové organismy pak mohou růst, adherovat a klíčit. Přesto bylo několik úspěšných studií kontrolních způsobů v ukázce těchto asociačních příčin agentů antibiotik s klinickou kandidózou.

## 2 Diskuze

## 3 Závěr

## 4 Literatura

### 5 Seznam literatury

1. E.M. Corrigan, R. L. CLANCY, M.L.DUNKLEY, F.M. EYERS, K.W. BEAGLEY.: Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis, *Clin Exp Immunol*, 1998, 111: 574 – 578

Naformátováno: Odrážky a číslování

2. R. CLANCY, E. CORRIGAN, M. DUNKLEY, F. EYERS, K. BEAGLEY.: Recurrent Vulvovaginal Candidiasis – Alergy or Immune Deficiency?, *Int Arch Allergy Immunol*, 1999, 118: 349 – 350

Naformátováno: Odrážky a číslování

3. J. FERRER.: Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 71, 2000, Str. 21 – 27

Naformátováno: Odrážky a číslování

4. IMUNOLOGICKÝ PROFIL PACIENTEK S RECIDIVUJÍCÍMI MYKOTICKÝMI KOLPITIDAMI PŘED A PO VAKCINOTERAPII  
Dagmar Koukalová, Jaromír Bystroň, Zuzana Heřmanová, Marta Ordeltová, Jaroslava Szotkowská

Naformátováno: Odrážky a číslování

5. P. L. FIDEL, JR. JESSICA CUTRIGHT, CHAD STEELE.: Effects of reproductive hormones on experimental vaginal candidiasis, *Infection and immunity*, únor 2000

Naformátováno: Odrážky a číslování