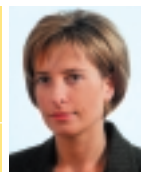


Postępowanie w diagnostyce i leczeniu grzybicy narządu rodnego



Prof. dr hab. med. Krzysztof Drews
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytet Medyczny, Poznań



Dr hab. n. med. Anna Markowska

Wstęp

Grzybicze zapalenie pochwy i sromu (*Vulvovaginal candidiasis* – VVC) należy do najczęstszych zapaleń narządów płciowych u kobiet, stanowiąc 20–30% wszystkich infekcji dróg rodnych.

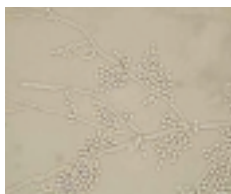
Dane ostatnich lat wskazują, że:

- 75% kobiet przeżyło grzybicze zapalenie pochwy i/lub sromu przynajmniej raz w ciągu życia,
- 40–50% kobiet jest leczonych z powodu nawracającej kandydozy pochwy,
- bezobjawowe nosicielstwo grzybów z rodzaju *Candida* dotyczy 5–55% populacji kobiet.

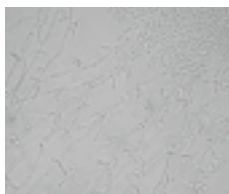
Etiologia

Grzybicze zapalenie sromu i pochwy w większości przypadków powodowane jest przez grzyby rodzaju *Candida*, należące do klasy *Deuteromyces (Fungi imperfecta)* i rodziny *Cryptococcaceae* (drożdżopodobne). Najczęstszym patogenem odpowiedzialnym za 70–95% infekcji jest *C. albicans*, następnie *C. glabrata* (5–10%), *C. tropicalis* (5%), *C. crusei*, a sporadycznie infekcja jest powodowana przez *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. guilliermondi*, *C. famata*, *C. rugosa*.

Drożdżaki są mikroorganizmami wchodzącymi w skład prawidłowego ekosystemu pochwy. Zaliczamy je do gatunków fakultatywnych lub oportunistycznych, mogących wywołać zapalenie w następstwie zaburzeń naturalnego środowiska pochwy.



Candida albicans



Candida tropicalis



Candida parapsilosis

Czynniki sprzyjające wystąpieniu grzybicy pochwy

1. Ciąża

- ✓ dochodzi wówczas do znacznego wzrostu sterydogenezy, co powoduje zwiększenie ilości glikogenu w nabłonku pochwy i nasilenie jego degradacji, przy obecności bakterii saprofitycznych i grzybów, dla których glikogen jest podstawowym substratem pokarmowym;
- ✓ estrogeny, progesteron oraz gonadotropina kosmówkowa działają immunosupresyjnie na odporność komórkową;
- ✓ tkanki ulegają rozpułchnieniu, a pH środowiska pochwy zmienia się w kierunku zasadowym, osiągając wartość ok. 5,9.

2. Antybiotykoterapia

✓ stosowanie antybiotyków (zwłaszcza z grupy cefalosporyn, penicylin oraz tetracyklin) zaburza naturalną, endogenną florę pochwy, poprzez usunięcie z niej pałeczek *Lactobacillus sp.*

3. Współistnienie chorób ogólnoustrojowych

✓ cukrzycy, niedokrwistości, zaburzeń wchłaniania, zaburzeń hormonalnych (niedoczynność tarczycy, nadnerczy, przytarczyc);

✓ u cukrzyków nosicielstwo *Candida sp.* występuje w 77% przypadków, a zakażenia grzybicze są 10-krotnie częstsze niż u reszty populacji.

4. Upośledzenie odporności ogólnej lub miejscowej

✓ w chorobach wyniszczających, nowotworowych, w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych, zwłaszcza AIDS;

✓ osłabienie miejscowej odporności, na przykład po irygacjach pochwy.

5. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej

✓ ze względu na podaż egzogennych sterydów nosicielstwo grzybów rośnie nawet do 40%.

6. Aktywność seksualna

✓ możliwość nabycia patogenu drogą płciową od partnera;

✓ wprowadzenie flory przedsionka pochwy w kierunku jej sklepień.

7. Nieprawidłowe nawyki higieniczne

✓ rezerwuarem grzybów jest przewód pokarmowy, mogący być źródłem zakażenia narządów płciowych.

8. Czynniki jatrogenne

✓ przeszczepianie narządów, intensywne terapia, amnioinfuzja, inne metody leczenia inwazyjnego.

Mechanizmy obronne przed zakażeniem grzybiczym

Czynniki miejscowe:

- odczyn kwaśny (pH ok. 4,5)
- nieustanne złuszczenie i odnowa nabłonka
- ewakuacja śluzu i wydzieliny pochwy
- obecność konkurencyjnej flory bakteryjnej
- obecność immunoglobulin wydzielniczych IgA, immunoglobulin klas IgG i IgM, przeciwciał *antycandida* i komórek efektorowych odpowiedzi immunologicznej komórkowej, limfocytów T cytotoksycznych i pomocniczych

Czynniki nieswoiste:

- komórki żerne (neutrofile, makrofagi, komórki NK)
- lizozym
- interferon
- układ dopełniacza

Objawy kliniczne grzybicy pochwy i sromu

Pacjentki skarżą się na występowanie upławów, świądu, uczucia pieczenia; dodatkowo, w przypadku zajęcia dróg moczowych dochodzi do pojawienia się objawów dyzurycznych.

Objawy przedmiotowe:

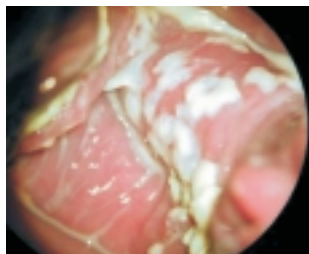
✓ obrzęk i zaczerwienienie warg sromowych,

✓ obrzęk i zaczerwienienie ścian pochwy i szyjki macicy,

✓ białe naloty na powierzchni błon śluzowych, zwykle rozsiane i dobrze przylegające do nabłonka,

✓ obfita, gęsta, biała lub kremowa „serowata” treść pochwowa,

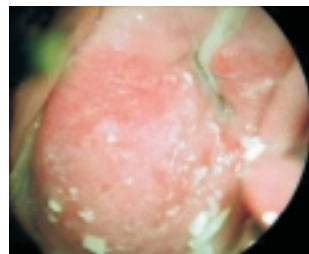
✓ pojedyncze lub rozsiane ubytki nabłonka – „nadżerki” na powierzchni śluzówki pochwy, zwykle pokryte nalotem.



Koloskopowy obraz ściany pochwy pokrytej gęstą, przylegającą do powierzchni błony śluzowej wydzieliną pochwową, typową dla grzybiczego zapalenia pochwy i sromu.



Koloskopowy obraz tarczy szyjki macicy. Na wardze tylnej plamiste przekrwienie podścieliskowe i przylegająca do *ectocervix* serowata wydzielina.



Koloskopowy obraz tarczy szyjki macicy po usunięciu wydzieliny i próbie octowej. Plamiste przekrwienie podścieliskowe, poszerzenie pętli naczyń końcowych dające obraz drobnego punkcikowania oraz grudkowata powierzchnia świadczą o stanie zapalnym wywołanym przez *C. albicans*.

Powyższe zdjęcia z koloskopu zamieszczono dzięki uprzejmości prof. dr hab. med. J. Emericha.

Ze względu na przebieg kliniczny wyróżnia się:

1. postać nieskomplikowaną VVC,
2. nawrotową postać skomplikowaną.

Nieskomplikowana postać VVC wywołwana jest przez szczepy *C. albicans*, które reagują na wszystkie formy terapii przeciugrzybiczej.

Nawrotowa postać VVC jest infekcją, która pojawia się 3 lub więcej razy w roku.

Charakterystyka zakażeń drożdżakowych sromu i pochwy

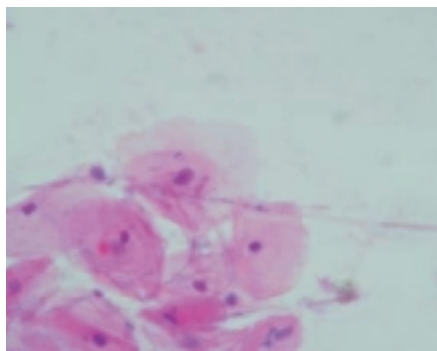
Postać nieskomplikowana	Postać skomplikowana
<ul style="list-style-type: none"> ● sporadyczna ● łagodna ● najczęściej <i>C. albicans</i> ● zdrowe, nieciążarne kobiety 	<ul style="list-style-type: none"> ● nawrotowa ● nasiloną ● infekcja „<i>non-albicans</i>” ● towarzyszące zaburzenia odporności (AIDS, cukrzyca, immunosupresja)

Na rozwój nawrotowej grzybicy sromu i pochwy mogą wpływać:

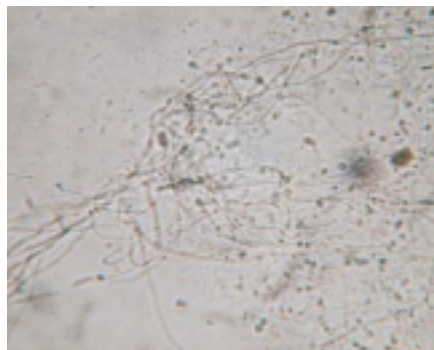
- ✓ nieuwzględnienie leczenia partnera,
- ✓ niestosowanie się do zaleceń lekarskich – pacjentki zbyt wcześnie kończą terapię,
- ✓ wtórne zakażenie przez ślinę lub z przewodu pokarmowego,
- ✓ współistnienie zakażenia drożdżakowego w przestrzeniach międzypalcowych lub na paznokciach,
- ✓ występowanie cukrzycy.

Diagnostyka

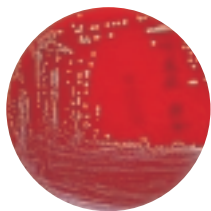
1. Badanie mikroskopowe bezpośrednie materiału pobranego ze sklepienia tylnego pochwy barwionego metodą Grama:
 - ocena preparatów umożliwi obrazowanie komórek drożdżopodobnych i pseudostrzępek jako tworów Gram-dodatnich;
 - wymazy określa się jako pozytywne, gdy w wydzielinie pochwowej znajduje się 10^3 lub więcej grzybnii/mL.
2. Badanie mikroskopowe bezpośrednie przy pomocy 10% roztworu KOH:
 - materiał pobrany z tylnej ściany pochwy poddany zostaje działaniu roztworu KOH, uwidaczniając blaszki i elementy pseudogrzybni.
3. Hodowla:
 - jest to metoda o najwyższej czułości; stosuje się podłoża Sabourauda i Nickersona-Mañkowskiego;
 - znajduje zastosowanie w zakażeniach wywołanych przez gatunki nie wytwarzające pseudomyceliów (np. *Saccharomyces cervisiae*).



Rozmaz wydzieliny pochwowej utrwalony i wybarwiony H-E. Na tle komórek pośrednich widoczne nitkowate strzępki rzekome *C. albicans*.



Obraz rozmazu bezpośredniego wydzieliny pochwowej po dodaniu 10% KOH uzyskany w mikroskopie świetlnym. Widoczne ściany komórkowe licznych, owalnych zarodników oraz strzępka rzekoma *C. albicans*.



Hodowla *C. albicans*



Hodowla *C. tropicalis*

UWAGI:

Stosowanie metod hodowlanych jest niecelowe u kobiet z klinicznymi objawami grzybicy, która uzyskuje potwierdzenie w badaniu mikroskopowym; wyjątek stanowi podejrzenie oporności.

Niecelowe jest też wykonywanie hodowli w kierunku obecności grzybów u kobiet bez klinicznych objawów grzybicy. Dodatni wynik potwierdza wtedy kolonizację i nie jest wskazaniem do leczenia.

Leczenie

Stosowane leki przeciwgrzybicze dzielimy na:

1. antyseptyki przeciwgrzybicze
2. antybiotyki
3. chemioterapeutyki

1. Do **antyseptyków** należą: związki jodu, fenolu, siarki, alkohole, kwasy organiczne i nieorganiczne wraz z pochodnymi (np. Betadine, Polseptol, kwas borny, fiolet gencjany).
2. Wśród **antybiotyków** zastosowanie znalazły polieni: nystatyna, natamycyna i amfoterycyna B, rzadziej gryzeofulwina.
3. Najpowszechniej stosowane są **leki przeciwgrzybicze**; należą tu pochodne imidazolowe.

Wybór pomiędzy doustnymi a dopochwowymi preparatami przeciwgrzybiczymi zależy od wywiadu chorobowego, nasilenia objawów klinicznych, częstości nawrotów schorzenia, objawów niepożądanych terapii, obecności ciąży, jak też preferencji pacjentki.

Dużym problemem terapeutycznym jest nawracająca postać VVC. W przypadku jej stwierdzenia leczenie jest długotrwałe i wymaga terapii podtrzymującej do 6. miesiący, np. ketokonazolem w dawce 100 mg/dobę lub flukonazolem (Flumycon) 100-200 mg 1x/tydzień.

Preparaty stosowane w leczeniu zakażeń drożdżakowych sromu i pochwy u kobiet, zalecane przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

Preparaty miejscowe				
Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać leku	Dawka	Dawkowanie i czas leczenia
Nystatyna	Nystatyna	tabletki dopochwowa	100 000 j.m.	1 tabl. 1–2x/d przez 14 dni
Natamycyna	Natamycyna	tabletki dopochwowa	25 mg	1–2 tabl./d przez 14 dni
	Pimafucin	globulki dopochwowa	100 mg	1 globulka/d przez 3 dni
Klotrimazol	Clotrimazolium	1% krem	10 mg/g	2x/d przez 14–28 dni
	Clotrimazolium	tabletki dopochwowa	100 mg	1 tabl./d przez 6 dni lub 2 tabl./d przez 3 dni
	Clotrimazolium	tabletki dopochwowa	500 mg	1 tabl./d jednorazowo
Ekonazol	Gyno-Pevaryl 50	1% krem	10 mg/g	1 dawka z aplikatora (5 g) przez 14 dni
	Gyno-Pevaryl 50	globulki dopochwowa	50 mg	1 globulka/d przez 15 dni
	Gyno-Pevaryl 150	globulki dopochwowa	150 mg	1 globulka/d przez 3 dni
	Gyno-Pevaryl	globulki dopochwowa	150 mg	1 globulka + 1 globulka po 12 h
	Depot Ovules	depot		
Mikonazol	Gyno-Femidazol	tabletki dopochwowa	100 mg	2 tabl./d przez 7 dni
Izokonazol	Gyno-Travogen	tabletki dopochwowa	300 mg	2 tabl./d jednorazowo
Fentikonazol	Gynoxin	2% krem	20 mg/g	1 dawka z aplikatora (5 g) przez 3 dni
	Gynoxin	globulki dopochwowa	600 mg	1 globulka/d jednorazowo
Butakonazol	Gynazol	krem dopochwowy	20 mg/g	5 g kremu 2x/d

Preparaty doustne				
Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać leku	Dawka	Dawkowanie i czas leczenia
Ketokonazol	Fungores	tabletki	200 mg	1–2 tabl./d przez 5 dni
	Ketokonazol	tabletki	200 mg	1–2 tabl./d przez 5 dni
Itrakonazol	ItraMerck	kapsułki	100 mg	2 kaps. rano + 2 kaps. wieczorem przez 1 dzień
	Orungal	kapsułki	100 mg	2x2 kaps./d przez 1 dzień
	Trioxal	kapsułki	100 mg	2x2 kaps./d przez 1 dzień lub 1x2 kaps./d przez 3 dni
Flukonazol	Diflucan	kapsułki	50 mg	150 mg/d jednorazowo
			150 mg	
	Flucofast	kapsułki	50 mg	150 mg/d jednorazowo
			100 mg	
			150 mg	
Fluconazole	tabletki	50 mg 100 mg 150 mg	150 mg/d jednorazowo	
Flumycon	kapsułki	50 mg 100 mg 150 mg 200 mg	150 mg/d jednorazowo (w razie konieczności powtórzyć dawkę po 3 i 14 dniach) lub 100-200 mg 1x/tydzień przez 6 miesięcy w przypadku nawrotowej VVC	
Mycosyst	kapsułki	50 mg 100 mg 150 mg	150 mg/d jednorazowo	

Leczenie ciężarnych:

- I trymestr: nystatyna lub natamycyna dopochwowo,
- II i III trymestr: leczenie miejscowe jak u nieciężarnych,
- leczenie doustne ciężarnych jest przeciwwskazane.



Leczenie pacjentek z cukrzycą:

- zaleca się stosowanie terapii skojarzonej, tj. preparat działający miejscowo + preparat doustny,
- przedłużenie terapii doustnej flukonazolem do 6 miesięcy i/lub zwiększenie dawki flukonazolu do 200 mg/tydzień.



Profilaktyka grzybiczego zapalenia sromu i pochwy

- unikanie noszenia bielizny obcisłej i z włókien syntetycznych,
- redukcja masy ciała u kobiet otyłych,
- ograniczenie węglowodanów w diecie,
- zaniechanie częstych irygacji pochwy,
- leczenie chorób stanowiących czynniki ryzyka (cukrzyca, zaburzenia hormonalne),
- w celu odtworzenia prawidłowej biocenozy pochwy rozważyć leczenie uzupełniające polegające na zastosowaniu preparatów zawierających drobnoustroje probiotyczne,
- profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentek stosujących antybiotyki lub glikokortykoidy, u których w wywiadzie występują nawroty grzybicy sromu i pochwy.