

Infekcie urogenitálneho traktu u diabetičiek

Karol Dókuš¹, Silvia Dókušová²

¹Gynekologicko-pôrodná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o., Ľubochňa

Abstrakt

Diabetes mellitus, najmä nedostatočne kontrolovaný, predstavuje rizikový faktor pre vznik infekčných ochorení, vrátane infekcií urogenitálneho ústrojenstva žien trpiacich diabetom. K najčastejším infekciám močovo-pohlavných orgánov u diabetičiek patria vulvovaginálna kandidóza, bakteriálna vaginóza, trichomoniáza a aeróbná vaginitída. Článok poskytuje prehľad najčastejších etiologických agens a preferovaných postupov liečby týchto nozologických jednotiek, so zdôraznením opatrení vhodných pre ženy diabetičky.

Kľúčové slová: aeróbná vaginitída – bakteriálna vaginóza – diabetes mellitus – trichomoniáza – urogenitálny trakt – vulvovaginálna kandidóza

An infection of the urogenital tract in female patients with diabetes

Abstract

Diabetes mellitus, in particular when insufficiently controlled, presents a risk factor for the development of infectious diseases, including those of the urogenital system of women with diabetes. The most frequently occurring infections of the urogenital organs in patients with diabetes mellitus include vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, trichomoniasis and aerobic vaginitis. The article presents an overview of the most common etiological agents and the preferred practices of treatment of these nosological units, with an emphasis on measures suitable for women with diabetic mellitus.

Key words: aerobic vaginitis – bacterial vaginosis – diabetes mellitus – urogenital tract – vulvovaginal candidosis – trichomoniasis

Úvod

Ženy s diabetom 1. a 2. typu sú tradične považované za náchylnejšie pre vznik infekčných ochorení, ku ktorým patria aj infekcie urogenitálneho traktu. Náchylnosť na infekcie u nich súvisí najmä s nedostatočnou kontrolou glykémie, ale aj faktormi ako ketoacidóza, mikro- a makroangiopatia a poruchy špecifickej imunity podmienené diabetom. Infekčné ochorenia môžu mať u nich ťažší priebeh vedúci ku komplikáciám a hrozí im zlyhanie liečby a dlhší pobyt v nemocnici [1].

Liečba infekcií urotraktu sa riadi príslušnými odporúčaniami, pričom u diabetičiek sú tieto infekcie vždy považované za komplikované, a to bez ohľadu na to, či vznikajú na podklade anatomickej anomálie (**obštrukčná uropatia, veziko-ureterálny reflux**), stavu a choroby uľahčujúcej jej vznik (**močový katéter, renálne zlyhanie, imunodeficitný stav**) alebo po zlyhaní antibiotickej liečby. Ich empirická liečba si vyžaduje znalosť spektra potenciálnych infekčných agens, rizika rezistencie a funkčného stavu obličiek. Jednoduchá ani krátkodobá liečba uroinfekcií nie sú u diabetičiek vhodné a podľa preferencií býva liekom voľby **amoxicilín, pivmecilín,**

nitrofurantoín, amoxicilín + kyselina klavulanová, cefixím alebo **fluorochinolóny**. Trvanie liečby je zvyčajne 7 dní [2].

Zápaly močového a pohlavného ústrojenstva sa u žien objavujú častokrát súčasne. Ich prevalencia je pri diabete asi 2-krát vyššia oproti ostatným ženám, pričom častejšie býva postihnutá mladšia veková skupina, najmä s nedostatočne kontrolovaným diabetom. Medzi najčastejšie typy infekcií patria **vulvovaginálna kandidóza, bakteriálna vaginóza, trichomoniáza** (najčastejšie sexuálne prenosné ochorenie) a **aeróbná vaginitída** [3].

Vulvovaginálna kandidóza

Ide o najčastejšiu formu zápalu pošvy. Jej hlavným pôvodcom je kvasinka druhu *Candida albicans*. Infekcia postihuje najmä ženy pred menopauzou (cca 20 % z nich), keďže kvasinky dokážu viazať 17 β -estradiol podporujúci ich rast a premenu na myceliá. Ochorenie je menej časté po menopauze a u dievčat pred menarché. Okrem diabete medzi predisponujúce faktory patria obezita, užívanie hormonálnej antikoncepcie, niektoré sexuálne praktiky a genetická predispozícia [4].

Je známe, že kvasinkám sa dobre darí v prostredí bohatom na cukry. Vaginálnu kolonizáciu kvasinkami *Candida* však okrem hyperglykémie podporujú aj ďalšie faktory s ňou súvisiace, ako sú inhibícia aktivity neutrofilov, schopnosť slizničnej adhérence a virulencia podmienená jej enzymatickou výbavou a schopnosťou premeny na agresívnejšiu myceliálnu formu. Bolo zistené, že prevládajúcim druhom kvasinky u diabetičiek je *Candida glabrata*. U ostatných žien jasne dominuje druh *C. albicans*. V tejto súvislosti preto viacerí autori pri izolácii *C. glabrata* z pošvy odporúčajú vyšetriť glykémiu na vylúčenie porúch glukózovej tolerancie a diabetu 2. typu [5].

Klinický obraz kandidovej infekcie sa u žien mení aj v závislosti od hormonálneho statusu. V premenopauze sa častejšie stretávame s vaginálnou formou, ktorá sa môže šíriť na vulvu. Po menopauze býva postihnuté skôr perineum. U väčšiny žien sa ťažkosti spravidla objavujú krátko pred menštruáciou, kedy sa v pošve degradáciou glykogénu zvyšuje obsah glukózy. Hlavným symptómom býva svrbenie. Ďalej sú to začervenanie, bolesti a pálenie v oblasti pošvy, dyspareúnia a dysúria. Konzistencia vaginálneho výtoku sa mení od riedkej po hustejšiu. Diagnóza býva stanovená na základe kombinácie anamnézy, klinických príznakov a mikroskopického potvrdenia kvasiniek vo vaginálnom stere. Kultivácia býva nápomocná v zložitejších a opakujúcich sa prípadoch [6].

Asymptomatická prítomnosť kvasiniek v pošve si liečbu nevyžaduje. Výnimkou je tehotnosť, imunodeficientný stav a rekurentné formy zápalu. Liečba akútnej vaginálnej kandidózy je založená na lokálnom podávaní imidazolových preparátov (**kotrimoxazol**, **ekonazol**, **mikonazol**) alebo polyénov (**nystatín**, **amfotericín B**) [7]. Trvanie liečby závisí od použitého preparátu a jeho dávkovania, no zvyčajne sa pohybuje od 1 do 7 dní. Antimykotické krémy je možné použiť, ak sa ochorenie šíri na vulvu (**klotrimazol** 2-krát denne po dobu 7 dní). Inou možnosťou je celkové perorálne užívanie **flukonazolu** (150 mg jednorazovo) alebo **itrakonazolu** (200 mg/deň, 3 dni). Cesta podania sa riadi aj preferenciami pacientky. Liečba asymptomatických sexuálnych partnerov nebyva prínosom [8,9].

Terapia imidazolovými preparátmi, ktorá je bežne účinná pri druhu *C. albicans*, zvyčajne nezaberá na infekcie vyvolané druhom *C. glabrata*. Pri tomto druhu sú vhodnejšie vaginálne čapíky s obsahom **kyseliny boritej** (600 mg/deň, 14 dní) alebo **amfotericínu B** (50 mg denne, 14 dní), prípadne vaginálna aplikácia 17% **flu-cytozínu** (1-krát denne, 14 dní) alebo perorálne užívanie **flukonazolu** (800 mg/deň, 14–21 dní) [9].

Rekurentná vulvovaginálna kandidóza (podľa definície ide o najmenej 4 epizódy symptomatickej kandidózy počas 1 roka) predstavuje liečebne náročnú klinickú jednotku. U pacientiek je potrebné systematicky robiť vyšetrenia kultivácie z pošvy, ktoré slúžia nielen na potvrdenie diagnózy, ale aj odhalenie zriedkavých a rezistentných druhov kvasiniek [7]. Terapia je zložená z úvodnej a udržiavacej dávky antimykotika. Úvodná liečba môže zahŕňať perorálne užitie **flukonazolu** (150 mg raz za 3 dni, celkovo 3-krát), vaginálnu aplikáciu **kyseliny boritej** (600 mg/deň,

14 dní) alebo **klotrimazolu** (500 mg/deň, 10–14 dní). Účinnosť všetkých postupov je podobná. Udržiavacia terapia je potrebná po dobu 6 mesiacov. Aj tu existujú viaceré protokoly. K nim patrí perorálne podávanie **flukonazolu** (150 mg, raz týždenne), **itrakonazolu** (200–400 mg, raz za mesiac), vaginálna aplikácia **klotrimazolu** (500 mg, 1-krát za mesiac) alebo **kyseliny boritej** (300 mg/deň, každý mesiac počas 5 dní od skončení menzes) [10]. Údaje týkajúce sa účinnosti probiotík pri rekurentnej vaginálnej kandidóze sa rozchádzajú a v súčasnosti sa tak táto liečba neodporúča [11].

Uvedený postup liečby akútnej vaginálnej kandidózy býva menej účinný u diabetičiek, z toho dôvodu sa u nich odporúča štandardnú liečbu predĺžiť na 7 až 14 dní, prípadne zvoliť vaginálnu aplikáciu **kyseliny boritej** v dávke 600 mg/deň počas 14 dní [7].

Bakteriálna vaginóza

Bakteriálna vaginóza (BV) je komplexná polymikrobiálna porucha mikrobioty pošvy charakterizovaná nadmerným rastom anaeróbných baktérií a znížením podielu peroxid produkujúcich laktobacilov. Jej výskyt sa v ženskej populácii podľa štúdií pohybuje v rozmedzí 5 % až 50 % [12]. Pre BV je typická prítomnosť baktérie *Gardnerella vaginalis*, ktorá disponuje potrebnými faktormi virulencie, ľahko adheruje na sliznicu pošvy a súťaží s tyčinkami *Lactobacillus* spp. o dominanciu. Jej genetická diverzita umožňuje existenciu virulentných aj avirulentných kmeňov. Symbiotický vzťah s ostatnými anaeróbnymi v pošve podporuje jej ďalší rast a šírenie, čo udržiava BV. K príznakom BV patrí zvýšený vaginálny výtok, ktorý býva homogénny, bielej alebo šedavej farby a zápacha po rybách. Polovica žien nemáva zreteľnejšie príznaky [13].

Diagnózu BV potvrdzuje prítomnosť aspoň 3 zo 4

Amselových kritérií:

- riedky, biely, homogénny výtok z pošvy
- prítomnosť kľúčových buniek pri mikroskopickom vyšetrení vaginálneho steru
- pH pošvového sekrétu > 4,5
- pozitívny test s KOH (zápach po rybách)

Dnes už zriedkavým spôsobom jej diagnostiky je stanovenie tzv. **Hay/Ison** alebo **Nugent** skóre. Skóre sa určujú na základe mikroskopického vyšetrenia vaginálneho steru ofarbeného podľa Grama. Tieto postupy sú časovo náročné a vyžadujú mikroskopickú diagnostiku, preto sú v súčasnosti málo využívané. Nugent skóre je postavené na kvantifikácii morfológií baktérií vaginálnej flóry (skóre v rozmedzí 0–10), pričom diagnostické je skóre ≥ 7. Nález *G. vaginalis* vo vaginálnom stere automaticky neznamená diagnózu BV.

Prítomnosť BV je nezávislým rizikovým faktorom pre pohlavne prenosné ochorenia, HIV infekciu, hlboký zápal v panve a komplikácie gravidity, ako sú predčasný pôrod, potrat, odtok plodovej vody pred termínom tehotnosti a chorioamnionitídu [14].

BV sa lieči podávaním **metronidazolu** (1 g/deň, 7 dní) alebo **seknidazolu** (2 g, jednorazovo). Pomerne často

však dochádza k recidívam. U 40 % liečených žien sa BV vráti do 3 mesiacov a u 50 % do 6 mesiacov. Terapia opakovanej BV spočíva v predĺženom podávaní **metronidazolu**. To však býva spojené s nárastom rizika vzniku rezistencie, a preto bol v niektorých štúdiách sledovaný aj možný prínos použitia **probiotík**. Tie bývajú zväčša podávané lokálne do pošvy, ale existuje aj možnosť ich perorálneho užívania. Overenie ich efektivity je sťažené variabilným zložením dostupných preparátov ako aj nejednotnými kritériami hodnotenia ich účinnosti [15]. Aj keď je diabetes 2. typu považovaný za rizikový faktor pre vznik BV, spôsob jej liečby u diabetičiek sa nelíši od iných žien. Liečba sexuálnych partnerov nevedie k zníženiu rizika recidívy BV, a preto sa neodporúča.

Trichomoniáza

Infekcia je spôsobená parazitom *T. vaginalis*. Ide o najčastejšiu sexuálne prenosnú chorobu na svete [7]. Jej príznakom býva spenený a zápachajúci pošvový výtok, ktorý typicky je žltá-zelenej farby a sprevádza ho pruritus. Ženy sa sťažujú na dyspareúniu, dysúriu, bolesti v podbruší a vaginálny diskomfort. Viac ako 50 % z nich je bezpríznakových. Diagnózu trichomoniázy je možné potvrdiť mikroskopickým vyšetrením pošvového steru vo fyziologickom roztoku, kultiváciou alebo technológiou amplifikácie nukleových kyselín (NAAT), ktorá má z nich najvyššiu senzitivitu a špecifickosť. Infekcia je rizikovým faktorom pre nákazu vírusom HIV, zápaly vnútorných pohlavných orgánov a nepriaznivé perinatálne výstupy [16].

Odporúčaným postupom liečby je perorálne podanie **metronidazolu** (2 g, jednotlivá dávka alebo 1 g/deň, 7 dní) alebo **tinidazolu** (2 g, jednorazová dávka). Účinnosť oboch preparátov sa pohybuje v rozmedzí 82 % až 100 % [17]. Aj sexuálni partneri majú byť preliečení rovnakým spôsobom. Vzhľadom k vysokej miere recidívy je potrebné zopakovať skrining na *T. vaginalis* s odstupom 3 mesiacov. Kmene rezistentné na **metronidazol** sa vyskytujú s frekvenciou 2,5 % až 5 %. V takom prípade je riešením zvýšenie dávky **metronidazolu** na 1 g/deň počas 7 dní alebo použitie **tinidazolu**. Liečba diabetičiek je identická [7].

Aeróbná vaginitída

Táto novo definovaná klinická jednotka sa viaže na izoláciu aeróbných baktérií u žien so symptómami vaginitídy. Jej prevalencia sa u netehotných žien pohybuje od 5 % do 10 %. Údaje zo sledovanej naznačujú, že aeróbná vaginitída je výsledkom nerovnováhy vzniknutej vo vaginálnej flóre: u pacientiek sa vyskytuje menej peroxid produkujúcich laktobacilov a viac aeróbných baktérií. Aeróbné patogény väčšinou zahŕňujú *Streptococcus* spp. (do 59 %), *Staphylococcus* spp. (do 42 %), *S. aureus* (až do 37 %), *E. coli* (do 23 %) a *Klebsiella* spp. (do 8 %) [18]. Medzi ťažkosťami pacientiek patrí predovšetkým leukorea, dyspareúnia, intermitentný pruritus a pálenie v oblasti vulvy a pošvy. Typický pošvový výtok je homogénny, hnisavý, žltastý alebo žltá-zelenej farby, pričom

test s KOH je negatívny (nepřítomný zápach po rybách). Vaginálny zápal sprevádzajú ekchymózy a tvorba slizničných ulcerácií.

Diagnostika je založená na kombinácii klinických príznakov a mikroskopického vyšetrenia, ktoré zahŕňujú:

- abnormálnu žltastú leukoreu
- zvýšenie pošvového pH > 5
- zápach po niečom skazenom, test s KOH ale negatívny
- mikroskopickú prítomnosť veľkého množstva leukocytov so zrnitým vzhľadom

Aeróbné kultivácia nie je nutnou súčasťou diagnostiky, pretože aj zdravé ženy môžu mať pozitívnu kultiváciu pri nízkom podiele aeróbných baktérií. Kultivácia môže byť užitočná pri nejednoznačnosti klinických symptómov a mikroskopického vyšetrenia, kultivačný dôkaz aeróbných baktérií s nízkym podielom laktobacilov môže potvrdiť diagnózu a pomôže aj so stanovením antibiogramu [19].

Antibiotiká sú základom liečby aeróbnnej vaginitídy. **Kanamycín** a **klindamycín** vo forme vaginálnych čapíkov (1-krát za deň, 6 dní) poskytujú najlepší liečebný účinok. Rozšírenie liečby o vaginálne alebo perorálne podávanie probiotík môže predchádzať recidívam obnovou vaginálnej flóry [19]. Aeróbná vaginitída môže viesť ku komplikáciám tehotnosti, no dôsledky jej nediagnostikovania napríklad mimo tehotnosti nie sú známe. Podobne dnes nie je známy ani jej optimálny manažment.

Záver

Diabetes mellitus je často považovaný za rizikový faktor infekcií. Diagnostika a liečba urogenitálnych infekcií u diabetičiek sa riadia štandardnými odporúčaniami platnými aj pre ostatnú populáciu. Každá liečba infekcie u diabetičky musí však byť dostatočne dlhá, pretože jednoduché a krátkodobé terapeutické režimy, hoci účinné u žien bez diabetu, bývajú jednou z príčin recidív infekcií v diabetickej populácii žien.

Literatúra

1. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 2007; 50(3): 549–554.
2. Njomnang Soh P, Vidal F, Huyghe E et al. Urinary and genital infections in patients with diabetes: How to diagnose and how to treat. *Diabetes Metab* 2016; 42(1): 16–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2015.07.002>>.
3. Hirji I, Andersson SW, Guo Z et al. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications* 2012; 26(6): 501–505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012>>.
4. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(2): 253–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00076-09>>.
5. Buchta V, Matula V, Kestřánek J et al. Is diabetes mellitus a risk factor in genital yeast infections? *Ceska Gynekol* 2013; 78(6): 537–544.
6. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(6): 359–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e31822bdf31>>.

7. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-12): 1–110. Erratum in *MMWR Recomm Rep* 2011; 60(1):18. Dosage error in article text.
8. Sobel JD. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. *Patient Prefer Adherence* 2013; 8: 31–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S38984>>.
9. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369(9577): 1961–1971.
10. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM et al. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20(8): 1245–1255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2708>>.
11. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(2): 266–272.
12. Donders GG, Zozzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(5): 645–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.881800>>.
13. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis* 2014; 210(3): 338–343. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu089>>.
14. Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin Reprod Med* 2014;32(1):43–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361822>>.
15. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013; 36(3): 229–238.
16. Coleman JS, Gaydos CA, Witter F. *Trichomonas vaginalis* vaginitis in obstetrics and gynecology practice: new concepts and controversies. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(1): 43–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e318279fb7d>>.
17. Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Revs* 2003; (2): CD000218.
18. Tansarli GS, Kostaras EK, Athanasiou S et al. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32(8): 977–984. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1846-4>>.
19. Tempera G, Furneri PM. Management of aerobic vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(4): 244–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000314013>>.

doc. MUDr. Karol Dókuš, PhD.

✉ dokus@jfmed.uniba.sk

Gynekologicko-pôrodnická klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

www.unm.sk

www.jfmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 17. 7. 2016

Prijaté po recenzii 10. 9. 2016