

Využitie autovakcín v liečbe chronických a recidivujúcich kolpitíd

MUDr. Monika Czirfuszová, PhD., RNDr. Gabriela Bertaová

Medirex, a. s., Komárno

Liečba autovakcínami v čase hroziaceho nástupu postantibiotickej éry prežíva renesanciu. Je vhodná pre pacientky s chronickými a recidivujúcimi kolpitídami, u ktorých opakovaná antimikrobiálna liečba, prípadne aj liečba hromadne vyrábanymi imunomodulátormi mikrobiálneho pôvodu, nepriniesla požadovaný efekt. Cieľom našej práce bolo zhodnotiť priebeh liečby autovakcínami a následne sledovať klinický stav a mikrobiologické kultivačné nálezy pacientok 1. a 2. rok po skončení liečby autovakcínami. V súbore žien liečených 10 mesiacov perorálnymi hyposenzibilizačnými autovakcínami pre chronické a recidivujúce kolpitídy (n = 84) sme úspešne liečili 62 (73,81 %) pacientok a čiastočne úspešne 12 (14,29 %) pacientok. Výrazne zlepšený stav sme dosiahli u 63 (75 %) pacientok počas 1. roka a u 65 (77,38 %) pacientok sledovaných počas 2. roka po skončení liečby. Čiastočné zlepšenie stavu nastalo u ďalších 9 (10,71 %) pacientok v 1. roku a 7 (8,33 %) pacientok v 2. roku po skončení liečby. Naše výsledky poukazujú na prínos perorálnej hyposenzibilizačnej liečby autovakcínami ako doplnkovej liečby pacientok s chronickými a recidivujúcimi kolpitídami. U viac ako 80 % liečených pacientok sme touto liečbou dosiahli zníženie počtu recidív infekcie a zlepšenie kvality ich života.

Kľúčové slová: autovakcína, chronické a recidivujúce kolpitídy, hyposenzibilizačná liečba, imunomodulácia

Application of autovaccines in the treatment of chronic and recurrent colpitis

Treatment with autovaccines at the time of the imminent onset of the post-antibiotic era is experiencing a renaissance. It is suitable for patients with chronic and recurrent colpitis whose repeated antimicrobial treatment or perhaps even treatment with mass-produced immunomodulators of microbial origin did not achieve the desired effect. The aim of our study was to evaluate the course of the treatment and subsequently, to follow up the clinical condition and microbiological cultivation results of patients in the 1st and 2nd year after the autovaccine treatment. In the group of women treated for 10 months for chronic and recurrent colpitis (n=84) we have successfully treated 62 (73.81 %) of patients and partially successfully further 12 (14.29 %) of patients. We have achieved a markedly improved condition in 63 (75.00 %) patients during the 1st year and in 65 (77.38 %) patients observed during the 2nd year after the end of the treatment. Partial improvement occurred in further 9 (10.71 %) patients in the 1st year and 7 (8.33 %) patients in the 2nd year after the end of the treatment. It follows from the results of our work that per oral hyposensitisation autovaccine treatment is beneficial as a complementary treatment in patients with chronic and recurrent colpitis. In more than 80% of treated patients, we achieved reduction in the number of recurrence of infection and improved quality of their life.

Keywords: autovaccine, chronic and recurrent colpitis, hyposensitisation treatment, immunomodulation

NewsLab, 2017; roč. 8 (2): 84 – 89

Úvod

Liečba mikrobiálnymi autovakcínami sa používa viac ako 100 rokov⁽¹⁾. Tento terapeutický princíp sa ukázal ako veľmi prospešný v období, keď medicína nemala k dispozícii účinné antimikrobiálne látky. V dobe antibiotík sa dostala do úzadia, dnes je opäť jedným z dostupných spôsobov liečby chronických a recidivujúcich infekcií po opakovanej a neúspešnej antimikrobiálnej terapii. V čase hroziaceho nástupu postantibiotickej éry sa čoraz viac stretávame s problémom zlyhania antimikrobiálnej liečby z rôznych dôvodov. Pacienti s chronickými infekciami sú často opakovane preliečovaní antibiotikami bez trvalého efektu. Hlavným cieľom liečby autovakcínami je prerušenie tohto bludného kruhu, predĺženie asymptomatického stavu, redukcia počtu recidív infekcie až dosiahnutie trvalej bezpríznakovosti a zlepšenia kvality života. Posilnenie vrodených imunitných mechanizmov pravidelným užívaním antigénneho komplexu mikroorganizmov vyvolávajúcich chronickú a rekurentnú infekciu je jedna

z možností liečby týchto infekcií. Na tento účel sa používajú hromadne pripravované mikrobiálne lyzáty obsahujúce imunogénne komponenty baktérií alebo kvasiniek, vyrábané rôznymi výrobcami liekov. Sú však prípady, keď je potrebné liečbu individualizovať a pripraviť mikrobiálnu vakcínu z aktuálnych mikrobiálnych kmeňov pacienta – autovakcínu alebo zmes, mikrobiálnu vakcínu z kmeňov, ktoré kolujú v populácii – tzv. stock vakcínu. Jednou z hlavných indikácií liečby autovakcínami, resp. stock vakcínami, sú chronické a recidivujúce infekcie urogenitálneho systému.

Mechanizmus účinku autovakcín

Mikrobiálne antigény sú pre imunitný systém človeka najprírodzenejšími antigénymi podnetmi⁽²⁾. Je relatívne málo vedeckých prác a štúdií zameraných na rozpoznanie účinku autovakcín na imunitné mechanizmy človeka. Výsledky existujúcich vedeckých prác je problematické interpretovať a porovnávať vzhľadom na rôzny pôvod použitých

mikrobiálnych kmeňov, na rôzne zloženie a dávkovanie a odlišný spôsob podávania autovakcín. Napriek tomu doterajšie poznatky naznačujú, že autovakcíny pôsobia na nešpecifickú imunitu, najmä na úrovni cytokínov. V experimentálnych podmienkach ex vivo po stimulácii periférnych polymorfonukleárnych leukocytov pacientov riedeniami autovakcíny v koncentrácii $3 \times 10^2 - 3 \times 10^6$ CFU/ml pripravenými z *Escherichia coli* Rusch a spol. pozorovali signifikantný pokles uvoľňovania GM-CSF a IFN- γ a štatisticky významné zvýšenie tvorby IL-1 β ⁽³⁾. Po intenzívnom podávaní autovakcíny s koncentráciou mikrobiálneho antigénneho komplexu (MAK) *Escherichia coli* 6×10^8 CFU/ml 2x týždenne subkutánne počas 2 týždňov a následne 10 dní perorálne pacientom s chronickými infekciami močových ciest spôsobenými *E. coli* Nolte a spol. zaznamenali pokles periférnych polymorfonukleárnych leukocytov, zvýšenie proliferatívnej aktivity lymfocytov, zvýšenie tvorby cytokínov IFN- γ , TNF- α ⁽⁴⁾. Pri subkutánnom podávaní autovakcíny s obsahom MAK *Staphylococcus aureus* s koncentráciou $1,5 \times 10^8$ CFU/ml pacientom s chronickou infekciou kože a horných dýchacích ciest spôsobených *S. aureus*, poľskí vedci Szkaradkiewicz a spol. pozorovali signifikantné zvýšenie sérovej hladiny TNF- α , IL-1 β , IFN- γ a IL-17A u 79,60 % pacientov ich súboru⁽⁵⁾. Existujú práce dokazujúce pokles zápalovej aktivity bronchiálnej sliznice u ľudí s respiračnými alergiami pri liečbe autovakcínami. Predpokladá sa, že liečba autovakcínami posúva imunitný systém smerom k Th1 odpovedi, čo teoreticky môže byť prospešné pre alergikov, u ktorých prevláda Th2 odpoveď, ale jednoznačné dôkazy v zmysle štatisticky signifikantného zníženia markerov alergie (ECP, celkové IgE protilátky, alergénovo špecifické IgE protilátky) zatiaľ chýbajú⁽⁶⁾. Viacerí autori poukazujú na riziko vzniku autoimunitných procesov na základe dominance Th1 odpovede navodenej liečbou autovakcínou^(2,6). Porucha rovnováhy Th1/Th2 a posun reaktivity imunitného systému v smere Th1 môže vyprovokovať autoimunitné ochorenia, z toho dôvodu je táto liečba kontraindikovaná u ľudí s dokázaným alebo so suspektným autoimunitným ochorením.

Najčastejší pôvodcovia chronických kolpitíd

Vznik chronickej bakteriálnej alebo mykotickej infekcie je podmienený nielen poruchou obranyschopnosti hostiteľa, ale aj faktormi patogenity pôvodcu infekcie, ktoré podmieňujú jeho zotrvanie a patogénne pôsobenie v určitých lokalitách ľudského organizmu. Mikroorganizmy majú geneticky kódované mechanizmy, ktoré im zabezpečujú adhéziu na povrch kože a slizníc, kolonizáciu týchto oblastí, prístup k živinám a únik pred obrannými mechanizmami hostiteľa. Povrchové štruktúry mikroorganizmov sú potentnými stimulátormi imunitnej odpovede. Ochorenie je výsledkom priameho poškodenia faktormi mikroorganizmu a reakcie imunitných mechanizmov na prítomnosť infekcie⁽⁷⁾. V podmienkach rutinného laboratória je najčastejším kultivačným nálezom u pacientok s chronickými a recidivujúcimi kolpitídami kvasinka *Candida albicans*, z baktérií sa najčastejšie vyskytuje *Streptococcus agalactiae*.

Kvasinky rodu *Candida* sú častými komenzálmi na sliznici a v prítomnosti predisponujúcich faktorov, ako je napr. dlhodobá antimikrobiálna liečba alebo porucha lokálnych obranných mechanizmov, sa stanú patogénnymi. Približne 75 % žien prekoná vulvovaginálnu kandidózu raz za svoj život, u 40-50 % z nich sa infekcia objaví aj druhýkrát. Asi

5-8 % žien má recidivujúcu vulvovaginálnu kandidózu minimálne so štyrmi epizódami tejto infekcie za rok⁽⁸⁾. Medzi faktory virulencie kandid patrí zmena morfológie z kvasinkovej formy na vláknitú formu, expresia adhezínov a invazínov na povrchu bunky, tigmotropizmus, tvorba biofilmov a sekrécia hydrolytických enzýmov. Ďalšími mechanizmami podporujúcimi prežitie kandid je rýchla adaptabilita na zmeny okolitého pH, flexibilita metabolizmu, výkonný systém na získavanie živín a zvládanie stresu⁽⁹⁾. Vaginálne epitelové bunky produkujú menej cytokínov, indukujú slabšiu imunitnú odpoveď, sú tolerantnejšie k mikroorganizmom a škodlivým faktorom prostredia. Toto môže byť jeden z kľúčových faktorov pochopenia problematiky chronických a rekurentných infekcií v tejto oblasti ľudského tela⁽¹⁰⁾.

Zdrojom *Streptococcus agalactiae* je gastrointestinálny systém, rektálna a vaginálna kolonizácia sa vyskytuje u 10 – 30 % žien⁽¹¹⁾. Problematika vaginálnej kolonizácie, resp. infekcie *S. agalactiae* je najviac preskúmaná v populácii tehotných žien, relatívne málo štúdií existuje na dôkaz etiologickej súvislosti *S. agalactiae* so zápalom pošvy v populácii negravidných žien. Leclair a spol.⁽¹¹⁾ študovali skupinu negravidných žien s vyrovnanou hladinou estrogénov vo veku nad 18 rokov, ktoré boli bezpríznakové a absolvovali preventívne gynekologické vyšetrenie alebo mali príznaky vaginitídy. Zistili, že signifikantným prediktorom kultivačného nálezu *S. agalactiae* je zvýšené pH vagíny a prítomnosť výtoku. Pri pH > 4,5 zaznamenali 4-násobne častejší kultivačný záchyt *S. agalactiae*, pri prítomnosti patologického výtoku bol tento nález trojnásobne častejší. Autori poukázali na skutočnosť, že kolonizácia touto baktériou je indikátorom narušenia vaginálneho ekosystému a kauzálna súvislosť nálezov s vaginitídou je stále diskutabilná. Najdôležitejším faktorom virulencie *S. agalactiae* je kapsulárny polysacharid, ktorý bráni fagocytóze. Sú snahy vyvinúť účinnú očkovaciu látku, ktorá navodí systémovú aj slizničnú imunitnú odpoveď. Shen a kol.⁽¹²⁾ publikovali výsledky slizničnej imunizácie myši konjugovanou subjednotkovou vakcínou obsahujúcou kapsulárny polysacharid III. typu *S. agalactiae*, konjugovaný B podjednotkou cholerového toxínu. Stanovovali sérové a slizničné protilátky v triedach IgG a IgA po perorálnej, intranazálnej, vaginálnej a rektálnej aplikácii konjugovanej vakcíny. Najvýznamnejšie zvýšenie sérových IgG protilátok proti kapsulárnemu polysacharidu typu III *S. agalactiae* zaznamenali po rektálnej aplikácii. Pri tejto forme aplikácie došlo aj k zvýšeniu slizničných IgA protilátok v rekte, črevnom trakte a vo vaginálnom sekréte. Autori štúdie považujú túto formu aplikácie konjugovanej vakcíny za najúčinnnejšiu.

Cieľom našej práce bolo:

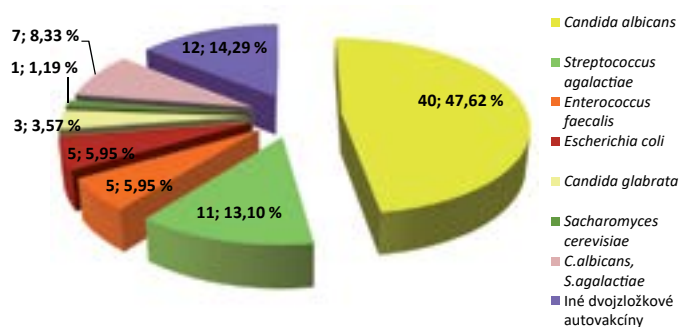
- zhodnotenie priebehu a úspešnosti liečby súboru pacientok s chronickými a recidivujúcimi kolpitídami mikrobiálnymi autovakcínami podávanými na základe hyposenzibilizačnej dávkovacej schémy,
- sledovanie klinického stavu a mikrobiologických kultivačných nálezov súboru pacientok počas 1. roka od skončenia liečby a ich zhodnotenie,
- sledovanie klinického stavu a mikrobiologických kultivačných nálezov súboru pacientok počas 2. roka od skončenia liečby a ich zhodnotenie.

Materiál a metódy

Výber a charakteristika súboru

Do súboru sme zaradili 84 pacientok, ktoré boli liečené perorálnymi hyposenzibilizačnými autovakcínami pre chronické a recidivujúce kolpitídy v období od júna 2011 do júna 2015. Všetky mali chronické a recidivujúce zápaly pošvy v trvaní 2 až 16 rokov, s recidívami 4- až 10× za rok po opakovanej liečbe lokálnymi a/alebo celkovými antibiotikami a/alebo antimykotikami s krátkotrvajúcim efektom. Celkový zdravotný stav pacientok a ich vhodnosť na liečbu mikrobiálnymi autovakcínami hodnotili indikujúci lekári na základe anamnézy a laboratórnych analýz s prihliadnutím na indikácie a kontraindikácie liečby autovakcínami dostupnými na našej webovej stránke <http://www.hpl.sk/ponuka-hpl/vyroba-autovakcin> (t. č. informácie dostupné na www.laboratornadiagnostika.sk), resp. po telefonicknej konzultácii so zodpovedným pracovníkom na prípravu mikrobiálnych autovakcín HPL spol. s r. o. Imunologické vyšetrenie bolo odporúčané v prípadoch, keď anamnestické údaje pacienta svedčili o nedostatočnosti imunity, resp. bolo potrebné vylúčiť autoimunitnú chorobu. Prípravu mikrobiálnych autovakcín indikovali u 68 (80,95 %) žien gynekológovia a u 16 (19,05 %) žien lekári so špecializáciou klinická imunológia a alergiológia. Mikrobiálne antigénne komplexy (MAK) na prípravu autovakcín boli vyhotovené v laboratóriu klinickej mikrobiológie HPL, spol. s r. o., v Komárne a riedenia MAK (1 : 10 000, 1 : 1 000, 1 : 100, 1 : 10, 1 : 1) boli vyrobené v spolupráci s partnerskou lekárnou. Počet a percentuálne zastúpenie autovakcín podľa ich zloženia je znázornené na **grafe 1**. Autovakcíny boli podávané pacientkam podľa hyposenzibilizačnej dávkovacej schémy v stúpajúcej koncentrácii a dávke, po ktorej nasledovala udržiavacia liečba týždenne 10 kvapiek z riedenia MAK 1 : 1. Celková dĺžka liečby bola 10 mesiacov.

Graf 1. Počet a percentuálne zastúpenie autovakcín na liečbu chronických a recidivujúcich kolpitíd podľa ich zloženia



Jednozložkové autovakcíny obsahovali mikrobiálny antigénny komplex (MAK) *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Candida glabrata* a *Sacharomyces cerevisiae*. Zloženie jednozložkových autovakcín uvádzame v **tabuľke 1**. Zloženie dvojjložkových autovakcín uvádzame v **tabuľke 2**.

Príprava autovakcín

Mikroorganizmy na prípravu autovakcín sme izolovali z výterov z pošvy a cervixu pacientok s chronickou alebo recidivujúcou kolpitídou, u ktorých predpokladaním pôvodcovia infekcie pretrvávali, resp. recidivovali napriek opakovanej cieľenej celkovej alebo lokálnej liečbe antibiotikami alebo antimykotikami. Boli to prevažne kvasinky a/alebo rôzne podmienené patogénne baktérie kultivovateľné na agarových pôdach v aeróbných alebo mikroaerofilných podmienkach. S izolovanými kmeňmi sme ďalej pracovali podľa nášho štandardného postupu v súlade s modifikovanou štandardnou metódou na prípravu bakteriálnych imunomodulačných „stock“ vakcín⁽¹³⁾. Kontaminácii vzoriek sme predchádzali očkovaním izolovaných kmeňov na predinkubované kultivačné pôdy (35 °C, 24 – 48 hod.), používaním sterilných laboratórnych pomôcok a prácou v laminárnom boxe triedy A. Kmene sme rozmnožili kultiváciou na celofáne⁽¹⁴⁾. Celofánový kruh sme asepticky priložili na povrch nechromogénneho kultivačného média vhodného na kultiváciu pôvodcu infekcie, na jej povrch sme kvapli sterilnou jednorazovou Pasteurovou pipetou asi 0,3 ml sterilného fyziologického roztoku, v ktorom sterilnou umeľohmotnou kľučkou ohnutou do 90-stupňového uhla sme suspendovali 3 až 5 kolónií mikroorganizmu a rovnomerne rozotrelí na povrchu celofánu. Kultivovali sme 24 – 48 hod. v podmienkach vhodných na kultiváciu naočkovaného mikroorganizmu. Po kultivácii vyrástol naočkovaný mikroorganizmus na povrchu celofánu v rovnomernej vrstve. Pomocou sterilnej Pasteurovej pipety sme opláchli kultúru z povrchu celofánu 3-6 ml sterilným fyziologickým roztokom. Suspenziu sme pipetovali do 6-8 sterilných skúmaviek s fyziologickým roztokom tak, aby hustota suspenzie v skúmavkách

Tabuľka 1. Zloženie jednozložkových autovakcín na liečbu chronických a recidivujúcich kolpitíd

Zloženie autovakcín	Koncentrácia MAK	Počet	Podiel
<i>C. albicans</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	40	47,62 %
<i>S. agalactiae</i>	1,5 x 10 ⁸ CFU/ml	11	13,10 %
<i>E. faecalis</i>	4 x 10 ⁸ CFU/ml	5	5,95 %
<i>E. coli</i>	6 x 10 ⁸ CFU/ml	5	5,95 %
<i>C. glabrata</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	3	3,57 %
<i>S. cerevisiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	1	1,19 %

Tabuľka 2. Zloženie dvojjložkových autovakcín na liečbu chronických a recidivujúcich kolpitíd

Zloženie autovakcín	Koncentrácia MAK	Počet	Podiel
<i>C. albicans</i> , <i>S. agalactiae</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml, 6 x 10 ⁷ CFU/ml	7	8,34 %
<i>C. albicans</i> , <i>E. faecalis</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml, 8 x 10 ⁷ CFU/ml	1	1,19 %
<i>C. albicans</i> , <i>E. coli</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml, 2 x 10 ⁸ CFU/ml	2	2,38 %
<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i>	6 x 10 ⁷ CFU/ml, 2 x 10 ⁸ CFU/ml	4	4,76 %
<i>S. agalactiae</i> , <i>E. faecalis</i>	6 x 10 ⁷ CFU/ml, 8 x 10 ⁷ CFU/ml	2	2,38 %
<i>S. agalactiae</i> , <i>S. cerevisiae</i>	6 x 10 ⁷ CFU/ml, 3 x 10 ⁷ CFU/ml	1	1,19 %
<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>	2 x 10 ⁸ CFU/ml, 8 x 10 ⁷ CFU/ml	2	2,38 %

zodpovedala hodnote 5 McFarland a objem suspenzie v jednotlivých skúmavkách bol 6 ml. Čistotu suspenzie v jednotlivých skúmavkách sme kontrolovali mikroskopickým preparátom a vyočkovaním na vhodné kultivačné médiá. Po kontrole čistoty sme inaktivovali mikrobiálnu suspenziu 3,6-percentným roztokom formaldehydu. Získali sme tak sterilný MAK, ktorého sterilitu sme kontrolovali vyočkovaním na vhodné agarové kultivačné médium a očkovaním do tioglykolátového tekutého média a tryptónovo-sójového bujónu v súlade s postupom na kontrolu sterility farmaceutických surovín a produktov, uvedeným v aktuálnom vydaní Európskeho liekopisu (PhEur)⁽¹⁵⁾. So sterilným MAK-om sme pracovali ďalej v priestoroch spĺňajúcich zásady správnej výrobných praxe, t. j. v laminárnom boxe triedy A umiestnenom v miestnosti triedy čistoty B, vybavenom vzduchotechnikou s HEPA filtrami. Sterilný MAK sme centrifugovali 20 minút pri 3 000 otáčkach za minútu a 6 °C. Na prípravu autovakcín sme použili sediment po odstránení supernatantu, ktorý sme zriedili do požadovanej koncentrácie podľa typu mikroorganizmu. Táto koncentrácia je rádovo 10⁸ pri jednozložkových autovakcínach a 10⁷ – 10⁸ v prípade dvojzložkových autovakcín. Z pripravených MAK-ov sme v spolupráci s lekárnou pripravili konečnú liekovú formu autovakcíny riedením MAK v riediacom roztoku. Autovakcíny sme expedovali v priehľadných polyetylénových liekovkách s kvapkadlom, sterilizovaných etylénoxidom. Liekovky boli číslované a označené farebnými štítkami, na ktorých bolo uvedené číslo autovakcíny, zloženie a dátum expirácie. Každé balenie autovakcíny obsahovalo nami vypracovaný príbalový leták s uvedením zloženia autovakcíny, indikácií, kontraindikácií liečby dôležitých informácií týkajúcich sa spôsobu jej užívania a dávkovací kalendár. Hotové autovakcíny boli kontrolované na sterilitu na oddelení farmaceutického skúšania HPL, spol. s r. o., v Komárne v súlade s kapitolou č. 2. 6. 1 PhEur⁽¹⁵⁾.

Kritériá a metódy hodnotenia liečby

Pri hodnotení účinnosti liečby autovakcínami sme sledovali klinický stav a mikrobiologické kultivačné nálezy pacientok. Potrebné informácie o klinickom stave a o výsledkoch mikrobiologických kultivačných analýz pacientov pred liečbou autovakcínami v priebehu liečby v intervaloch vyznačených v dávkovacom kalendári a po ukončení liečby v stanovených intervaloch (3 mesiace, 6 mesiacov, 1 rok, 2 roky) boli získavané z laboratórneho informačného systému a od ošetrovujúcich lekárov formou dotazníkov alebo telefonickej konzultácie.

U pacientok sme hodnotili priebeh liečby (počas 10-mesačného podávania autovakcín) a následne 1. rok a 2. rok od ukončenia liečby autovakcínou. Získané výsledky sme usporiadali do grafov.

Tabuľka 3. Skupiny pacientok podľa úspešnosti liečby

Skupiny	Kategórie
Úspešná liečba	0 – bez recidívy počas liečby I – 1 recidíva počas liečby
Čiastočne úspešná liečba	II – 2 recidívy počas liečby
Neúspešná liečba	III – 3 recidívy počas liečby IV – viac ako 3 recidívy počas liečby

Ukazovateľom úspešnosti liečby bol počet recidív počas podávania autovakcín. Na základe počtu recidív počas podávania autovakcín sme pacientky rozdelili do kategórií: **kategória 0** – bez recidívy počas 10-mesačnej liečby, **kategória I** – jedna recidíva počas 10-mesačnej liečby, **kategória II** – dve recidívy počas 10-mesačnej liečby, **kategória III** – tri recidívy počas 10-mesačnej liečby,

kategória IV – viac ako tri recidívy počas 10-mesačnej liečby.

Na základe uvedených kategórií sme rozdelili pacientky do skupín podľa úspešnosti liečby (**tabuľka 3**).

V období 1. a 2. roka po liečbe autovakcínami sme naďalej sledovali zdravotný stav a kultivačné nálezy pacientok. Stav pacientok sme hodnotili podľa kritérií zhrnutých v **tabuľke 4**.

Výsledky

Hodnotenie liečby – podávania autovakcín u pacientok liečených pre chronické a recidivujúce kolpitídy

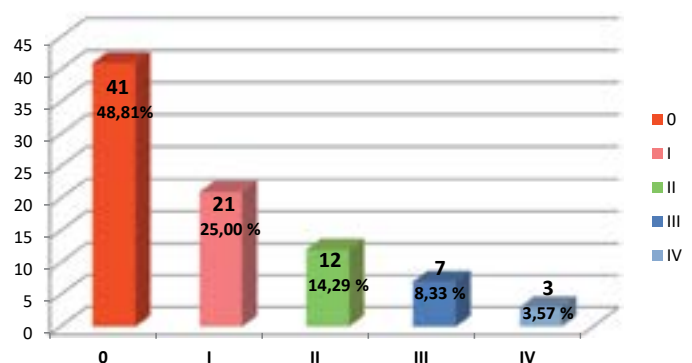
Sledovaním klinického stavu a mikrobiologických kultivačných náleзов pacientok počas 10-mesačného podávania autovakcín sme zistili, že 41 (48,81 %) z nich nemalo recidívu, 21 (25 %) pacientok malo 1 recidívu, 12 (14,29 %) pacientok malo 2 recidívy, 7 (8,33 %) pacientok 3 recidívy a u 3 (3,57 %) pacientok boli viac ako 3 recidívy počas sledovaného obdobia liečby (**graf 2**).

Na konci 10-mesačnej liečby autovakcínami sme zaznamenali 62 (73,81 %) úspešne liečených pacientok, u ktorých sa počas liečby nevyskytla recidíva alebo mali len jednu recidívu, 12 (14,29 %) čiastočne úspešne liečených pacientok celkovo s dvomi recidívami a 10 (11,90 %) neúspešne liečených pacientok, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť zníženie

Tabuľka 4. Kritériá hodnotenia stavu pacientok počas 1. a 2. roka po skončení liečby autovakcínami

Výrazne zlepšený	bez recidívy počas 1., resp. 2. roka po skončení liečby 1 recidíva počas 1., resp. 2. roka po skončení liečby
Čiastočne zlepšený	2 recidívy počas 1., resp. 2. roka po skončení liečby
Bez zmeny	3 a viac recidív počas 1., resp. 2. roka po skončení liečby

Graf 2. Počet recidív počas podávania autovakcín u pacientok súboru



0 – bez recidívy, **I** – 1 recidíva, **II** – 2 recidívy, **III** – 3 recidívy, **IV** – viac ako 3 recidívy počas liečby autovakcínami

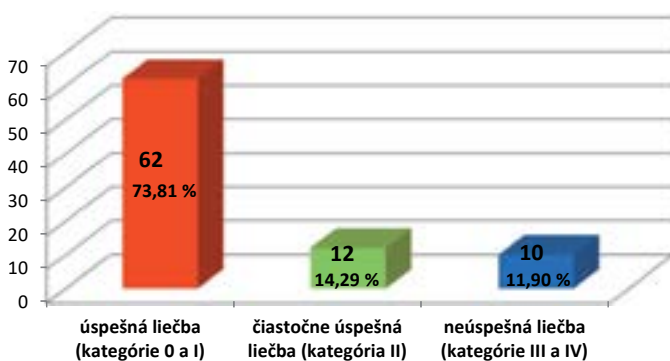
počtu recidív počas celého obdobia liečby. U žiadnej z liečených pacientok nedošlo k zhoršeniu zdravotného stavu (**graf 3**).

V skupine úspešne liečených pacientok (bez recidív alebo s jednou recidívou počas liečby) boli aplikované autovakcíny obsahujúce mikrobiálny antigénny komplex (MAK) *Candida albicans* u 28 (33,33 %) pacientok, v skupine čiastočne úspešne liečených (2 recidívy počas liečby) bol podiel autovakcín s obsahom MAK *C. albicans* 8 (9,52 %) a v skupine neúspešne liečených pacientok tvorili autovakcíny s obsahom MAK *C. albicans* iba 4 (4,76 %) (**graf 4**). Vzhľadom na nízky počet autovakcín s obsahom MAK iných mikroorganizmov a autovakcín s obsahom MAK dvoch alebo troch mikroorganizmov, t. č. sa nemožno vyjadriť k otázke, či a/alebo ako ovplyvní zloženie autovakcín úspešnosť liečby.

Hodnotenie klinického stavu pacientok súboru počas 1. roka po skončení liečby autovakcínami

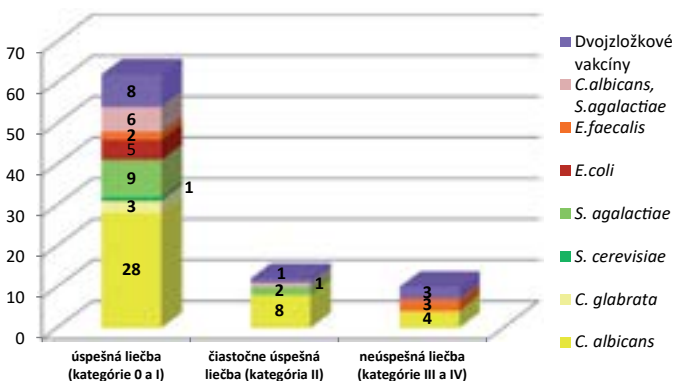
Sledovali sme počet klinicky zjavných a kultivačne potvrdených recidív u pacientok súboru počas 1. roka po skončení liečby autovakcínami. Počet recidív počas 1. roka po skončení

Graf 3. Celková úspešnosť liečby autovakcínami po jej ukončení v súbore pacientok



Úspešná liečba (kategórie 0 a I) – bez recidív alebo 1 recidíva počas liečby autovakcínami; **čiastočne úspešná liečba (kategória II)** – 2 recidívy počas liečby autovakcínami; **neúspešná liečba (kategórie III a IV)** – 3 a viac recidív počas liečby autovakcínami

Graf 4. Zloženie autovakcín v skupinách rozdelených podľa úspešnosti priebehu liečby



Úspešná liečba (kategórie 0 a I) – bez recidív alebo 1 recidíva počas liečby autovakcínami; **čiastočne úspešná liečba (kategória II)** – 2 recidívy počas liečby autovakcínami; **neúspešná liečba (kategórie III a IV)** – 3 a viac recidív počas liečby autovakcínami

liečby autovakcínami v jednotlivých kategóriách pacientok je znázornený na **grafe 5**.

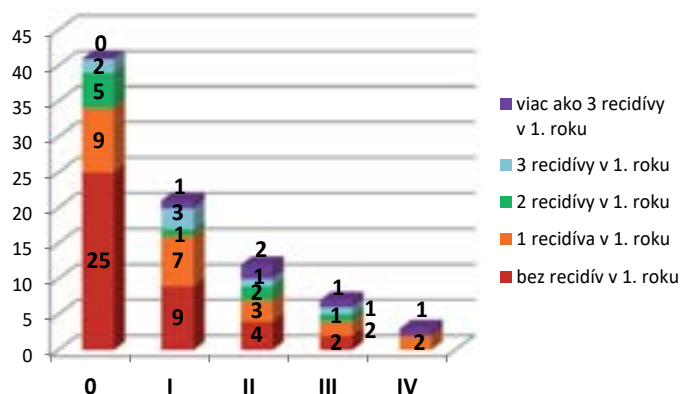
Na konci 1. roka po skončení liečby autovakcínami sme zaznamenali 63 (75 %) pacientok s výrazne zlepšeným stavom (bez recidívy alebo s jednou recidívou počas 1. roka po skončení liečby), 9 (10,71 %) pacientok s čiastočne zlepšeným stavom (2 recidívy počas 1. roka po skončení liečby) a 12 (14,29 %) pacientok bez zlepšenia stavu (3 a viac recidív počas 1. roka po skončení liečby). Zhoršenie stavu v 1. roku po liečbe sme nezaznamenali u žiadnej liečenej pacientky (**graf 6**).

Hodnotenie klinického stavu pacientok počas 2. roka po skončení liečby autovakcínami

Sledovali sme počet klinicky zjavných a kultivačne potvrdených recidív u pacientok súboru počas 2. roka po skončení liečby autovakcínami. Počet recidív počas 2. roka po skončení liečby autovakcínami v jednotlivých kategóriách pacientok je znázornený na **grafe 7**.

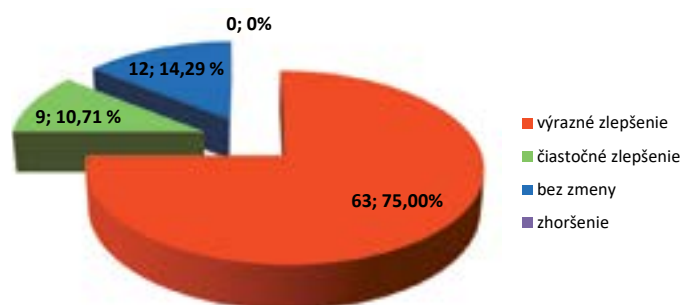
Na konci 2. roka po skončení liečby autovakcínami sme zaznamenali 65 (77,38 %) pacientok s výrazne zlepšeným stavom (bez recidívy alebo s jednou recidívou počas 2. roka po skončení liečby), 7 (8,33 %) pacientok s čiastočne zlepšeným stavom (2 recidívy počas 2. roka po skončení liečby) a 12 (14,29 %) pacientok bez zlepšenia stavu (3 a viac recidív počas 2. roka po skončení liečby). Zhoršenie stavu v 2. roku po liečbe sme nezaznamenali u žiadnej liečenej pacientky (**graf 8**).

Graf 5. Počet recidív počas 1. roka po skončení liečby autovakcínami v kategóriách 0 až IV

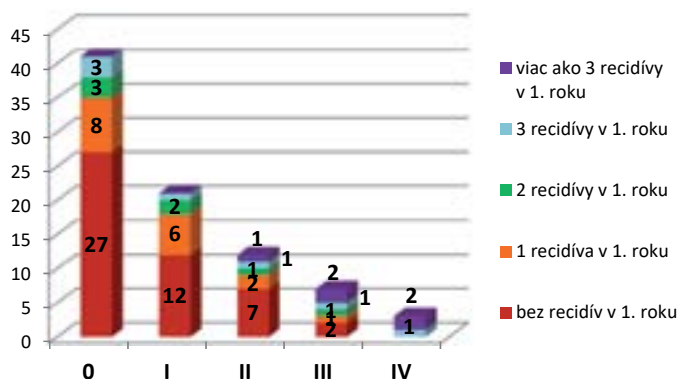


0 – bez recidív; I – 1 recidíva; II – 2 recidívy; III – 3 recidívy; IV – viac ako 3 recidívy počas liečby autovakcínami

Graf 6. Hodnotenie zdravotného stavu pacientok počas 1. roka po skončení liečby autovakcínami



Graf 7. Počet recidív počas 2. roka po skončení liečby autovakcínami v kategóriách 0 až IV



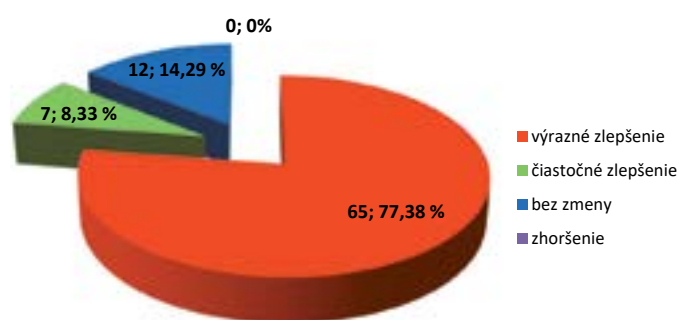
0 – bez recidív, I – 1 recidíva, II – 2 recidívy, III – 3 recidívy, IV – viac ako 3 recidívy počas liečby autovakcínami

Diskusia

Je relatívne málo publikovaných výsledkov liečby chronických a recidivujúcich kolpitíd autovakcínami. Výsledky liečby najväčšieho súboru pacientok zverejnila Rutová zo Zdravotného ústavu so sídlom v Ostrave⁽¹⁶⁾. Vo svojej práci prezentovala výsledky liečby autovakcínami pripravenými na oddelení bakteriológie a mykológie v laboratóriu na prípravu imunomodulátorov počas rokov 1985 – 1995. Za toto obdobie pripravili pre pacientky s gynekologickými zápalmi 408 autovakcín, z nich 92 % bolo indikovaných pre chronické mykotické kolpitídy. Z pripravených autovakcín bolo 90 % injekčných. Úspešnosť liečby hodnotili na súbore 248 pacientok bezprostredne po skončení liečby. Zlepšenie stavu dokumentovali u 74,90 %, bez zmeny stavu bolo 12,50 % a liečbu nedokončilo 12,50 % pacientok. Imunologické vyšetrenie absolvovalo iba 15 % pacientok, z toho dôvodu vplyv liečby na parametre imunitného systému nebol hodnotený. Pacientky nášho súboru boli liečené perorálnymi hyposenzibilizačnými autovakcínami, zlepšenie stavu (úspešná a čiastočne úspešná liečba) na konci liečby sme zaznamenali u 74 (88,10 %) z nich. Napriek odlišnostiam (napr. v spôsobe podávania) sme zaznamenali výrazne lepšie výsledky.

Autorky Viktorinová a Koukalová⁽¹⁷⁾ publikovali výsledky kožných testov 80 pacientok s chronickou vaginálnou kandidózou. Signifikantnú precitlivosť včasného typu v súbore chorých pacientok dokázali iba na antigény *C. albicans*. V súbore chorých žien bola znížená neskorá odpoveď na všetky testované antigény – *C. albicans*, *C. krusei* a *C. glabrata*. Podľa autoriek tento nález nepriamo poukazuje na zníženú bunkovú imunitnú odpoveď u žien s chronickou a recidivujúcou vaginálnou kandidózou. V publikácii sa odvolávajú na výsledky ich vlastnej štúdie, v ktorej zistili, že u 68,10 % pacientok s recidivujúcou vaginálnou kandidózou je znížená fagocytárna aktivita leukocytov a u 36,60 % zistili výskyt zníženého počtu CD4+ T-lymfocytov. Po imunostimulačnej liečbe vaginálnou alebo perorálnou vakcínou Kanvakol, obsahujúcou mikrobiálny lyzát zložený z kvasiniek *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* a baktérie *Propionibacterium acnes*, došlo k úprave týchto parametrov, preto autori predpokladajú významnú úlohu CD4+ T-lymfocytov v obranyschopnosti proti mykotickým infekciám. Koukalová a spol.⁽¹⁸⁾ publikovali výsledky vakcinoterapie recidivujúcich kvasinkových zápalov pošvy

Graf 8. Hodnotenie zdravotného stavu pacientok počas 2. roka po skončení liečby autovakcínami



použitím vakcíny Kanvakol vyvinutej na ich pracovisku. Do štúdie zaradili 91 pacientok, výsledky štúdie hodnotili u 66 z nich, 41 pacientok bolo liečených perorálnou tabletovou formou vakcíny, 11 pacientok vakcínou vo forme vaginálnych globúl a 14 pacientok obidvomi formami súčasne. Kontrolnú skupinu tvorilo 16 žien liečených antimykotikami. Terapia vaginálnou formou vakcíny bola úspešná u 81,80 % pacientok a liečba perorálnou formou u 80,40 % pacientok. Liečba obidvomi formami naraz bola úspešná u 71,40 % pacientok. Veľmi dobrý liečebný účinok dosiahli celkovo u 78,80 % pacientok. Priaznivý účinok pretrvával priemerne 9,9 mesiaca u 35 pacientok (53 %), u ďalších 17 (25,76 %) došlo k 1 recidíve v období 7 – 18 mesiacov po skončení liečby.

Úspešnosť liečby v našom súbore je porovnateľná s úspešnosťou liečby súboru pacientok publikovaných autorkami Koukalová a spol.⁽¹⁸⁾. Výrazne zlepšený stav v 1. roku po skončení liečby sme zaznamenali u 63 (75 %) pacientok, v 2. roku u 65 (77,35 %) pacientok.

Vzhľadom na rôznorodosť a často neporovnateľnosť výsledkov publikovaných inými autorskými kolektívami, našou snahou je štandardizovať podávanie a spôsob hodnotenia úspešnosti liečby pacientok autovakcínami. Nami publikované výsledky sú výsledkami liečby pacientok liečených perorálnymi hyposenzibilizačnými autovakcínami podávanými podľa štandardnej dávkovacej schémy a pri hodnotení liečby a následného obdobia po liečbe sme použili rovnaké hodnotiace kritérium – počet recidív infekcie. Prvé nami publikované výsledky z roku 2016⁽¹⁹⁾ boli výsledkami liečby súboru pacientok (n = 101) liečených autovakcínami, ktoré boli podávané podľa hyposenzibilizačnej, imunizačnej a kombinovanej schémy. Úspešnosť liečby bola porovnateľná, po skončení liečby sme zaznamenali úspešnú liečbu u 68 (67,33 %) pacientok, čiastočne úspešnú liečbu u 20 (19,80 %) a neúspešnú liečbu sme evidovali u 13 (12,87 %) pacientok. V 1. roku po liečbe autovakcínami bolo 73 (72,28 %) pacientok vo výrazne zlepšenom stave, u ďalších 11 (10,89 %) pacientok bol stav čiastočne zlepšený a bez zlepšenia stavu bolo 17 (16,83 %) pacientok.

Záver

Na základe našich výsledkov môžeme konštatovať, že liečba perorálnymi hyposenzibilizačnými autovakcínami má svoje jasné opodstatnenie a prínos ako doplnková liečba chronických a recidivujúcich kolpitíd u žien, u ktorých opakovaná antimikrobiálna liečba neprinesla zlepšenie. Posúdenie

potreby a vhodnosti tejto formy liečby pre konkrétne pacientky je na odbornom lekárvi gynekológovi, imunológovi, ktorý po zhodnotení doterajšieho priebehu liečby a celkového zdravotného stavu pacientky môže indikovať túto liečbu. Ne treba zabúdať, že aj táto liečba má kontraindikácie, neodporúčame ju tehotným ženám, imunodeficientným pacientkam a pacientkam s autoimunitnými chorobami.

LITERATÚRA

1. Duniill M. The Plato of Praed Street: the Life and Times of Almoth Wright. Reviewed by John Henderson, J R Soc Med 2001; 94(7): s. 364-365.
2. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na dôkazoch. Alergie 2003; 5: 284-289.
3. Rusch V, Ottendorfer D, Zimmermann K, et al. Results an open, non-placebo controlled pilot study investigating the immuno-modulatory potential of autovaccine. In: Old Herborn University Seminar Monograph 15. Herborn: Herborn Literae, 2002; p.121-131, ISBN 3-923022-26-3, ISSN 1431-6579.
4. Nolte O, Bidewald A, Weiss H, Sonntag HG. Eradication of multi-resistant *Escherichia coli* from a patient with urinary tract infection using specific autovaccination therapy. 3rd Annual Conference on Vaccine Research, Washington D.C., 2000; P1.
5. Szkaradkiewicz A, Karpinski TM, Giedrys-Kalemba S, Tuiecka T. Effectiveness of immunotherapy using *S. aureus* autovaccine in chronic staphylococcal diseases 22nd ECCMID 2012; Oral session: Clinical and experimental immunology, abstrakt dostupný na internete: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary
6. Rose M, Weigand B, Schubert R, et al. Safety, tolerability and impact on allergic inflammation of autologous *E.coli* autovaccine in the treatment of house dust mite asthma – a prospective open clinical trial. BMC Complementary & Alternative Medicine 2011; 11: 45.
7. Murray P, et al. Medical microbiology. 6th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009. ISBN 978-0-323-05470-6.
8. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007; 369: s. 1961-1971.
9. Mayer FL, Wilson D, Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. Virulence 2013; 4(2): s. 119-128.
10. Moyes DL, et al. Candida albicans yeast and hyphae are discriminated by MAPK signaling in vaginal epithelial cells. PLoS ONE 2011; 6: s. e26580.
11. Leclair CM, Hart AE, Goetsch MF. Group B streptococcus prevalence in a nonobstetric population. J Low Genit Tract Dis 2010; 14(3): s. 162-166.
12. Shen X, Lergard T, Yang Y. Systemic and mucosal immune responses in mice after mucosal immunization with Group B Streptococcus type III Capsular Polysaccharide-Cholera Toxin B Subunit Conjugate Vaccine. Infection and immunity 2000; 68(10) s. 5749-5755.
13. Kotulová D, et al. Návrh na štandardné metódy prípravy baktériových imunomodulačných „stock“ vakcín. Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica 1991. príloha č. 2, ISSN 0862-5956.
14. Maršálek E, Černá I, et al. Příprava mikrobiálního alergenového komplexu k diagnostice a léčbě infekčně alergických onemocnění. Čs. epidemiologie, mikrobiologie, imunologie 1971; 20: s. 175-183.
15. European Pharmacopoeia 7th edition, suppl. 7.8, Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2013; čl. 2. 6. 1, ISBN/ISSN: 978-92-871-7224-2.
16. Rutová J. Autovakcíny při léčbě chronických a recidivujících kolpitid. Medicína 1998; 5(6): příloha Imunologie dnes, s. 21.
17. Viktorinová M., Koukalová D. Mikrobiální kožní testy u pacientek s chronickou vaginální kandidózou. Čes-slov Derm 2000; 75(4): s. 147-151.
18. Koukalová D., Viktorinová M, et al. Vakcinoterapie recidivujících kvasinkovitých zánětů pochvy. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 1998; 4(10): s. 306-310.
19. Czirfuszová M, Autovakcíny v léčbě chronických a recidivujících kolpitid. Zdravotnictví a sociální práce 2016; 11(3): s. 21 - 31 ISSN 1336-9326.

Autori publikácie srdečne ďakujú spolupracujúcim gynekológom a imunológom za poskytnutie informácií o klinickom stave a kultivačných nálezocho súboru.



MUDr. Czirfuszová Monika, PhD.

Medirex, a. s.

Mederčská 39, 945 01 Komárno

e-mail: monika.czirfuszova@medirex.sk