IDSA OXFORD

Przegląd najnowszych osiągnięć: Postępowanie w przypadku kandydozy sromowo-pochwowej

Riina Rautemaa-Richardson,[1,2,(a)] Jack D. Sobel,[3,a] Neil Stone,[4,5] Francesco De Seta,[6] Antonio Cassone,[7] Pedro Vieira-Baptista,[8,9,10] Manola Comar,[11,12] Adilia Warris,[13] oraz Elena Roselletti[13]

[1] Centrum Referencyjne Mikologii w Manchesterze oraz Katedra Chorób Zakaźnych, Centrum Doskonałości ECMM, Akademickie Centrum Nauk o Zdrowiu w Manchesterze, Szpital Wythenshawe, Fundacja Szpitalna Uniwersytetu w Manchesterze ( ), Manchester, Wielka Brytania; [2] Katedra Ewolucji, Zakażeń i Genomiki, Wydział Biologii, Medycyny i Zdrowia, Uniwersytet w Manchesterze, Manchester, Wielka Brytania; [3] Katedra Medycyny Wewnętrznej, Szkoła Medyczna Uniwersytetu Wayne State, Detroit, Michigan, USA; [4] Szpital Chorób Tropikalnych/Oddział Infekcji Szpitali University College London ( ), Londyn, Wielka Brytania; [5] Centrum Mikrobiologii Klinicznej, Oddział Infekcji i Odporności, University College London, Londyn, Wielka Brytania; [6] Katedra Położnictwa i Ginekologii , Instytut Naukowy IRCCS San Raffaele, Mediolan, Włochy; [7] Polo d'Innovazione della Genomica, Genetica e Biologia, Siena, Włochy; [8] Wydział Medycyny, Katedra Ginekologii-Położnictwa i Pediatrii, Universidade do Porto, Porto, Portugalia; [9] Katedra Budowy i Regeneracji Człowieka, Wydział Medycyny i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet w Gandawie, Gandawa, Belgia; [10] Katedra Ginekologii i Położnictwa , Szpital Lusíadas Porto, Porto, Portugalia; [11] Zaawansowana Mikrobiologia Translacyjna, Instytut Zdrowia Matki i Dziecka – IRCCS Burlo Garofolo, Triest, Włochy; [12] Katedra Medycyny, Chirurgii i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet w Trieście, Triest, Włochy; oraz [13] Katedra Nauk Biologicznych, Wydział Zdrowia i Nauk o Życiu, Centrum Mikologii Medycznej Rady ds. Badań Medycznych przy Uniwersytecie w Exeter, Exeter, Wielka Brytania

Kandydoza sromowo-pochwowa jest jedną z najczęściej występujących infekcji u kobiet na całym świecie. Wraz z jej postacią nawracającą dotyka ona co roku miliony kobiet, powodując poważne objawy i znacząco obniżając jakość życia. Niniejszy przegląd dotyczy patofizjologii, czynników ryzyka, interakcji mikrobiomu, objawów klinicznych oraz wyzwań związanych z diagnozowaniem i leczeniem kandydozy sromowo-pochwowej, ze szczególnym uwzględnieniem kandydozy nawracającej. Chociaż główną przyczyną jest *Candida albicans*, coraz częściej spotyka się gatunki *inne niż albicans*. Na obie formy choroby wpływa wiele czynników, w tym zmiany hormonalne, cukrzyca, stosowanie antybiotyków, zaburzenia odporności i uwarunkowania genetyczne. Mikrobiom pochwy odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy i zapobieganiu nadmiernemu rozrostowi *Candida*. Objawy, takie jak swędzenie, upławy i bolesność, pokrywają się z objawami innych schorzeń, co utrudnia diagnozę. Standardowe leczenie obejmuje miejscowe lub ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze, ale często dochodzi do nawrotów i oporności. Nowe strategie obejmują nowatorskie leki przeciwgrzybicze, immunomodulatory i szczepionki. Przyszłe podejścia powinny skupiać się na modulowaniu czynników gospodarza i środowiskowych w celu zapobiegania nawrotom, zmniejszenia oporności i poprawy wyników leczenia.

Słowa kluczowe: na kandydoza sromowo-pochwowa; nawroty; *Candida*; mikrobiom pochwy; leki przeciwgrzybicze i nowe terapie.

Ostra kandydoza sromu i pochwy (VVC) należy do najczęściej występujących zakażeń u kobiet na całym świecie, zwłaszcza w wieku rozrodczym. Szacuje się, że ostra VVC i jej postać nawracająca (RVVC) dotykają co roku około 138 milionów kobiet [1]. Powoduje to nie tylko poważne objawy kliniczne i chorobę, ale także znacząco wpływa na jakość życia kobiet (np. na zdrowie seksualne i psychiczne) [2]. Zrozumienie złożoności i obciążenia związanego z tymi infekcjami ma zasadnicze znaczenie dla udoskonalenia strategii diagnostycznych, terapeutycznych i profilaktycznych. VVC jest powszechną infekcją grzybiczą żeńskich dróg rodnych, wywoływaną głównie przez gatunki *z rodzaju Candida* [2]. W niniejszym przeglądzie wyraźnie odnosi się do gatunku *Candida albicans*. W odniesieniu do innych gatunków chorobotwórczych, dla uproszczenia stosujemy historyczny termin „*Candida non-albicans*" (NAC); jednakże dla wszystkich innych gatunków patogennych wywołujących VVC podano aktualnie przyjęte nazwy rodzaju i gatunku, zgodnie z najnowszymi zmianami taksonomicznymi. Około 75% kobiet doświadcza co najmniej jednego ostrego epizodu VVC w ciągu swojego życia [2], a u 5–10% rozwija się RVVC, definiowane jako 3 lub więcej [3] objawowych epizodów VVC w ciągu 12 miesięcy. Chociaż większość przypadków występuje u kobiet w wieku rozrodczym, VVC może również dotykać nastolatki i kobiety po menopauzie [4, 5].

Schorzenie to charakteryzuje się objawami ze strony sromu, takimi jak świąd, zaczerwienienie, pęknięcia i ból podczas oddawania moczu, a także upławami o charakterze znym oraz bolesnym stosunkiem, co może utrudniać wykonywanie codziennych czynności
i jakość życia [1, 2]. Poza dolegliwościami fizycznymi,
VVC i RVVC wiążą się z problemami psychospołecznymi, takimi jak nasilony lęk, depresja i izolacja społeczna [2]. Skutki ekonomiczne są znaczne – roczne koszty leczenia w Stanach Zjednoczonych przekraczają 368 milionów dolarów, a globalne straty w wydajności szacuje się na około 14 miliardów dolarów [2, 6].

Chociaż *C. albicans* pozostaje dominującym patogenem odpowiedzialnym za większość przypadków VVC, zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju NAC, takie jak , *np.* , *Candida glabrata* (*Nakaseomyces*

Otrzymano 30 czerwca 2025 r.; przyjęto 18 listopada 2025 r.

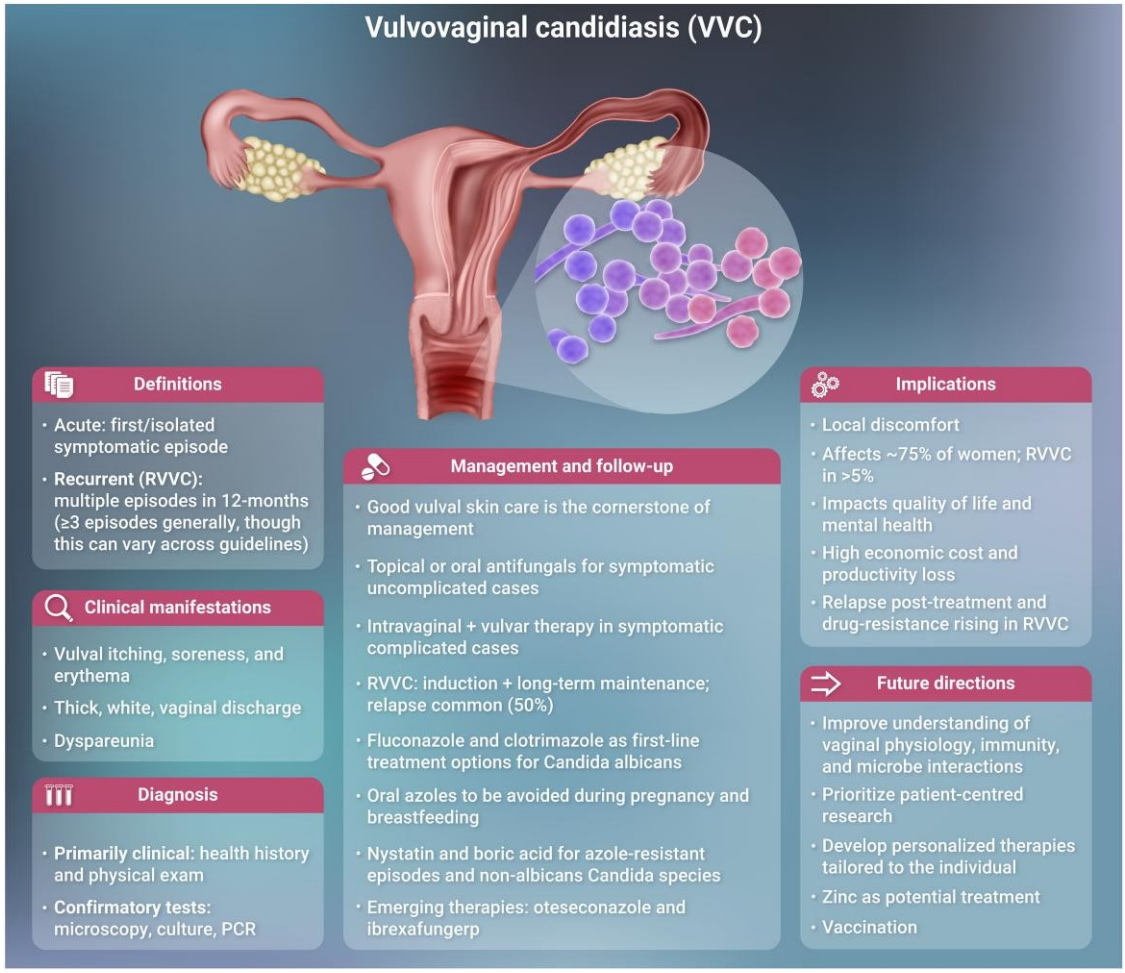
[a] Riina Rautemaa-Richardson i Jack D. Sobel w równym stopniu przyczynili się do powstania niniejszego manuskryptu. Korespondencja: E. Roselletti, Wydział Nauk Biologicznych, Wydział Zdrowia i Życia

Wydział Nauk Ścisłych, Centrum Mikologii Medycznej Rady ds. Badań Medycznych przy Uniwersytecie w Exeter, budynek Geoffrey Pope, Stocker Road, Exeter EX4 4QD, Wielka Brytania (e.roselletti@exeter.ac.uk).

Clinical Infectious Diseases® 2026;82(3):371–82

© Autorzy 2026. Opublikowane przez Oxford University Press w imieniu Infectious Diseases Society of America.

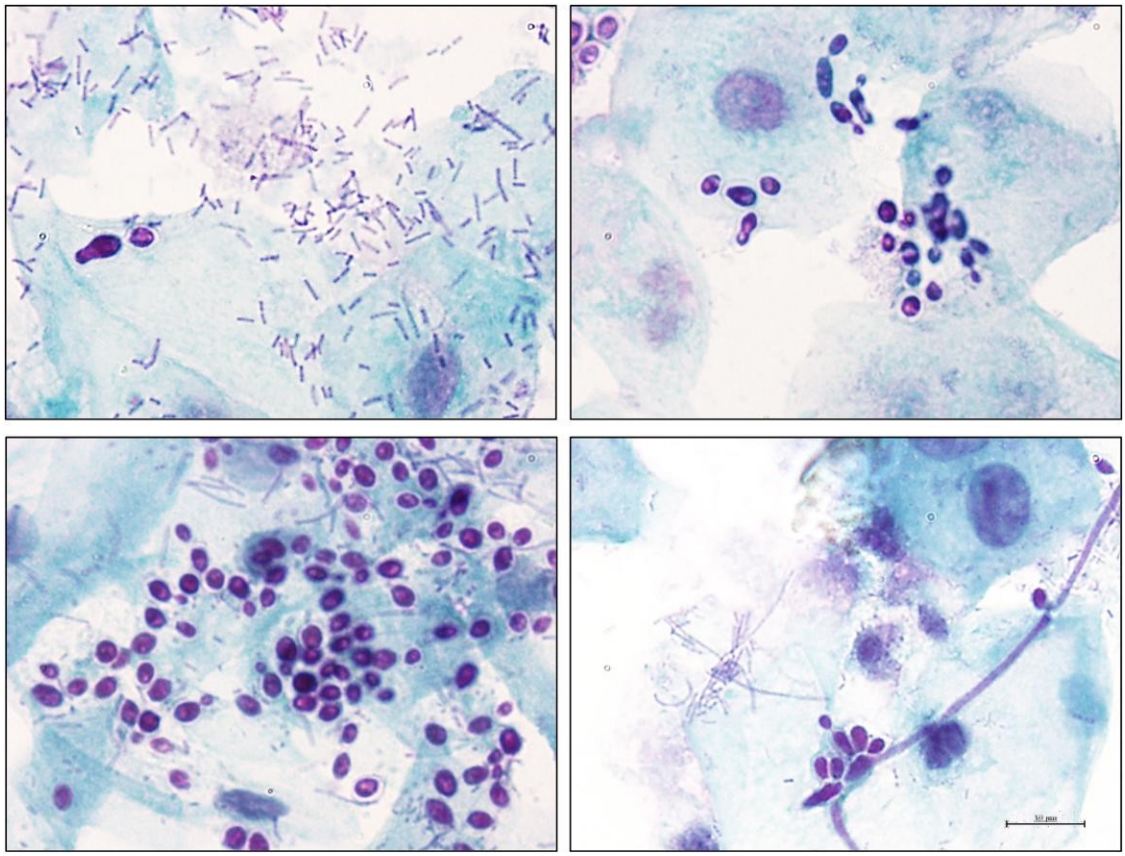
Jest to artykuł dostępny na zasadach otwartego dostępu, rozpowszechniany na warunkach licencji Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), która zezwala na nieograniczone ponowne wykorzystanie, rozpowszechnianie i reprodukcję w dowolnym medium, pod warunkiem prawidłowego cytowania oryginalnego dzieła. https://doi.org/10.1093/cid/ciaf673



glabratus), *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *Candida para-psilosis* oraz *Candida dubliniensis* są coraz częściej zgłaszane, zwłaszcza w krajach rozwijających się, gdzie ich częstość występowania wynosi od 21% do 72% [7]. Zakażenia te występują częściej u pacjentów, którzy w przeszłości byli wielokrotnie leczeni flukonazolem, oraz u pacjentów z cukrzycą [8–10]. Chociaż gatunki z rodzaju NAC często słabiej reagują na leki przeciwgrzybicze pierwszego rzutu, *C. albicans* pozostaje wrażliwy na leki przeciwgrzybicze pierwszego rzutu [9]. Częstość występowania NAC jest szczególnie wysoka w środowiskach o ograniczonym dostępie do opieki zdrowotnej i diagnostyki, słabo kontrolowanej sprzedaży leków oraz braku działań w zakresie racjonalnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych [1].

Istnieją dwie główne luki, które należy wyeliminować, aby zmniejszyć globalne obciążenie zdrowotne i ekonomiczne związane z RVVC. Pierwszą z nich są globalne nierówności w dostępie do opieki zdrowotnej i diagnostyki opartej na wynikach badań ( ), prowadzące do powstawania ognisk oporności na leki przeciwgrzybicze, w których możliwości leczenia są ograniczone [11]. Drugą jest brak edukacji pacjentek oraz nadmierna medykalizacja dolegliwości sromowych [12]. Ponadto czynniki społeczne i kulturowe

Czynniki ograniczające również mogą mieć na to wpływ. Wstyd, piętno społeczne i obawa przed osądem, dobrze udokumentowane w innych obszarach zdrowia seksualnego i reprodukcyjnego [13, 14], mogą w podobny sposób zniechęcać niektóre kobiety do szukania pomocy w odpowiednim czasie w przypadku objawów ze strony sromu i pochwy. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy kobiety uważają, że RVVC jest infekcją przenoszoną drogą płciową, a edukacja odgrywa kluczową rolę w wyjaśnianiu tego nieporozumienia. Działania edukacyjne powinny również koncentrować się na utrzymaniu zdrowia sromu i pochwy, w tym na codziennej lokalnej pielęgnacji skóry, aby zapobiegać infekcjom i radzić sobie z nimi, unikając jednocześnie niepotrzebnych, intensywnie reklamowanych i powszechnie dostępnych produktów do higieny intymnej. Kobiety powinny mieć łatwy dostęp do narzędzi decyzyjnych służących do samodiagnozy, wskazówek dotyczących zrównoważonej i opartej na dowodach naukowych samoopieki oraz szybszego dostępu do badań diagnostycznych i laboratoryjnych. Leczenie przeciwgrzybicze powinno być stosowane wyłącznie u pacjentek z objawami zgodnymi z VVC, a pacjentki powinny być zawsze zachęcane do konsultacji z odpowiednim specjalistą w celu uzyskania porady medycznej, zwłaszcza gdy próby leczenia pierwszego rzutu kończą się niepowodzeniem.



Ryc. 1. Mikrografy rozmazów z pochwy pobranych od kobiet z objawami VVC lub bez objawów, u których w badaniu hodowlanym wykryto obecność *Candida albicans*, ilustrujące trudności związane z diagnostyką laboratoryjną VVC. Wymazy z pochwy pobrano od 2 kobiet bezobjawowych (górny rząd) i 2 kobiet z objawami (dolny rząd) w Szpitalu Uniwersyteckim Santa Maria della Misericordia w Perugii we Włoszech (VAG1 nr 2652/15). Próbki wybarwiono techniką Papanicolaou i obejrzano przy powiększeniu 1000× (skala = 10 µm). Skrót: VVC, kandydoza sromowo-pochwowa.

PATOFIZJOLOGIA

Ludzka pochwa stanowi wyjątkowe środowisko ze względu na specyficzny skład mikrobiomu, w którym mikroflora jest zdominowana przez pałeczki kwasu mlekowego. Utrzymuje to wysokie stężenie kwasu mlekowego (55–111 mM), co skutkuje kwaśnym pH (3,5–4,7) [15, 16]. Łącznie ten specyficzny skład mikrobiomu i stężenia kwasu mlekowego nie przypominają tych występujących w żadnym innym miejscu ludzkiego ciała ani w pochwie innych ssaków i naczelnych innych niż ludzie [16]. To kwaśne środowisko chroni przed wieloma potencjalnymi patogenami, podczas gdy *Candida* spp. są odporne na kwas i mogą przetrwać w tych warunkach [17].

Beobjawowa kolonizacja pochwy przez *Candida* jest powszechna i występuje u nawet 20–30% zdrowych kobiet, co sugeruje, że grzyby te mogą stanowić część normalnego mikrobiomu pochwy [18, 19]. W konsekwencji zaburzenia mikrobiomu, spowodowane przez czynniki takie jak stosowanie antybiotyków, wahania hormonalne lub aktywność seksualną , mogą prowadzić do nadmiernego rozrostu grzybów [20] i zwiększać ryzyko rozwoju objawowych zakażeń VVC [21–23]. Wzajemne oddziaływanie między patogenami grzybowymi i bakteryjnymi w pochwie Zakażenia mieszane i współzakażenia mogą w niektórych przypadkach nasilać nasilenie objawów i utrudniać leczenie [23].

Patofizjologia VVC polega na złożonej interakcji między czynnikami wirulencji grzybów a odpowiedzią immunologiczną gospodarza [24]. *C. albicans* to grzyb polimorficzny, zdolny do przechodzenia między postaciami drożdżową, pseudogrzybniową i grzybniową – proces ten znany jest jako filamentacja [25]. Ta plastyczność morfologiczna jest ściśle powiązana z jego patogennością, ponieważ filamentacja sprzyja inwazji tkankowej oraz ekspresji kluczowych czynników wirulencji odpowiedzialnych za rozwijanie się zakażeń [25, 26] (ryc. 1). Kilka dobrze scharakteryzowanych czynników wirulencji, w tym białko antygenu 1 regulowane przez pH (Pra1), kandida-lizyna oraz sekre owane proteazy asparaginowe (SAP), może przyczyniać się do zdolności *C. albicans* do utrzymywania się w środowisku pochwy [27]. Podczas infekcji *C. albicans* uwalnia Pra1, co ułatwia przetrwanie grzyba poprzez wychwytywanie cynku, niezbędnego mikroelementu w środowisku pochwy. Jednocześnie sprzyja to rekrutacji neutrofili polimorfojądrowych (PMN) i odgrywa kluczową rolę poprzez wywoływanie silnej odpowiedzi zapalnej gospodarza

[28]. Jednak pomimo nagromadzenia neutrofili w świetle błony śluzowej pochwy dochodzi do upośledzenia eliminacji grzybów [29]. Jedna z hipotez głosi, że środowisko pochwy w przebiegu VVC bezpośrednio powoduje dysfunkcję neutrofili [29]. Heparan siarczan, proteoglikan występujący na powierzchni komórek ssaków [30], został zidentyfikowany jako potencjalny czynnik przyczyniający się do dysfunkcji PMN w modelach in vitro i eksperymentalnych, a jego wiązanie z CD11b na PMN powoduje upośledzenie produkcji reaktywnych form tlenu i NETozy (uwolnienie pułapek zewnątrzkomórkowych neutrofili, sieci DNA i białek przeciwbakteryjnych, które wychwytują i zabijają patogeny), co w konsekwencji zmniejsza klirens *C. albicans* [31, 32]. Estrogen może nasilać ten proces poprzez zwiększenie ekspresji siarczanu heparanu, a w tych samych modelach eksperymentalnych wykazano, że heparynaza III może przywrócić aktywność PMN u myszy podatnych na VVC [31]. Ponadto nadaktywność PMN, wywołana przez czynniki wirulencji grzybów, takie jak Pra1, kandidalizyna i SAP, może powodować uszkodzenia tkanek i zapalenie sromu i pochwy poprzez nadmierne tworzenie sieci NET, uwalnianie proteaz i wytwarzanie reaktywnych form tlenu [27–29]. Chociaż te reakcje gospodarza mają na celu neutralizację *C. albicans*, ich uwolnienie może skutkować uszkodzeniem tkanek, a nie skutecznym usunięciem patogenu. Ta nadaktywność, spotęgowana obecnością markerów, takich jak okołojądrowe przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili, przyczynia się do uszkodzeń zapalnych obserwowanych w VVC, co sugeruje rozbieżność w czasie i miejscu reakcji PMN, pogarszającą przebieg infekcji [29, 33]. W przeciwieństwie do patologii *C. albicans*, gatunki NAC, w szczególności *C. glabrata*, drugi najczęstszy gatunek wywołujący VVC [9], wywołują słabszą odpowiedź zapalną i zmniejszoną rekrutację PMN, co częściowo wyjaśnia mniej objawowy przebieg tych zakażeń [28]. Wiele z obecnej wiedzy na temat patologii VVC opiera się na badaniach z wykorzystaniem linii komórkowych i modeli mysich, które, choć przydatne, nie odzwierciedlają dokładnie kwaśnego środowiska pochwy obserwowanego w ludzkim VVC [27, 28]. Potrzebne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć patofizjologię zakażeń sromowo-pochwowych, w celu udoskonalenia obecnych terapii i opracowania nowych, ukierunkowanych podejść do przywrócenia równowagi mikrobiologicznej oraz zapobiegania nadmiernemu rozrostowi patogenów i nawrotom.

CZYNNIKI PRZEDSPOŁAŻAJĄCE I CZYNNIKI RYZYKA

Chociaż przyczyny, dla których niektóre kobiety są szczególnie podatne na RVVC, nie są w pełni poznane, zidentyfikowano kilka czynników ryzyka.

Zdrowie skóry

Jednym z głównych modyfikowalnych czynników ryzyka VVC jest sucha i uszkodzona skóra sromu spowodowana nadmiernym myciem oraz niepotrzebnym stosowaniem produktów higienicznych, które zaburzają funkcję bariery skórnej i jej mikrobiom. Mycie (nawet wodą) wysusza skórę, a sucha skóra jest bardziej podatna na swędzenie. Jest ona również bardziej wrażliwa i podatność na infekcje. Wytyczne zalecają codzienne, obfite stosowanie kremu zmiękczającego jako zamiennika mydła, środka nawilżającego oraz kremu ochronnego typu „ ”, a także zaprzestanie stosowania wszelkich innych produktów w tym obszarze [34]. Zobacz Kluczowe punkty rozmowy z pacjentkami (Tabela 1).

Tabela 1. Kluczowe punkty rozmowy z pacjentkami z https://mrcm.org.uk/wp-content/uploads/2024/11/General-Care-of-the-Vulval-Skin-Information-Leaflet.pdf

Zdrowa skóra jest niezbędna do zapobiegania infekcjom i zwalczania ich. Poniższe ogólne porady dotyczące pielęgnacji skóry sromu mogą pomóc w utrzymaniu jej zdrowia. Skóra sromu jest cienka i delikatna i należy ją myć kremem zmiękczającym (np. maścią Hydromol, Diprobase, Doublebase, Cetraben) zamiast mydłem.

	Co robić	Nie
Mycie	• Używaj kremów zmiękczających jako zamienników mydła. • Do mycia sromu używaj rąk. • Myj się tylko raz dziennie. Nadmierne mycie może pogorszyć objawy. • Otrzyj się delikatnie miękkim ręcznikiem.	• Nie używaj mydeł, płynów do kąpieli ani żeli pod prysznic. • Unikaj płynów do higieny intymnej i sprayów. • Unikaj mycia sromu gąbkami lub ściereczkami. • Nie myj wnętrza pochwy (płukanie). • Unikaj mycia włosów siedząc w wannie.
Ubrania i pranie	• Noś bawełnianą bieliznę. • Bieliznę należy prać przy użyciu środków niebiologicznych.	• Unikaj noszenia tkanin syntetycznych. • Unikaj noszenia obcisłej odzieży. • Unikaj noszenia bielizny podczas snu. • Unikaj płynów do płukania tkanin i proszków do prania zawierających enzymy .
Toaleta, miesiączka i seks	• Podczas miesiączki używaj tamponów lub kubeczków menstruacyjnych zamiast podpasek (jeśli to możliwe). • W toalecie wycieraj się od przodu do tyłu. • Do stosunków seksualnych używaj lubrykantów na bazie wody podczas stosunku.	• Nie używaj codziennie podpasek ani wkładek higienicznych. • Unikaj golenia lub depilacji woskiem włosów łonowych; lepiej je przycinać.

Ogólne wskazówki:

- Unikaj drapania. Powoduje to uszkodzenie skóry i ból.
- W przypadku silnego swędzenia

Wpływ hormonalny

Podwyższony poziom estrogenu, czy to endogenny w czasie ciąży lub w fazie lutealnej cyklu, czy też egzogenny pochodzący z złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii menopauzalnej, sprzyja kolonizacji przez *Candida* spp. poprzez zwiększenie produkcji glikogenu w nabłonku pochwy oraz regulację w górę receptorów nabłonkowych, które ułatwiają adhezję i wzrost grzybów [35]. Oprócz metabolizmu glikogenu estrogen sprzyja filamentacji i regulacji w górę adhezyn wiążących mannozę u *C. albicans*, przyczyniając się do utrzymującej się kolonizacji [35]. Wahania hormonalne, szczególnie w fazie lutealnej lub w związku ze stosowaniem złożonych tabletek antykoncepcyjnych, są również związane z epizodami RVVC [5]. Jednak tabletki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub hormonalne

Wkładki domaciczne uwalniające lewonorgestrel rzadko wiążą się ze zwiększonym ryzykiem, chociaż sama wkładka domaciczna może przyczyniać się do nawracających zakażeń drożdżakowych pochwy (VVC) poprzez efekt „ciała obcego", ułatwiając kolonizację grzybów na wkładce [36, 37].

Immunosupresja i cukrzyca

Schorzenia takie jak nieleczony wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV) i AIDS zwiększają ryzyko VVC z powodu zaburzeń funkcji limfocytów T. Kobiety zakażone wirusem HIV wykazują większą częstość występowania objawów, zwłaszcza gdy liczba komórek CD4 jest niska [38, 39]. Skuteczna terapia antyretrowirusowa może znacznie zmniejszyć to ryzyko [40]. Oprócz powodowania zaburzeń odporności, niekontrolowana cukrzyca podnosi poziom glukozy w pochwie , sprzyjając nadmiernemu rozrostowi i namnażaniu się drożdżaków [41]. Jednocześnie inhibitory SLGT2 stosowane w leczeniu cukrzycy zwiększają ryzyko RVVC, ponieważ blokują reabsorpcję glukozy w nerkach , umożliwiając wydalanie nadmiaru cukru z moczem [42]. Różne terapie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory kalcyneuryny i czynnika martwicy nowotworów α, antymetabolity oraz przeciwciała monoklonalne, osłabiają nadzór immunologiczny, naruszają integralność błony śluzowej, a często również podwyższają poziom glukozy. Łącznie efekty te tworzą środowisko sprzyjające namnażaniu się *Candida* spp., zwiększając ryzyko VVC [35, 43–45].

Antybiotyki

Stosowanie antybiotyków w znacznym stopniu przyczynia się do powstawania VVC poprzez zaburzenie ochronnej mikroflory pochwy, zwłaszcza gatunków *Lactobacillus*. Bakteryjne zapalenie pochwy, czyli zaburzenie równowagi mikroflory pochwy, charakteryzujące się znacznym spadkiem liczby pałeczek kwasu mlekowego i dominacją bakterii beztlenowych, może predysponować kobiety do VVC, zarówno niezależnie, jak i po leczeniu antybiotykami [23, 35].

Czynniki środowiskowe i dieta

Obcisła odzież syntetyczna może zatrzymywać ciepło i wilgoć, sprzyjając rozwojowi drożdżaków. W jednym z badań zaobserwowano złagodzenie objawów VVC u osób noszących bieliznę z fibroiny w porównaniu z bielizną bawełnianą [46]. Czynniki dietetyczne, w szczególności wysokie spożycie cukru, są powiązane z rozwojem VVC, ale głównie u pacjentów z cukrzycą. Chociaż dowody dotyczące osób bez cukrzycy są ograniczone, niektóre doniesienia sugerują, że zmiany w diecie (np. dieta ketogeniczna) mogą zmniejszyć częstotliwość występowania RVVC [47, 48]. Wydaje się, że witamina D przyczynia się do zdrowia błon śluzowych, a jej suplementacja jest zalecana w przypadku ograniczonej ekspozycji na światło słoneczne [49, 50].

Aktywność seksualna

Chociaż nie jest to bezpośrednia przyczyna, aktywność seksualna może narażać głębokie tkanki sromu i pochwy na kolonizację *przez Candida* spp. oraz zwiększać podatność na VVC [51]. VVC nie jest klasyfikowane ani uznawane za infekcję przenoszoną drogą płciową; przenoszenie między partnerami występuje rzadko, a leczenie partnera nie jest zalecane [35, 52].

Czynniki genetyczne

RVVC wiąże się z nadmierną, zaburzoną reakcją immunologiczną na niewielkie ilości kolonizujących drożdżaków z rodzaju *Candida*. Polimorfizmy w genach kodujących receptory Toll-podobne lub lektynę wiążącą mannozę ( ) osłabiają wrodzoną odpowiedź przeciwgrzybiczą i wiążą się z obniżonym klirensem drożdżaków *Candida* przez błony śluzowe [53–55]. Pewną rolę mogą odgrywać również predyspozycje genetyczne. Sekwencjonowanie całego eksomu u 160 kobiet wykazało związek polimorfizmów SIGLEC15 z podatnością na RVVC [56, 57]. Niektóre kobiety z RVVC wykazują miejscową nadwrażliwość immunologiczną, którą można powiązać z przesadzoną odpowiedzią immunologiczną typu Th2, a nie z ochronną odpornością typu Th1 , co prowadzi do stanu zapalnego bez skutecznej eliminacji patogenu [58, 59].

Mikrobiom pochwy

Mikrobiom pochwy u kobiet wciąż jest przedmiotem badań, a nawet określenie tego, co w tej dziedzinie stanowi „normę", pozostaje kwestią sporną [60]. Normalności nie można opierać wyłącznie na braku objawów. Ponadto mikrobiom pochwy ulega znaczącym zmianom wraz z wiekiem w odpowiedzi na zmiany hormonalne. Tradycyjnie dominację pałeczek kwasu mlekowego (zwłaszcza gatunków takich jak *Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri* czy *Lactobacillus jensenii*) oraz niską różnorodność α (mikrobiom zdominowany przez zaledwie kilka gatunków, a nie charakteryzujący się dużą różnorodnością) uznaje się za optymalne dla kobiet w wieku rozrodczym [61]. Stanowi to ostry kontrast w stosunku do innych ssaków, u których nie występuje dominacja pałeczek mlekowych , a różnorodność mikrobiologiczna jest normą [16, 62].

Zmiany w częstości występowania VVC i kolonizacji w różnych okresach życia kobiety są ściśle powiązane z poziomem estrogenów i dostępnością glikogenu. Te z kolei wpływają na liczebność pałeczek kwasu mlekowego (wyższą w czasie ciąży i niższą w dzieciństwie, okresie karmienia piersią oraz menopauzie) oraz na pH pochwy, które jest odwrotnie proporcjonalne do liczby pałeczek kwasu mlekowego. Z klinicznego punktu widzenia kobiety z RVVC często zgłaszają nasilenie objawów w fazie lutealnej i ulgę podczas menstruacji. Chociaż bakterie z rodzaju Lactobacillus są ogólnie postrzegane jako chroniące drogi rodne, ich rola w VVC jest złożona. Chociaż produkcja kwasu mlekowego i zakwaszenie hamują wiele patogenów, *Candida* spp. toleruje niskie pH [17]. W rzeczywistości *Candida* spp. może metabolizować mleczan, aby zasilić wzrost strzępek i inwazję tkankową [63, 64]. Z drugiej strony *L. crispatus* może hamować adhezję *C. albicans* do komórek nabłonkowych [65], a niektóre szczepy *Lactobacillus* wykazały in vitro zdolność do hamowania wzrostu grzybów, ograniczania ekspresji czynników wirulencji oraz blokowania przejścia drożdżaków w strzępki [66, 67]. W modelach zwierzęcych pałeczki kwasu mlekowego również wydają się chronić przed rozwojem VVC. Jednak badania epidemiologiczne u ludzi często wykazują związek między VVC (i RVVC) a dominacją pałeczek kwasu mlekowego [68–70]. Niektórzy autorzy donoszą, że pomimo zachowanej liczby pałeczek kwasu mlekowego u kobiet z RVVC występuje zwiększona różnorodność (np. dominacja *Lactobacillus iners*) oraz zmniejszona obecność

Tabela 2. Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia pierwszego rzutu kandydozy sromowo-pochwowej (VVC) i nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej według wytycznych Stowarzyszenia Lekarzy Klinicznych ( ) [3–6]

	Leczenie	Uwagi
Ostra VVC	Flukonazol 150 mg doustnie (dawka pojedyncza)	Nie stosować w czasie ciąży
	Klotrimazol 500 mg dopochwowo (dawka pojedyncza)	Leczenie pierwszego rzutu w czasie ciąży.
	Nystatyna 100 000 IU dopochwowo przez 14 nocy	W przypadku gatunków *Candida innych niż albicans* oraz oporności na azole
	Ibreksafungerp 300 mg doustnie (2 dawki w ciągu 1 dnia)	Nie stosować w czasie ciąży
	Kwas borowy 600 mg jednorazowo przez 14–21 dni	W przypadku gatunków *Candida innych niż albicans* oraz oporności na azole. Nie stosować w czasie ciąży. Znaczne różnice w dostępności, mocach i produktach
	Otesekonazol doustnie: dawka początkowa 600 mg, a następnego dnia 450 mg	Nie stosować w okresie ciąży; przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym
Nawracające VVC	Flukonazol 150 mg doustnie co 72 godziny przez 3 dawki, a następnie 150 mg raz w tygodniu przez 6 miesięcy	Nie stosować w okresie ciąży
	Nystatyna 100 000 IU doustnie codziennie przez 14 nocy w miesiącu przez 6 miesięcy	W przypadku gatunków *Candida innych niż albicans* oraz oporności na azole
	Klotrimazol 500 mg dopochwowo przez 10–14 dni, a następnie 500 mg raz w tygodniu	Leczenie pierwszego rzutu w czasie ciąży
	Kwas borowy po dawce indukcyjnej, początkowo 600 mg jednorazowo dziennie, a następnie 2–3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy	W przypadku gatunków *Candida innych niż albicans* oraz oporności na azole. Nie stosować w czasie ciąży. Znaczne różnice w dostępności, mocach i produktach
	Otesekonazol doustnie po dawce nasycającej, 150 mg raz w tygodniu przez 11 tygodni	Nie stosować w okresie ciąży; przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym

Skróty: p.o. – doustnie; p.v. – dopochwowo.

L. crispatus i *L. gasseri* [71–73]. Rola *L. iners*, zwłaszcza w nawracających zakażeniach pochwy wywołanych przez Candida (VVC), może wiązać się z jego udziałem w produkcji L-glutaminianu [73]. Wyniki te sugerują, że ochronne działanie pałeczek kwasu mlekowego przeciwko kandydozie może zależeć od konkretnych gatunków, a nawet szczepów, a nie od samego rodzaju. Może to wyjaśniać, dlaczego stosowanie antybiotyków może predysponować do VVC, potencjalnie poprzez zakłócenie dominacji *L. crispatus* i sprzyjanie *L. iners* [74]. Krucha równowaga ochronnych bakterii z rodzaju Lactobacillus może również pomóc wyjaśnić, dlaczego probiotyki w dużej mierze przyniosły niespójne lub znikome wyniki w zapobieganiu lub leczeniu VVC, ponieważ wprowadzenie dodatkowych szczepów może nie przywrócić w sposób niezawodny optymalnego składu mikrobiomu. Pomimo tych niepewności można spekulować, że rola bakterii z rodzaju Lactobacillus jako czynnika ochronnego przed kandydozą opiera się na bardzo delikatnej równowadze i jest prawdopodobnie mniej istotna niż w przypadku innych schorzeń, takich jak bakteryjne zapalenie pochwy lub rzęsistkowica. Probiotyki są często sprzedawane jako środek profilaktyczny lub wspomagający w walce z VVC. Jednakże, co nie , zaskakujące, dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań o niższym ryzyku błędu systematycznego nie potwierdzają ich skuteczności [75].

Objawy kliniczne i diagnostyka

Objawy kliniczne VVC obejmują swędzenie sromu, pieczenie, bolesność, rumień, pęknięcia, upławy i dyspareunię. Nie są one jednak specyficzne dla VVC i pokrywają się z objawami np. wyprysku sromowego i innych chorób skóry (np. liszaja twardzinowego), reaktywacji wirusa opryszczki pospolitej o niskim stopniu zakaźności oraz vulvodynia. Jednocześnie znaczna część kobiet jest nosicielkami *Candida* spp., a liczba tych drożdżaków zmienia się z dnia na dzień. To, w połączeniu z częstym występowaniem podwójnych/towarzyszących schorzeń, stanowi poważne wyzwanie diagnostyczne. Diagnoza jest przede wszystkim kliniczna, oparta na szczegółowym wywiadzie zdrowotnym i badaniu fizykalnym, a następnie za pomocą badań potwierdzających, w tym mikroskopii, posiewu lub reakcji łańcuchowej polimerazy [34]. Im większa czułość laboratoryjnej metody diagnostycznej (np. reakcji łańcuchowej polimerazy), tym większe prawdopodobieństwo, że wynik dodatni odzwierciedla raczej kolonizację niż aktywną VVC, a objawy mogą wynikać z innej przyczyny. Posiewy grzybów pobrane przed i po leczeniu mogą być pomocne w wykluczeniu alternatywnych i dodatkowych diagnoz. Jeśli leczenie skuteczne mikrobiologicznie, definiowane jako ujemny wynik posiewu z próbki pobranej w ciągu 2–3 dni po zakończeniu leczenia, nie powoduje całkowitego ustąpienia objawów, należy rozważyć alternatywną lub dodatkową przyczynę. Aby uniknąć niepotrzebnego leczenia kolonizacji, nie należy proponować badań mikrobiologicznych, w tym badań po zakończeniu leczenia, kobietom bezobjawowym. Bezobjawowa kolonizacja pochwy nie wymaga leczenia, nawet jeśli obecna jest duża liczba komórek *Candida* spp.

Konieczność wykonania mikrobiologicznych badań potwierdzających można poddać w wątpliwość w przypadkach, gdy leczenie przeciwgrzybicze rozpoczyna się bez oczekiwania na wynik, a wynik ten nie ma znaczenia dla opieki nad pacjentką. Dlatego niektóre wytyczne zalecają leczenie bez badań potwierdzających w przypadkach niepowikłanych i/lub pojedynczych epizodów [34]. Jednak badania potwierdzające są niezwykle pomocne i niezbędne w przypadkach słabej lub częściowej odpowiedzi oraz w RVVC [34, 52, 67].

Postępowanie i obserwacja

Podstawą postępowania w przypadku wszelkich dolegliwości w okolicy sromu jest odpowiednia pielęgnacja skóry (patrz: Kluczowe kwestie do omówienia z pacjentkami, tabela 1). Obejmuje to codzienne, obfite stosowanie kremu zmiękczającego, który pełni rolę zamiennika mydła, środka nawilżającego oraz kremu ochronnego, a także zaprzestanie stosowania wszelkich innych produktów w tym obszarze.

Praktyka kliniczna i historie pacjentek sugerują, że należy rozważyć stosowanie lubrykantów na bazie wody podczas stosunku

Tabela 3. Opisano ilustracyjny przypadek RVVC wywołanego przez *C. glabrata*, a następnie przedstawiono podejście i leczenie

Opis Opis	36-letnia pacjentka zgłosiła się z powodu nawracającego zapalenia pochwy wywołanego przez Candida (RVVC). Pacjentka twierdzi, że odkąd sięga pamięcią, odczuwa epizody zapalenia pochwy wywołanego przez Candida, występujące mniej więcej co miesiąc. Przez lata konsultowała się ze swoim lekarzem rodzinnym i była poddawana licznym terapiom, w tym stosowaniu czopków z klotrimazolem i flukonazolem. Początkowo przynosiły one chwilową ulgę, ale obecnie przestały być skuteczne. Niedawny wymaz z pochwy wykazał intensywny rozrost *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), przy minimalnym stężeniu hamującym (MIC) dla flukonazolu wynoszącym 8 µg/ml.
Podejście	Pierwszym krokiem jest rozpoznanie i wyeliminowanie wszelkich uleczalnych przyczyn. Należy przeprowadzić kompleksową ocenę czynników ryzyka. Należy wykluczyć ciążę, ponieważ zwiększa ona ryzyko wystąpienia VVC i ogranicza możliwości leczenia przeciwgrzybiczego ze względu na potencjalne przeciwwskazania [35]. Należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący stosowania leków przeciwbakteryjnych, starając się ograniczyć do minimum niepotrzebne kuracje antybiotykowe, ponieważ zaburzają one mikroflorę pochwy i sprzyjają nadmiernemu rozrostowi *Candida* spp. [82]. W wywiadzie dotyczącym przyjmowanych leków należy zbadać stosowanie leków immunosupresyjnych, w szczególności kortykosteroidów, które osłabiają odporność przeciwgrzybiczą [43]. Należy również przeanalizować czynniki związane ze stylem życia i środowiskiem: należy odradzać stosowanie płukanek pochwowych, chociaż nie jest to oficjalny czynnik ryzyka VVC, a wybór odzieży (np. ciasne, nieprzepuszczające powietrza tkaniny), która może zatrzymywać wilgoć i ciepło, powinien zostać omówiony i w razie potrzeby zmodyfikowany [46]. Zaleca się skierowanie do dermatologa lub ginekologa w celu oceny alternatywnych diagnoz, takich jak zapalenie skóry sromu, liszaj twardzinowy lub liszaj prosty przewlekły, które mogą naśladować objawy VVC. Izolacja *C.* *Wynik pozytywny dla C. glabrata* uzyskany z wymazu może świadczyć raczej o kolonizacji niż o rzeczywistym zakażeniu, ponieważ *C. glabrata* rzadko powoduje choroby sromu [35].
Leczenie	Prawdopodobnie konieczne będzie leczenie przeciwgrzybicze, jednak flukonazol najprawdopodobniej okaże się nieskuteczny w przypadku *C. glabrata* ze względu na jej obniżoną wrażliwość [67]. Opcje terapeutyczne, oparte na wytycznych dotyczących kandydozy opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA) [67] oraz wytycznych dotyczących Candida wydanych przez Brytyjskie Stowarzyszenie Zdrowia Seksualnego i HIV (BASHH) [34], podsumowano w tabeli 2. Schemat blokowy (ryc. 2) przedstawia proces podejmowania decyzji klinicznych. W ostateczności można rozważyć stosowanie leków doustnych wykazujących aktywność przeciwko *C. glabrata*, takich jak worykonazol, itrakonazol lub nowsze leki, takie jak ibrexafungerp (Brexafemme) lub otesekonazol (Vivjoa), o ile są one dostępne. Powtórne pobranie wymazu w ramach „testu potwierdzającego wyleczenie" może okazać się pomocne, ponieważ utrzymujące się objawy pomimo ujemnego wyniku wymazu po zakończeniu leczenia mogą wskazywać na alternatywnej lub dodatkowej diagnozy w stosunku do VVC.

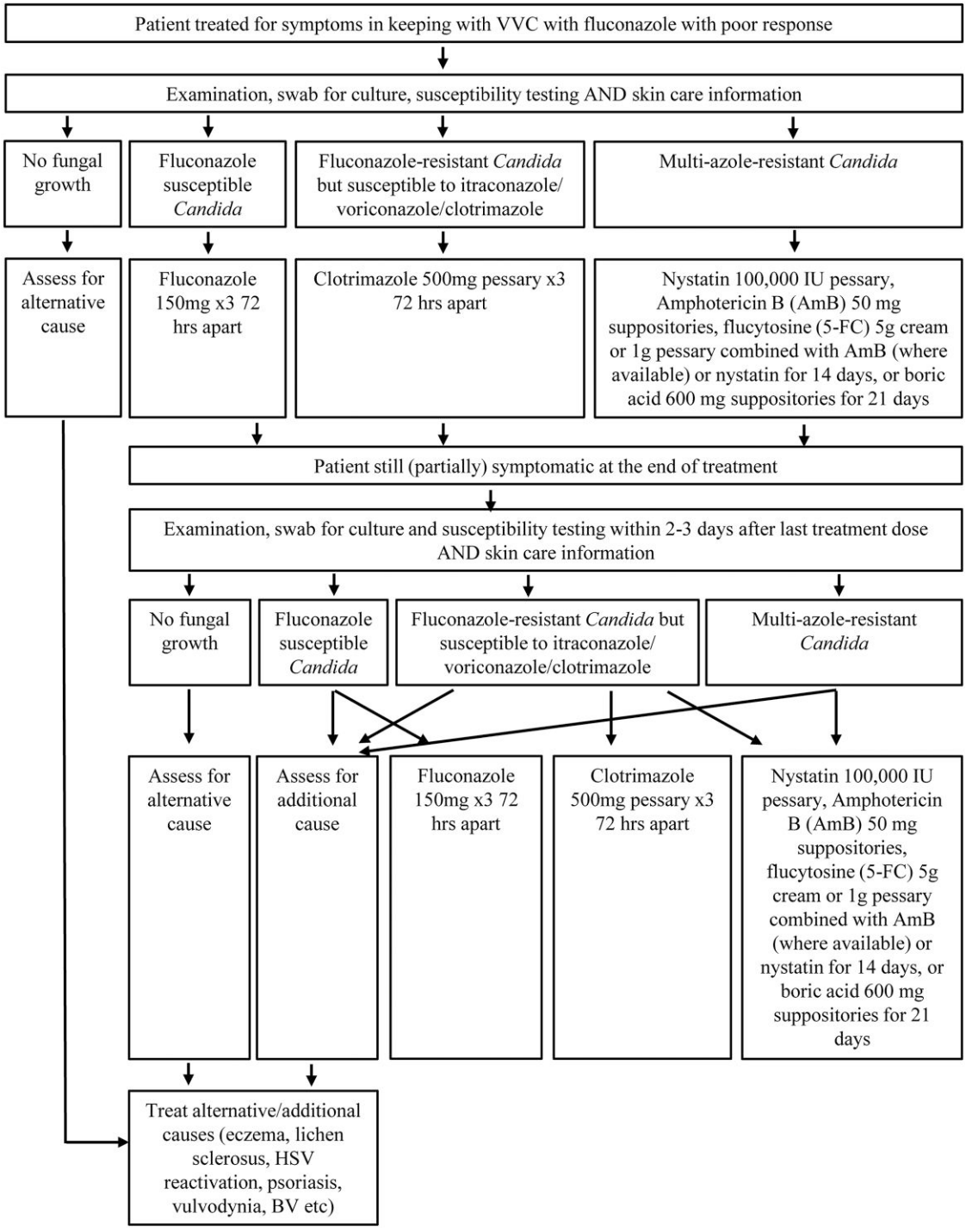
Skróty: RVVC – nawracająca kandydoza sromu i pochwy; VVC – kandydoza sromu i pochwy.

dla kobiet, u których nawroty RVVC są wywoływane przez stosunek płciowy. Opcje terapeutyczne obejmują azole ogólnoustrojowe i miejscowe, polieny miejscowe oraz kwas borowy [34, 52, 67]. Fiolet gencjany jest nadal wymieniany w niektórych wytycznych dotyczących leczenia, ale jego stosowanie zostało w dużej mierze porzucone ze względu na słabą tolerancję, obawy dotyczące bezpieczeństwa oraz dostępność bezpieczniejszych i skuteczniejszych alternatyw [76–78].

W przypadku niepowikłanego zapalenia pochwy wywołanego przez Candida albicans (VVC), definiowanego jako łagodne lub umiarkowane zakażenie występujące sporadycznie i reagujące na standardową terapię przeciwgrzybiczą, głównymi opcjami o podobnej skuteczności są: flukonazol podawany doustnie w pojedynczej dawce 150 mg lub różne czopki i kremy dopochwowe zawierające azole, przy czym czas trwania leczenia wynosi od 1 do 7 dni. Te miejscowe metody leczenia są uważane za bezpieczne, bez znaczącego wchłaniania ogólnoustrojowego, podczas gdy ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze są przeciwwskazane w ciąży. Wszystkie uznane dopochwowe i miejscowe leki przeciwgrzybicze są dobrze tolerowane. W przypadkach rozległego rumienia sromu, obrzęku lub otarć często preferuje się leczenie doustne, ponieważ miejscowe leki przeciwgrzybicze mogą być słabo tolerowane. Jednak leczenie miejscowe zapewnia bardzo wysokie lokalne stężenie leku w miejscu zakażenia i może zapewnić szybszą odpowiedź. W ciężkich przypadkach pomocne może być również połączenie miejscowego leczenia dopochwowego z leczeniem doustnym i/lub dodatkowym kremem przeciwgrzybiczym na srom [79]. W celu szybkiego złagodzenia objawów można czasami rozważyć krótkie kuracje łagodnymi miejscowymi kremami steroidowymi. Opcje leczenia zakażeń wywołanych przez NAC i zakażeń opornych na azole obejmują czopki z nystatyną i kwasem borowym stosowane przez 1–2 tygodnie, a w przypadku zakażeń opornych – przez co najmniej 21 dni po konsultacji ze specjalistą. Oba te środki miejscowe są dobrze tolerowane, ale kwas borowy jest przeciwwskazany w ciąży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa (Tabela 2). Ze względu na różnice w dawkach dostępnych w handlu większość danych naukowych i dotyczących bezpieczeństwa przemawia za stosowaniem 600 mg kwasu borowego dziennie dopochwowo w kapsułce żelatynowej.

RVVC to schorzenie stanowiące wyzwanie i trudne do opanowania [5, 52, 80]. Dobra codzienna pielęgnacja skóry i kontrola wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka są niezwykle ważne dla osiągnięcia sukcesu. Standardowe leczenie przeciwgrzybicze obejmuje terapię indukcyjną (np. trzy tabletki flukonazolu 150 mg w odstępie 72 godzin), a następnie terapię podtrzymującą/supresyjną (np. 150 mg flukonazolu raz w tygodniu) przez 6 miesięcy (Tabela 2). Ważne jest, aby odpowiednio zarządzać oczekiwaniami pacjenta na początku tej ścieżki leczenia i wyjaśnić, że celem 6-miesięcznej terapii supresyjnej jest jedynie zapewnienie pacjentowi okresu bez objawów i jakości życia bez obawy o nawrót choroby, a także umożliwienie ustabilizowania się mikrobiomu i odpowiedzi immunologicznej. Biorąc pod uwagę, że żadne leczenie nie wyeliminuje całkowicie *Candida* z organizmu, objawy y nawracają u 50% pacjentów, którzy przerywają leczenie supresyjne [81]. W takich przypadkach jednym z podejść jest ponowne zastosowanie leczenia indukcyjnego, a następnie leczenia supresyjnego. W zależności od okresu bezobjawowego odstępy między dawkami leku można wydłużyć (np. co 2 tygodnie zamiast co tydzień) lub dostosować czasowo, biorąc pod uwagę moment wystąpienia nawrotów w cyklu miesiączkowym. Ma to na celu zapewnienie pacjentom jakości życia przy minimalnej ilości leczenia. Skuteczność leczenia supresyjnego mierzy się raczej brakiem objawów w trakcie leczenia niż odstępem czasu do nawrotu po jego zakończeniu. Przykładowy opis przypadku przedstawiający sposób postępowania w RVVC znajduje się w tabeli 3.

Wyizolowanie szczepu pochwowego należącego do grupy NAC od kobiet z objawami RVVC nie pozwala na ustalenie związku przyczynowego. Wynika to z faktu, że organizmy z rodzaju NAC są na ogół mniej zjadliwe niż *C. albicans*, nie posiadają żadnych czynników zjadliwości i częściej odzwierciedlają jedynie kolonizację. Dotyczy to w szczególności *C. glabrata*, chociaż *C. krusei* i *Candida parapsilosis* mogą powodować typowe drożdżakowe zapalenie sromu i pochwy. Przed postawieniem diagnozy konieczne jest wykluczenie innych przyczyn objawów sromowo-pochwowych (np. vulvodynia)



Ryc. 2. Proces podejmowania decyzji klinicznych w przypadku pacjentek zgłaszających się z objawami VVC i nawracającego VVC. Skrót: VVC, kandydoza sromowo-pochwowa.

organizmy z rodzaju NAC. Ogólnie rzecz biorąc, większość gatunków z rodzaju NAC wykazuje mniejszą wrażliwość na leki azolowe i jest trudniejsza do wyeliminowania, zwłaszcza przy stosowaniu doustnego flukonazolu. Badania wrażliwości izolatów pochodzących z pochwy są rzadko dostępne, a nigdy nie ustalono wartości granicznych odzwierciedlających środowisko pochwy (pH 4–4,5), dlatego dominuje podejście oparte na doświadczeniu klinicznym oraz metodzie prób i błędów. Po początkowej nieskuteczności miejscowych azoli i flukonazolu specjaliści próbują podawać doustnie itrakonazol w dawce 200–400 mg lub stosować miejscowo kwas borowy w dawce 600 mg dziennie, w obu przypadkach przez co najmniej 2–3 tygodnie ( ). Inne opcje obejmują miejscowe stosowanie amfoterycyny B (3%–10%), często w połączeniu z flucytozyną 17% [83]. Jak dotąd nie opublikowano żadnych danych dotyczących stosowania ibrexafungerpu lub otesekonazolu.

W przypadku oporności na flukonazol inne doustne leki azolowe rzadko wykazują większą skuteczność niż miejscowo stosowany klotrimazol, a ponadto wiążą się z szeregiem skutków ubocznych i ryzykiem interakcji międzylekowych. Dlatego też ich stosowanie powinno opierać się na wynikach badań wrażliwości oraz kompleksowej ocenie stanu zdrowia pacjenta.

Nowe leki przeciwgrzybicze

Ibrexafungerp jest pierwszym doustnym, półsyntetycznym triterpenoidowym lekiem przeciwgrzybiczym, który skutecznie hamuje aktywność syntazy 1,3-β-D-glukanu u grzybów, co prowadzi do ich lizy. W wielu badaniach klinicznych fazy II i III wykazano, że jednodniowe leczenie jest skuteczne w leczeniu ostrej sporadycznej VVC i lepsze od placebo, w wyniku czego ibrexafungerp uzyskał zatwierdzenie przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [84–86]. Ponadto w badaniu kontrolowanym placebo z udziałem kobiet z nawracającym VVC ibrexafungerp podawany przez 1 dzień co miesiąc przez 6 miesięcy znacząco zmniejszył częstość nawrotów VVC, co doprowadziło do uzyskania zgody FDA [86, 87] i sprawiło, że lek ten stał się alternatywą dla cotygodniowej profilaktyki flukonazolem. Ibreksafungerp wykazuje imponującą aktywność in vitro przeciwko wielu gatunkom *Candida* opornym na azole, osiąga wysokie stężenie w tkankach pochwy i jest szczególnie aktywny przy niskich poziomach pH. Czy zatem ibreksafungerp stanowi znaczący postęp w leczeniu VVC? Czas pokaże. Ibreksafungerp jest bardzo pożądaną alternatywą dla kobiet uczulonych lub nietolerujących leków azolowych. Lek jest ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany; jednakże jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym , które nie stosują skutecznej antykoncepcji, ponieważ badania na zwierzętach wykazały toksyczność embrionalno-płodową [86]. W przypadku zdecydowanej większości kobiet z ostrym lub nawracającym VVC, które zazwyczaj są wrażliwe na leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, ibrexafungerp nie wykazał jeszcze przewagi klinicznej.

Otesekonazol (VT-1161) to tetrazol hamujący działanie grzybiczego enzymu CYP51, czyli lanosterol 14-demetylazy (ERG11, CYP51), co powoduje zahamowanie biosyntezy ergosterolu. Otesekonazol został specjalnie zaprojektowany tak, aby wykazywał większą selektywność wobec grzybiczego CYP51 w porównaniu z ludzkimi enzymami CYP51, co skutkuje mniejszą liczbą działań niepożądanych i interakcji lekowych, a także zwiększoną siłą działania [88, 89]. Otesekonazol wykazuje wysoką aktywność przeciwko gatunkom *Candida*, w tym izolatom pochwowym opornym na flukonazol, i charakteryzuje się niezwykle długim okresem półtrwania wynoszącym 138 dni, co skutkuje przedłużonym stężeniem w tkankach. Wykazano, że otesekonazol jest wysoce skuteczny w leczeniu ostrego VVC, ale nie został jeszcze zatwierdzony przez FDA do tego wskazania [87, 90, 91]. W dużym wieloośrodkowym badaniu dotyczącym leczenia ostrego ciężkiego VVC w Chinach, przy dawce 600 mg w dniu 1 i 450 mg w dniu 2, otesekonazol okazał się lepszy od 2-dawkowego schematu flukonazolu (150 mg) w osiąganiu wyleczenia klinicznego i mikologicznego w 28. dniu (P = 0,0002), przy podobnym odsetku działań niepożądanych i dobrej tolerancji [91, 92]. Otesekonazol podawany w schemacie dawkowania raz w tygodniu przez okres 12 tygodni po indukcyjnej terapii przeciwgrzybiczej okazał się skuteczny w zapobieganiu nawrotom VVC wywołanego przez u kobiet z RVVC w porównaniu z placebo [91–93]. Na podstawie tego badania otesekonazol otrzymał zatwierdzenie FDA do stosowania w profilaktyce RVVC w schemacie 12-tygodniowym po terapia indukcyjna flukonazolem lub 2-dniową kuracją otesekonazolem [91, 94, 95]. Podobnie jak ibrexafungerp i flukonazol, otesekonazol jest przeciwwskazany w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na połączenie możliwych nieprawidłowości oczu u potomstwa oraz jego 138-dniowego okresu półtrwania (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, 2022). Wszystko to zmniejsza liczbę kobiet z RVVC i wrażliwymi gatunkami *Candida*, które kwalifikują się do profilaktyki otesekonazolem. Żadnego z doustnych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli nie należy przepisywać kobietom w ciąży z ostrym VVC lub RVVC. Obecnie dane dotyczące skutecznego leczenia są skąpe, a optymalna dawka zapewniająca skuteczność leczenia pozostaje do ustalenia.

Potencjalna rola cynku w modulowaniu odporności

W ostatnim czasie suplementacja cynkiem stała się obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu VVC wywołanego przez *C. albicans* [28]. Podczas infekcji *C. albicans* ujawnia białko wiążące cynk Pra1, które umożliwia drożdżakom pobieranie cynku z otoczenia, zwłaszcza w warunkach niedoboru cynku, takich jak te występujące w błonie śluzowej pochwy [28, 96]. Ekspresja Pra1 wiąże się z miejscowym stanem zapalnym i rekrutacją PMN, kluczowymi czynnikami immunopatologii VVC. Ponieważ Pra1 ułatwia pozyskiwanie cynku, jego ekspresja jest regulowana negatywnie przez dostępność cynku. Suplementacja cynkiem skutecznie hamuje ekspresję Pra1, zmniejszając naciek PMN i stan zapalny zarówno w modelach in vitro, jak i in vivo [28]. W badaniu pilotażowym u 5 z 6 kobiet, które stosowały żel dopochwowy zawierający cynk przez 3 miesiące, nie wystąpił nawrót [28]. Z terapeutycznego punktu widzenia Pra1 stanowi atrakcyjny cel w leczeniu VVC wywołanego przez *C. albicans*, co może znacząco poprawić jakość życia kobiet dotkniętych tą chorobą. Jednak wiele gatunków z rodzaju Candida albicans, takich jak *C. glabrata* i *C. krusei*, utraciło w trakcie ewolucji gen PRA1 [28], co może ograniczać skuteczność terapii opartych na cynku w tych przypadkach i stanowić poważne wyzwanie dla przyszłego rozwoju terapii. Ponadto cynk może nie być realną opcją w leczeniu mieszanych infekcji pochwy o podłożu grzybiczo-bakteryjnym, ponieważ nie wykazuje skuteczności przeciwko bakteriom [28], a gen PRA1 występuje wyłącznie w królestwie grzybów. Odkrycia te podkreślają pilną potrzebę znalezienia nowych celów terapeutycznych w leczeniu infekcji pochwy, pomimo obiecujących postępów i trwającego badania klinicznego oceniającego miejscowy żel cynkowy w profilaktyce nawracającej kandydozy pochwy i sromu (RVVC) w szerszej populacji kobiet (dane niepublikowane, ClinicalTrials.gov ID NCT05895162).

Szczepionki przeciwko nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej

RVVC stanowi zasadniczo doskonały cel terapeutyczny dla szczepień, ponieważ kobiety dotknięte tą chorobą mają zazwyczaj w pełni sprawny układ odpornościowy, zdolny do wywoływania odpowiedzi zarówno komórek B, jak i T. Ponadto badania na zwierzęcych modelach kandydozowego zapalenia pochwy oraz obserwacje kobiet z RVVC pozwoliły zidentyfikować silnie alne, istotne dla patogenezy i wywołujące ochronę antygeny *Candida* [25, 97–99]. Nie oczekuje się, że szczepionki wytworzone z tych antygenów

wyeliminować grzyba z mikroflory pochwy, ale zneutralizować jego czynniki chorobotwórcze, uzupełniając lub nawet zastępując środki terapeutyczne.

Dwie szczepionki podjednostkowe przeciwko RVVC weszły do randomizowanych, podwójnie ślepych i kontrolowanych placebo badań klinicznych. Szczepionka o nazwie NDV-3A (Novadigm Company, USA), wykonana z N-końcowej części sekwencji podobnej do aglutyniny adhezyny *C. albicans* 3 oraz wodorotlenku glinu jako adiuwanta, zakończyła badanie fazy 2 u 188 kobiet z RVVC. Dane wykazały zmniejszenie nawrotów zapalenia pochwy i wydłużenie czasu do nawrotów, szczególnie u kobiet w wieku poniżej 40 lat w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Ochronę przypisano wzrostowi stężenia przeciwciał immunoglobuliny G przeciwko Als3. Nie zgłoszono żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa [100, 101].

Kolejna szczepionka o nazwie PEV7 (Pevion Biotech, Szwajcaria), która weszła w fazę badań klinicznych 1 i 2A, jest preparatem wirosomalnym zawierającym rekombinowaną proteazę aspartylową (rtSap2) z *C. albicans* [99]. Wstępne dane dotyczące immunogenności u 48 zdrowych kobiet, które otrzymały domięśniowy zastrzyk z różnymi dawkami szczepionki, wykazały produkcję neutralizującej immunoglobuliny G specyficznej przeciwko Sap2 w surowicy, wydzielinie pochwowej oraz, co istotne, w wydzielinie szyjki macicy. Nie zgłoszono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa (komunikat firmy Pevion z Berna, Szwajcaria, 11 października 2011 r. https://www.pevion.com oraz inne niepublikowane dane).

Chociaż wydaje się, że ani firma Novadigm, ani Pevion nie posunęły się dalej w kierunku oceny klinicznej swoich szczepionek, prawdopodobnie z powodu ograniczeń budżetowych, inni badacze mogliby oprzeć się na tych wstępnych wynikach.

WNIOSEK

VVC, zarówno w postaci ostrej, jak i nawracającej, pozostaje jedną z najczęstszych infekcji pochwy na świecie, dotykającą w nieproporcjonalnie dużym stopniu kobiety w wieku rozrodczym i stanowiącą znaczne obciążenie dla jakości życia oraz systemów opieki zdrowotnej. Chociaż poczyniono postępy w identyfikacji i zrozumieniu odpowiedzialnych za tę chorobę patogenów grzybiczych, zwłaszcza *C. albicans*, podstawowe mechanizmy interakcji między gospodarzem a mikroorganizmami oraz lokalne reakcje immunologiczne pozostają wciąż niedostatecznie poznane. Środowisko pochwy stanowi wyjątkowe wyzwanie badawcze ze względu na kwaśne pH, wahania poziomu estrogenu, lokalną różnorodność mikrobiologiczną oraz wpływ czynników socjodemograficznych. Obecne opcje terapeutyczne mają często charakter empiryczny i są ograniczone przez oporność, toksyczność leków, przeciwwskazania w ciąży oraz krótkotrwałe zapobieganie nawrotom. Pojawiające się terapie, w tym nowe leki przeciwgrzybicze, immunomodulacja oparta na cynku oraz eksperymentalne szczepionki, dają nowe nadzieje, ale podkreślają również potrzebę precyzyjnych podejść opartych na lepszym zrozumieniu lokalnej odporności i mikrobiomu. RVVC stanowi przykład schorzenia, w którym sama terapia przeciwgrzybicza jest niewystarczająca bez zajęcia się podstawowymi czynnikami wywołującymi i zaburzeniami ekosystemu. Przyszły kierunek badań i opieki powinien priorytetowo traktować zintegrowane, skoncentrowane na pacjencie strategie łączące innowacje terapeutyczne z profilaktyką, modulacją odporności oraz nie tylko przywracaniem, ale i utrzymaniem równowagi mikrobiologicznej pochwy w celu zapobiegania infekcjom. Wypełnienie tych luk będzie wymagało stałych inwestycji w badania translacyjne i multidyscyplinarne, uwzględniające nie tylko same badania podstawowe, ale także trudne i wyczerpujące codzienne doświadczenia kobiet borykających się z nawracającymi infekcjami drożdżakowymi pochwy.

Uwagi

Wkład autorów. E. R. i A. W. opracowali koncepcję manuskryptu. E. R., R. R-R., J. S., N. S., F. D. S., A. C. oraz P. V. B. napisali pierwotną wersję. E. R., R. R-R., J. S. i A. W. zredagowali manuskrypt. E. R., R. R-R., J. S., N. S., F. D. S., A. C., P. V. B., M. C. i A. W. przejrzeli i zatwierdzili ostateczną wersję manuskryptu przeznaczonego do publikacji.

Podziękowania. Autorzy dziękują wszystkim członkom Centrum Mikologii Medycznej MRC przy Uniwersytecie w Exeter za wsparcie i inspirujące dyskusje dotyczące naszych badań, a w szczególności dr Duncanowi Wilsonowi. Dziękują również Szpitalowi Uniwersyteckiemu Santa Maria della Misericordia w Perugii we Włoszech za udostępnienie próbek klinicznych wykorzystanych w niniejszym artykule w ramach rysunku 1 (zgoda komisji etycznej VAG1 nr 2652/15). ***Wsparcie finansowe.*** Praca została sfinansowana przez Centrum Mikologii Medycznej Rady ds. Badań Medycznych przy Uniwersytecie w Exeter (MR/N006364/2 i MR/V033417/1), Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem i Opieką Społeczną – Centrum Badań Biomedycznych w Exeter (NIHR203320) oraz Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem i Opieką Społeczną (NIHR) – Centrum Badań Biomedycznych w Manchesterze (BRC) (NIHR203308). Wyrażone poglądy są poglądami autorów i niekoniecznie odzwierciedlają stanowisko NIHR lub Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej. W celu zapewnienia otwartego dostępu autorzy zastosowali licencję Creative Commons Attribution (CC BY) do wszystkich treści autorstwa

Wersja manuskryptu przyjęta do publikacji na podstawie niniejszego zgłoszenia.

Potencjalne konflikty interesów. Autorzy: Nie zgłoszono żadnych konfliktów interesów. Wszyscy autorzy złożyli formularz ICMJE dotyczący ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów.

Referencje

1. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Globalne obciążenie nawracającą kandydozą sromu i pochwy: przegląd systematyczny. Lancet Infect Dis **2018**; 18:e339–47.
2. Neal CM, Martens MG. Wyzwania kliniczne w diagnostyce i leczeniu nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej. SAGE Open Med **2022**; 10:20503121221115201.
3. CDC. Narodowe Centrum Statystyki Zdrowia — zakażenia przenoszone drogą płciową i wytyczne dotyczące leczenia — kandydoza sromowo-pochwowa (VVC). Dostępne pod adresem: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm . Dostęp: 22 lipca 2021 r.
4. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Częstość występowania nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej w 5 krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych: wyniki z internetowej ankiety panelowej. J Low Genit Tract Dis **2013**; 17:340–5.
5. Sobel JD. Nawracająca kandydoza sromu i pochwy. Am J Obstet Gynecol **2016**; 214: 15–21.
6. Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, Schwebke J, Sobel JD. Kandydoza sromu i pochwy: przegląd dowodów naukowych na potrzeby wytycznych Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) z 2021 r. dotyczących leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową. Clin Infect Dis **2022**; 74:S162–8.

7. De Seta F, Warris A, Roselletti E. Nowe spostrzeżenia dotyczące spersonalizowanych terapii kandydozy sromowo-pochwowej i współzakażeń pochwy. Front Microbiol **2025**; 16: 1625952.
8. Akinosoglou K, Livieratos A, Asimos K, Donders F, Donders GGG. Kandydoza sromowo-pochwowa oporna na flukonazol: aktualizacja dotycząca obecnego postępowania. Pharmaceutics **2024**; 16:1555.
9. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Kandydoza sromu i pochwy: aktualny stan wiedzy i palące pytania. J Fungi (Basel) **2020**; 6:27.
10. Ray D, Goswami R, Banerjee U i in. Częstość występowania Candida glabrata i jej reakcja na dopochwowe czopki z kwasem borowym w porównaniu z doustnym flukonazolem u pacjentek z cukrzycą i kandydozą sromowo-pochwową. Diabetes Care **2007**; 30: 312–7.
11. Benedict K, Singleton AL, Jackson BR, Molinari NAM. Badanie dotyczące częstości występowania, częstości występowania w ciągu całego życia oraz leczenia zgłaszanej przez pacjentki kandydozy sromowo-pochwowej, Stany Zjednoczone, 2020. BMC Womens Health **2022**; 22:147.
12. Brown L, Chamula M, Weinberg S, Jbueen F, Rautemaa-Richardson R. Przestrzeganie zaktualizowanych wytycznych BASHH dotyczących nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej poprawia wyniki leczenia pacjentek. J Fungi (Basel) **2022**; 8:924.
13. Jouanny C, Abhyankar P, Maxwell M. Systematyczny przegląd literatury z wykorzystaniem metod mieszanych dotyczący barier i czynników sprzyjających poszukiwaniu pomocy przez kobiety z piętnowanymi objawami chorób narządów płciowych i miednicy. BMC Womens Health **2024**; 24:217.
14. Rees S, Arnold S. Strata, wstyd i tajemnica w doświadczeniach kobiet z chorobą skóry sromu wywołaną przez wirusa : badanie jakościowe. Health (London) **2025**; 29:355–72.
15. Aldunate M, Tyssen D, Johnson A i in. Stężenia kwasu mlekowego w pochwie skutecznie inaktywują wirusa HIV. J Antimicrob Chemother **2013**; 68:2015–25.
16. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Dominacja bakterii z rodzaju Lactobacillus a pH pochwy: dlaczego mikrobiom pochwy człowieka jest wyjątkowy? Front Microbiol **2016**; 7: 1936.
17. Lourenco A, Pedro NA, Salazar SB, Mira NP. Wpływ kwasu octowego i mlekowego w środowisku o niskim pH na wzrost i oporność na azole u Candida albicans oraz Candida glab rata. Front Microbiol **2018**; 9:3265.
18. Bradford LL, Ravel J. Mikrobiom pochwy: współczesna perspektywa na grzyby z rodzaju w kontekście zdrowia i chorób kobiet. Virulence **2017**; 8:342–51.
19. Cauchie M, Desmet S, Lagrou K. Candida i jej podwójny tryb życia jako mikroorganizm komensalny i patogen. Res Microbiol **2017**; 168:802–10.
20. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. Mikrobiom pochwy u kobiet w stanie zdrowia i przy bak terialnym zapaleniu pochwy. Front Cell Infect Microbiol **2021**; 11:631972.
21. Pramanick R, Mayadeo N, Warke H, Begum S, Aich P, Aranha C. Mikrobiota pochwy w bezobjawowym bakteryjnym zapaleniu pochwy i kandydozie sromowo-pochwowej: czy różni się od normalnej mikrobioty? Microb Pathog **2019**; 134:103599.
22. Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygax SE. Mieszane zapalenie pochwy – coś więcej niż tylko koinfekcja i implikacje terapeutyczne. Curr Infect Dis Rep **2013**; 15:104–8.
23. Sobel JD, Vempati YS. Bakterialne zapalenie pochwy i kandydoza sromowo-pochwowa – pato- fizjologiczne powiązania. Microorganisms **2024**; 12:108.
24. Gaziano R, Sabbatini S, Monari C. Wzajemne oddziaływanie między Candida albicans, błoną śluzową pochwy, odpornością gospodarza i mikroflorą rezydentną w zdrowiu i chorobie: przegląd zny i perspektywy na przyszłość. Microorganisms **2023**; 11:1211.
25. Mayer FL, Wilson D, Hube B. Mechanizmy patogenności Candida albicans. Virulence **2013**; 4:119–28.
26. Prasad P, Tippana M. Plastyczność morfogeniczna: cecha patogeniczna drożdżaków Candida albicans. Curr Genet **2023**; 69:77–89.
27. Roselletti E, Monari C, Sabbatini S, i in. Rola komórek drożdżowych/pseudohifalnych Candida albicans w skorelowanej ekspresji induktorów inflamasomu NLRP3 u kobiet z ostrą kandydozą sromowo-pochwową. Front Microbiol **2019**; 10:2669.
28. Roselletti E, Pericolini E, Nore A, i in. Cynk zapobiega kandydozie pochwy poprzez hamowanie ekspresji białka grzybowego wywołującego stan zapalny. Sci Transl Med **2023**; 15: eadi3363.
29. Cheng KO, Montaño DE, Zelante T, Dietschmann A, Gresnigt MS. Sygnalizacja cytokin zapalnych w kandydozie sromowo-pochwowej: chaotyczny proces napędzający immunopatologię . Oxf Open Immunol **2024**; 5:iqae010.
30. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Proteoglikany siarczanu heparanu. Cold Spring Harb Perspect Biol **2011**; 3:a004952.
31. Yano J, Noverr MC, Fidel PL Jr. Siarczan heparanu w pochwie powiązany z dysfunkcją neutrofili w ostrej odpowiedzi zapalnej związanej z eksperymentalną kandydozą sromowo-pochwową wywołaną przez . mBio **2017**; 8:e00211-17.
32. Yano J, Palmer GE, Eberle KE i in. Alarminy S100 pochodzące z komórek nabłonka pochwy, indukowane przez Candida albicans poprzez interakcje z receptorami rozpoznającymi wzorce, są wystarczające, ale nie niezbędne do ostrej odpowiedzi neutrofilowej podczas eksperymentalnej kandydozy pochwy wywołanej przez Candida albicans. Infect Immun **2014**; 82:783–92.
33. Ardizzoni A, Sala A, Colombari B i in. Perinuklearne przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili (pANCA) osłabiają aktywność neutrofili w zwalczaniu drożdżaków i występują w podwyższonym stężeniu w frakcji komórkowej próbek z pochwy pobranych od kobiet z drożdżakowym zapaleniem sromu i pochwy. J Fungi (Basel) **2020**; 6:225.
34. Saxon (główny autor), Grupa ds. Opracowania Wytycznych Cara; Edwards A, Rautemaa-Richardson R, Owen C i in. Krajowe wytyczne Brytyjskiego Stowarzyszenia ds. Zdrowia Seksualnego i HIV dotyczące postępowania w przypadku kandydozy sromowo-pochwowej (2019). Int J STD AIDS **2020**; 31:1124–44.
35. Sobel JD. Kandydoza sromowo-pochwowa. Lancet **2007**; 369:1961–71.
36. Wei T, Wang H, Wen B. Porównanie wkładek miedzianych i hormonalnych pod kątem częstości występowania gatunków Candida w rozmazach z szyjki macicy i pochwy. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) **2022**; 67:130–4.
37. Donders GGG, Bellen G, Ruban K, Van Bulck B. Krótko- i długoterminowy wpływ systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel (Mirena®) na mikroflorę pochwy i obecność drożdżaków z rodzaju Candida. J Med Microbiol **2018**; 67:308–13.
38. Apalata T, Carr WH, Sturm WA, Longo-Mbenza B, Moodley P. Czynniki determinujące objawową kandydozę sromu i pochwy u kobiet zakażonych wirusem ludzkiego niedoboru odporności typu 1 na obszarach wiejskich w prowincji KwaZulu-Natal w RPA. Infect Dis Obstet Gynecol **2014**; 2014:387070.
39. Sobel JD, Ohmit SE, Schuman P, i in. Ewolucja gatunków Candida i wrażliwość na flukonazol wśród izolatów z jamy ustnej i pochwy pobranych od kobiet seropozytywnych pod względem wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz kobiet seronegatywnych z grupy ryzyka zakażenia HIV. en. J Infect Dis **2001**; 183:286–93.
40. Ray A, Ray S, George AT, Swaminathan N. Środki zapobiegawcze i leczenia kandydozy sromowo-pochwowej u kobiet zakażonych wirusem HIV. Cochrane Database Syst Rev **2011**:CD008739.
41. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S i in. Częstość występowania drożdżycy pochwy u poszczególnych gatunków wśród pacjentek z cukrzycą i jej związek z ich stanem glikemicznym. J Infect **2000**; 41:162–6.
42. O'Laughlin DJ, McCoy RG. Cukrzyca a schorzenia sromu i pochwy. Clin Diabetes **2023**; 41:458–64.
43. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Baltaro F, Ferrari A, Monaco A. Wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na kandydozę sromowo-pochwową. Contraception **1995**; 51:293–7.
44. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiologia inwazyjnej kandydozy: utrzymujący się problem zdrowia publicznego. Clin Microbiol Rev **2007**; 20:133–63.
45. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Zakażenia grzybicze jako powikłanie terapii blokującej czynnik martwicy nowotworów alfa. Mayo Clin Proc **2008**; 83:181–94.
46. D'Antuono A, Baldi E, Bellavista S, Banzola N, Zauli S, Patrizi A. Stosowanie majtek Dermasilk w nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej: bezpieczeństwo i skuteczność. Mycoses **2012**; 55:e85–9.
47. Reed BD, Slattery ML, French TK. Związek między spożyciem pokarmów a zgłaszanym w wywiadzie przypadkiem kandydozy sromowo-pochwowej ( ). J Fam Pract **1989**; 29:509–15.
48. Yar N, Mukona LT, Nguyen K i in. Stosowanie diety ketogenicznej opartej wyłącznie na mięsie w długoterminowym leczeniu zapalenia sromu i pochwy wywołanego przez Candida oraz hidradenitis suppurativa: opis przypadku z 47-miesięczną obserwacją. Cureus **2022**; 14:e30510.
49. Amegah AK, Baffour FK, Appiah A, Adu-Frimpong E, Wagner CL. Ekspozycja na światło słoneczne, spożycie pokarmów bogatych w witaminę D a kandydoza sromowo-pochwowa w populacji afrykańskiej: badanie kliniczno-kontrolne dotyczące częstości występowania. Eur J Clin Nutr **2020**; 74: 518–26.
50. Mojtahedi SF, Mohammadzadeh A, Mohammadzadeh F, Jalili Shahri J, Bahri N. Związek między bakteryjnym zapaleniem pochwy a 25-hydroksywitaminą D: badanie typu case- . BMC Infect Dis **2023**; 23:208.
51. Foxman B. Epidemiologia kandydozy sromowo-pochwowej: czynniki ryzyka. Am J Public Health **1990**; 80:329–31.
52. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M i in. Globalne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia kandydozy: inicjatywa ECMM we współpracy z ISHAM oraz ASM. Lancet Infect Dis **2025**; 25:e280–93.
53. San Juan Galán J, Poliquin V, Gerstein AC. Spostrzeżenia i postępy w leczeniu nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej. PLoS Pathog **2023**; 19:e1011684.
54. Roselletti E, Perito S, Gabrielli E i in. Inflammasom NLRP3 odgrywa kluczową rolę w nej ludzkiej chorobie sromowo-pochwowej wywoływanej przez Candida albicans. Sci Rep **2017**; 7:17877.
55. Jaeger M, Carvalho A, Cunha C i in. Związek między powtórzeniami tandemowymi o zmiennej liczbie w genie NLRP3 a podatnością kobiet na nawracające zapalenie sromu i pochwy wywołane przez Candida. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **2016**; 35:797–801.
56. Jaeger M, Pinelli M, Borghi M, i in. Podejście genomiki systemowej identyfikuje *SIGLEC15* jako czynnik podatności na nawracające kandydozy sromowo-pochwowe. Sci Transl Med **2019**; 11:eaar3558.
57. Omosa-Manyonyi GS, Ponce IR, Rosati D, i in. Genetyczna podatność na nawracające kandydozy sromu i pochwy w populacji afrykańskiej z Nairobi w Kenii. Sci Rep **2025**; 15:12149.
58. Fidel PL Jr. Odporność w kandydozie pochwy. Curr Opin Infect Dis **2005**; 18: 107–11.
59. Fidel PL Jr. Historia i aktualne informacje na temat obrony gospodarza przed kandydozą pochwy. Am J Reprod Immunol **2007**; 57:2–12.
60. Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. Mikrobiom pochwy: I. Rozwój badań, słownictwo, definiowanie

„normy" oraz dynamika w ciągu całego życia kobiet. J Low Genit Tract Dis **2022**; 26:73–8.
61. Ravel J, Gajer P, Abdo Z i in. Mikrobiom pochwy u kobiet w wieku rozrodczym. Proc Natl Acad Sci U S A **2011**; 108 Suppl 1:4680–7.
62. Yildirim S, Yeoman CJ, Janga SC, i in. Mikrobiomy pochwy u naczelnych wykazują specyfikę gatunkową bez powszechnej dominacji Lactobacillus. ISME J **2014**; 8: 2431–44.
63. Begum N, Lee S, Portlock TJ i in. Integratywna analiza funkcjonalna ujawnia różnice metaboliczne między gatunkami Candida. Commun Biol **2022**; 5:1013.
64. Rosati D, Valentine M, Bruno M, i in. Kwas mlekowy w środowisku pochwy moduluje interakcję Candida-gospodarz. Virulence **2025**; 16:2451165.
65. Niu XX, Li T, Zhang X, Wang SX, Liu ZH. *Lactobacillus crispatus* moduluje wrodzoną odpowiedź komórek nabłonka pochwy na *Candida albicans*. Chin Med J (Engl) **2017**; 130:273–9.
66. MacAlpine J, Daniel-Ivad M, Liu Z, et al. Mała cząsteczka wytwarzana przez gatunki Lactobacillus blokuje filamentację Candida albicans poprzez hamowanie kinazy z rodziny DYRK1. Nat Commun **2021**; 12:6151.
67. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR i in. Wytyczne dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu kandydozy: aktualizacja z 2016 r. opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America). Clin Infect Dis **2016**; 62:e1–50.
68. Sobel JD, Chaim W. Mikrobiologia pochwy u kobiet z ostrą nawracającą kandydozą sromowo-pochwową. J Clin Microbiol **1996**; 34:2497–9.
69. Yuan D, Chen W, Qin J, Shen D, Qiao Y, Kong B. Związki między bakteryjnym zapaleniem pochwy, kandydozą pochwy, rzęsistkowicą pochwy i patogenną mikroflorą pochwy u chińskich kobiet. Am J Transl Res **2021**; 13:7148–55.
70. De Gregorio PR, Silva JA, Marchesi A, Nader-Macias MEF. Działanie przeciw Candida pożytecznych pałeczek kwasu mlekowego z pochwy w testach in vitro oraz w mysim modelu eksperymentalnym. FEMS Yeast Res **2019**; 19:foz008.
71. Ceccarani C, Foschi C, Parolin C i in. Różnorodność mikrobiomu i metabolomu pochwy podczas infekcji narządów płciowych. Sci Rep **2019**; 9:14095.
72. McKloud E, Delaney C, Sherry L, i in. Nawracająca kandydoza sromu i pochwy: dynamiczna międzykrólestwowa choroba biofilmowa wywołana przez *Candida* i *Lactobacillus*. mSystems **2021**; 6:e0062221.
73. Liang Y, Huang Z, Fan S i in. Wyróżnienie charakterystycznych cech mikroflory pochwy i metabolomu mających wpływ na występowanie i nawroty kandydozy sromowo-pochwowej. Microbiol Spectr **2024**; 12:e0152124.
74. Shukla A, Sobel JD. Zapalenie sromu i pochwy wywołane przez gatunki Candida po ekspozycji na antybiotyki. Curr Infect Dis Rep **2019**; 21:44.
75. Vieira-Baptista PS, Sobel JD. Zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy dotyczące diagnostyki i leczenia zapalenia pochwy. 2023.
76. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Leczenie nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej (pleśniawki). Cochrane Database Syst Rev **2022**; 1:CD009151.
77. Littlefield NA, Blackwell BN, Hewitt CC, Gaylor DW. Badania nad przewlekłą toksycznością i rakotwórczością fioletu gencjany u myszy. Fundam Appl Toxicol **1985**; 5: 902–12.
78. Maley AM, Arbiser JL. Fiolet gencjany: lek z XIX wieku powraca w XXI wieku. Exp Dermatol **2013**; 22:775–80.
79. Mendling W, Brasch J, Cornely OA i in. Wytyczne: kandydoza sromowo-pochwowa (AWMF 015/072), S2k (z wyłączeniem przewlekłej kandydozy śluzówkowo-skórnej). Mycoses **2015**; 58 Suppl 1:1–15.
80. Hong E, Dixit S, Fidel PL, Bradford J, Fischer G. Kandydoza sromowo-pochwowa jako choroba przewlekła: kryteria diagnostyczne i definicja. J Low Genit Tract Dis **2014**; 18:31–8.
81. Ventolini G. Nawracająca kandydoza sromu i pochwy. Clin Microbiol Newsl **2006**; 28: 93–5.
82. Pirotta MV, Gunn JM, Chondros P. „Znowu pleśniawka!" Doświadczenia kobiet z nym zapaleniem sromu i pochwy po antybiotykoterapii. Med J Aust **2003**; 179:43–6.
83. Sobel JD. Leczenie zapalenia pochwy wywołanego przez gatunki Candida inne niż albicans. Expert Rev Anti Infect Ther **2024**; 22:289–96.
84. Wang X, Wang W, Li J i in. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego ibrexafungerpu u chińskich pacjentek z kandydozą sromu i pochwy: randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą. Infection **2024**; 52:1787–97.
85. Goje O, Sobel R, Nyirjesy P, i in. Doustny ibrexafungerp w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej: analiza badań VANISH 303 i VANISH 306. J Womens Health (Larchmt) **2023**; 32:178–86.
86. Phillips NA, Rocktashel M, Merjanian L. Ibreksafungerp w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej: projekt, rozwój i miejsce w terapii. Drug Des Devel Ther **2023**; 17:363–7.
87. Sobel JD. Nowe leki przeciwgrzybicze w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej: jaka jest ich rola? Clin Infect Dis **2023**; 76:783–5.
88. Wiederhold NP. Farmakodynamika, mechanizmy działania i oporność oraz spektrum działania nowych leków przeciwgrzybiczych. J Fungi (Basel) **2022**; 8: 857.
89. Yates CM, Garvey EP, Shaver SR, Schotzinger RJ, Hoekstra WJ. Projektowanie i optymalizacja wysoce selektywnych inhibitorów CYP51 o szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczym. Bioorg Med Chem Lett **2017**; 27:3243–8.
90. Brand SR, Sobel JD, Nyirjesy P, Ghannoum MA, Schotzinger RJ, Degenhardt TP. Randomizowane badanie fazy II dotyczące stosowania VT-1161 w leczeniu ostrej nej kandydozy sromu i pochwy. Clin Infect Dis **2021**; 73:e1518–24.
91. Martens MG, Maximos B, Degenhardt T i in. Badanie III fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność otesekonazolu w leczeniu nawracających i ostrych zakażeń drożdżakowych sromu i pochwy. Am J Obstet Gynecol **2022**; 227:880.e1–e11.
92. Wang X, Chen L, Ruan H i in. Otesekonazol w porównaniu z flukonazolem w leczeniu ciężkiej kandydozy sromowo-pochwowej: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie III fazy. Antimicrob Agents Chemother **2024**; 68: e0077823.
93. Sobel JD, Donders G, Degenhardt T i in. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania otesekonazolu w nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej wywołanej przez . NEJM Evid **2022**; 1:EVIDoa2100055.
94. Lanier C, Melton TC. Otesekonazol w leczeniu nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej wywołanej przez : przegląd leków. Ann Pharmacother **2024**; 58:636–44.
95. Gardella B, Cassani C, Dominoni M, Pasquali MF, Spinillo A. Podtrzymująca terapia farmakologiczna nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej. Metaanaliza badań randomizowanych z wykorzystaniem sieci bayesowskiej. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **2024**; 302:310–6.
96. Citiulo F, Jacobsen ID, Miramón P, i in. Candida albicans wychwytuje cynk gospodarza za pośrednictwem Pra1 podczas inwazji śródbłonka. PLoS Pathog **2012**; 8:e1002777.
97. MacAlpine J, Lionakis MS. Paradygmaty interakcji między gospodarzem a mikroorganizmami w ostrej i nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej. Cell Host Microbe **2024**; 32:1654–67.
98. Valentine M, Rudolph P, Dietschmann A i in. Neutralizacja kandida-lizyny za pomocą nanociał zapobiega uszkodzeniom nabłonka i reakcjom zapalnym, które napędzają patogenezę kandydozy sromowo-pochwowej. mBio **2024**; 15:e0340923.
99. Pericolini E, Gabrielli E, Amacker M, i in. Sekretoryczne proteazy asparaginowe powodują zapalenie pochwy i mogą pośredniczyć w zapaleniu pochwy wywołanym przez Candida albicans u myszy. mBio **2015**; 6:e00724.
100. Edwards JE Jr, Schwartz MM, Schmidt CS i in. Grzybicza szczepionka immunoterapeutyczna (NDV-3A) do leczenia nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej – randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie fazy II. Clin Infect Dis **2018**; 66: 1928–36.
101. Uppuluri P, Singh S, Alqarihi A i in. Ludzkie przeciwciała anty-Als3p są zastępczymi markerami skuteczności szczepionki NDV-3A przeciwko nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej. Front Immunol **2018**; 9:1349.