

Bacterial vaginosis – diagnostyka i leczenie

Bacterial vaginosis: diagnosis and treatment

Mirosław Wielgoś, Bronisława Pietrzak

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

Przeгляд Menopauzalny 2012; 5: 356–363

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualne poglądy na temat czynników regulujących biocenozę pochwy oraz problemy, jakie wynikają z obecności *bacterial vaginosis*. Występowanie tego zaburzenia w składzie mikroflory pochwy uznaje się za przyczynę stanów zapalnych w obrębie dróg płciowych, poronień i porodów przedwczesnych. Trudności diagnostyczne, często bezobjawowe występowanie, niepowodzenia leczenia i skłonność do nawrotów są powodem stosowania wielu schematów terapeutycznych. Istnieje nadal potrzeba optymalizacji postępowania u osób z *bacterial vaginosis*, co wymaga kontynuacji badań nad opracowaniem skuteczniejszych metod profilaktycznych i leczniczych.

Słowa kluczowe: biocenoza pochwy, odczyn pochwy, *bacterial vaginosis*, skala Amsela, skala Nugenta.

Summary

The paper presents current views on factors influencing vaginal microbial flora as well as clinical issues resulting from bacterial vaginosis. This disturbance of vaginal milieu is regarded as a cause of genital infections, miscarriages and preterm deliveries. The difficulties in diagnosis, often asymptomatic or recurrent course as well as inefficacious medications lead to usage of many different treatment regimens. The introduction of optimal management in patients with bacterial vaginosis requires further studies concentrating on more efficient methods of preventing and treating this common disease.

Key words: vaginal flora, vaginal pH, bacterial vaginosis, Amsel criteria, Nugent criteria.

Wstęp

Stany zapalne pochwy są częstą przyczyną zgłaszania się kobiet do ginekologa. Występowanie tej powszechnej i niekiedy lekceważonej dolegliwości jest ważnym problemem ginekologicznym z powodu jej znaczenia w rozwoju wstępujących zakażeń narządu płciowego i niepłodności, zakażeń układu moczowego oraz zwiększonego ryzyka występowania poronień i porodów przedwczesnych. Nieprawidłowa biocenoza i stany zapalne pochwy mogą także być przyczyną rozwoju zapalnych powikłań pooperacyjnych, szczególnie ginekologicznych, położniczych i urologicznych. Znajomość mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej biocenozy pochwy jest ważnym elementem profilaktyki i może doprowadzić do stosowania takich schematów medycznych, które pozwolą na zachowanie fizjologicznego składu pochwy.

Prawidłowa mikroflora dolnego odcinka dróg płciowych

Biocenoza pochwy oznacza zespół populacji wielu gatunków żywych organizmów bytujących w pochwie kobiety. Biocenoza pochwy i jej odczyn zmieniają się w czasie i podlegają wpływom endogennym i egzogennym. Różni się ona w poszczególnych okresach życia kobiety i jest zależna od aktywności hormonalnej organizmu. W czasie życia wewnątrzłonowego płód jest pozbawiony drobnoustrojów, ale podczas przechodzenia przez kanał rodny zostaje skolonizowany przez mikroflorę pochwy matki. W pierwszych dniach życia noworodek pozostaje pod wpływem estrogenów matki. U noworodków płci żeńskiej ściany pochwy są pofałdowane, elastyczne, pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, który zawiera znaczne ilości glikogenu. W pochwie znajduje się biaława treść zawierająca śluz

Adres do korespondencji:

Mirosław Wielgoś, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa

szyjkowy, komórki nabłonka pochwy, pałeczki *Lactobacillus* spp. i bakterie saprofityczne, a pH pochwy utrzymuje się w granicach 4,8–5,7. W okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa wraz z ustąpieniem wpływu hormonów matki ściany pochwy stają się gładkie, nabłonek jest cienki i ubogi w glikogen. Brak jest wydzieliny w pochwie i przedsionku pochwy, nie stwierdza się obecności bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, pH pochwy wynosi 6,0–8,0. W okresie pokwitania pojawiają się zmiany, które są zależne początkowo od stężenia estrogenów. W czasie dojrzewania i pojawienia się cykli owulacyjnych środowisko pochwy jest różne w poszczególnych fazach cyklu miesięczkowego. Estrogeny wytwarzane przez jajniki powodują wzrost i dojrzewanie oraz złuszczenie komórek nabłonka pochwy z jednoczesnym zwiększeniem liczby dojrzałych komórek warstw powierzchniowych oraz zwiększanie ilości glikogenu w komórkach nabłonka pochwy i pojawianie się znacznej liczby pałeczek *Lactobacillus* spp. Odczyn pochwy staje się kwaśny (3,5–4,5). Progesteron wytwarzany w fazie sekrecyjnej cyklu miesięczkowego wywołuje przemiany w nabłonku pochwy polegające na przeroście komórek warstwy pośredniej i zwiększeniu liczby pałeczek *Lactobacillus* spp. W czasie miesiączki liczba pałeczek kwasu mlekowego zmniejsza się z powodu zmniejszonego stężenia estrogenów w surowicy oraz zwiększonego pH pochwy. Krew miesięczkowa o pH 7,3–7,4 poza zmianą odczynu pochwy na zasadowy dostarcza substratów dla rozwoju różnych mikroorganizmów i może powodować namnożenie się bakterii rosnących w warunkach beztlenowych. W czasie całego cyklu liczba *Lactobacillus* spp. jest największa w fazie wydzielniczej, liczba innych bakterii wzrasta w czasie fazy proliferacyjnej, natomiast stężenie grzybów z rodzaju *Candida* jest zwykle największe przed miesiączką. Po menopauzie w obrębie dolnego odcinka moczowo-płciowego z powodu niedoboru estrogenów pojawiają się zmiany zanikowe, nazywane atrofią urogenitalną. Zmniejsza się pofałdowanie i wilgotność pochwy, nabłonek staje się cieńszy, naczynia krwionośne ulegają zwężeniu, zmniejsza się zawartość glikogenu w komórkach. Liczba bakterii *Lactobacillus* spp. zmniejsza się, a pH pochwy wzrasta do 6,0–8,0 [1, 2]. Skład mikroflory pochwy może zmieniać się pod wpływem stosowanych antybiotyków lub środków o aktywności endokrynej lub immunologicznej oraz w ciąży. Częste stosunki seksualne i nawyki partnerów seksualnych, stosowanie środków antykoncepcyjnych, irygacji pochwy, tamponów dopochwowych lub dezodorantów do higieny intymnej wpływają na zmniejszanie liczby bakterii fizjologicznej mikroflory pochwy i pojawianie się innych, nietypowych drobnoustrojów. Przykładowo zanik bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w pochwie może być spowodowany stosowaniem antybiotyków z powodu chorób pochwy lub innych narządów albo odbyciem stosunku. Stosunek seksualny z użyciem prezerwatywy nie wpływa co prawda na zmiany w liczby bakterii *Lacto-*

bacillus spp., ale prowadzi do zwiększenia liczby bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*, głównie *Escherichia coli* (*E. coli*) i innych fakultatywnych Gram-ujemnych pałeczek [3]. Składnikami fizjologicznej mikroflory pochwy u kobiet w wieku rozrodczym są głównie bakterie beztlenowe oraz w znacznie mniejszych ilościach bakterie tlenowe i grzyby. U większości tych kobiet w 1 gramie wydzieliny pochwowej znajduje się 10^7 – 10^8 jednostek tworzących kolonie. Są to przede wszystkim pałeczki kwasu mlekowego, wśród nich zwykle należące do rodzaju *Lactobacillus*. Bakterie te są głównie beztlenowe, Gram-dodatnie, o regularnych kształtach. U większości młodych kobiet w mikroflorze pochwy przeważają bakterie należące do jednego z gatunków *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jenseni*, *L. acidophilus* i *L. gasseri*) lub grupy szczepów bakterii *Lactobacillus* o bardzo podobnym fenotypie lub ściśle związanych filogenetycznie. U niektórych zdrowych kobiet w wieku rozrodczym liczba bakterii *Lactobacillus* spp. w pochwie może być zmniejszona lub może ich w ogóle nie być. Są one wtedy zastępowane przez inne bakterie również produkujące kwas mlekowy, takie jak np. *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*), *Megasphaera* spp. Bakterie te powodują wytwarzanie metabolitów (amin biogennych) o nieprzyjemnym zapachu, co prowadzi do powstawania specyficznego odoru pochwowego u kobiet, u których brak jest bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w pochwie. Inne drobnoustroje to głównie beztlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie (*Peptococcus* spp. i *Peptostreptococcus* spp.) oraz ziarenkowce Gram-ujemne (*Veilonella* spp.), a także pałeczki Gram-dodatnie (*Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp.) i Gram-ujemne (*Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.). Bakterie tlenowe najczęściej spotykane w pochwie to: ziarenkowce Gram-dodatnie, takie jak gronkowce (*Staphylococcus* spp.), paciorkowce (*Streptococcus* beta hemolizujący – GBS), *Enterococcus* spp., pałeczki Gram-dodatnie (*Corynebacterium* spp.), pałeczki Gram-ujemne (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) oraz mykoplazmy urogenitalne: *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*. Grzyby obecne w pochwie to głównie grzyby drożdżopodobne należące do rodzaju *Candida* [1, 2, 4].

W warunkach prawidłowych stosunek ilościowy bakterii beztlenowych do tlenowych wynosi 5 : 2. Utrzymywanie stanu równowagi w składzie fizjologicznej mikroflory pochwy zależy od wytwarzania przez bakterie *Lactobacillus* spp. kwasów organicznych, nadtlenu wodoru i bakteriocyn oraz od utrzymywania wartości odczynu pochwy poniżej 4,5 [5].

Nadtlenek wodoru (H_2O_2) jest wytwarzany przez różne szczepy z gatunków: *L. crispatus*, *L. jenseni*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. acidophilus*, *L. vaginalis*, *L. delbruecki* spp., *L. lactis*, *L. salivarius*. Powstaje on jako produkt uboczny reakcji utleniania węglowodanów i procesu tlenowego oddychania komórkowego. Poszczególne szczepy tego samego gatunku *Lactobacillus* wytwarzają różne ilości

H_2O_2 , którego działanie przeciwbakteryjne zależy zarówno od jego ilości, jak i stężenia jonów wodorowych w środowisku. Produkcja H_2O_2 , jednej z aktywnych form tlenu, oznacza pojawienie się innych związków z tej grupy, takich jak nadtlenny rodnik anionowy ($O_2^{\cdot-}$) lub rodnik hydroksylowy ($OH^{\cdot-}$). Nadtlenny rodnik anionowy może ulegać dysmutacji, która polega na połączeniu dwóch cząsteczek O_2 pod wpływem dysmutazy nadtlennej, w wyniku czego powstają dalsze aktywne związki, między innymi H_2O_2 . Obecność $O_2^{\cdot-}$ i H_2O_2 stwarza możliwość pojawienia się rodnika hydroksylowego, najbardziej aktywnej i jednocześnie toksycznej ze wszystkich znanych form tlenu. Bakterie, które nie wytwarzają przynajmniej jednego z takich enzymów, jak dysmutaza nadtlenna, katalaza manganowa, żelazowa i peroksydaza, nie są w stanie obronić się przed działaniem nadtlenu wodoru. Są to głównie bakterie beztlenowe: *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) i *Prevotella bivia*, a także szczepy *Streptococcus agalactiae* [1, 2].

Bakterie *Lactobacillus* spp. wytwarzają inne substancje, które wspomagają przeciwbakteryjne działanie H_2O_2 . Są to bakteriocyny i substancje bakteriocynopodobne, które mają zdolność enzymatycznej degradacji DNA lub rRNA drobnoustrojów potencjalnie chorobotwórczych. Najczęstsze z nich to laktacyna, acidolina, laktobina, amylowiryna, plantarycyna. Mają one zdolność ograniczania wzrostu lub nawet niszczenia licznych patogennych szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, w tym *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Neisseria gonorrhoeae*, opornych na metycylinę szczepów *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* oraz szczepów *Candida albicans* i *Candida glabrata*, przy czym ich działanie jest zależne od pH pochwy. W badaniach *in vitro* wykazano, że 80% spośród przebadanych 22 rodzajów szczepów bakterii *Lactobacillus* wytwarza bakteriocynę hamującą rozwój *G. vaginalis*, a wrażliwość poszczególnych szczepów *G. vaginalis* na bakteriocynę zależy od ich biotypu [6–8].

Odczyn pochwy zależy głównie od liczby bakterii *Lactobacillus* spp. oraz od ilości zmagazynowanego w komórkach nabłonka pochwy glikogenu, który jest przetwarzany przez bakterie *Lactobacillus* w kwas mlekowy. Zależy on także od łącznej ilości wytwarzanych przez te bakterie różnych kwasów organicznych, w tym także kwasu mlekowego. Wytwarzanie kwasów organicznych powoduje, że pH pochwy jest niższe od 4,5, co warunkuje adhezję bakterii z rodzaju *Lactobacillus* do nabłonka pochwy i umożliwia utrzymanie jej prawidłowej mikroflory pod względem jakościowym i ilościowym.

Kwasy organiczne hamują rozwój w pochwie tych drobnoustrojów, które dla swojej obecności wymagają środowiska o pH > 4,5 (*G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus* spp. i *E. coli*). Czynniki obniżające pH pochwy to: egzogenne estrogeny, preparaty zawierające bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, preparaty z kwasem

askorbinowym, preparaty z kwasem mlekowym. Czynniki zwiększające pH pochwy w zakresie 4,5–6,0 to: zaburzenia fizjologicznej mikroflory pochwy, okres przedpokwitaniowy, okres pomenopauzalny, długotrwałe przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, cukrzyca, irygacje pochwy, stosowanie dopochwowej antykoncepcji, krwawienie miesięczne, stosunki bez prezerwatywy (zasadowy odczyn nasienia), stosowanie antybiotyków, zwłaszcza doustne. Czynniki zwiększające wartość pH pochwy powyżej 6,0 to: zakażenie rzęsistkiem pochwowym, bakteriami tlenowymi, śluzowo-ropne zapalenie szyjki macicy oraz pęcherzyca pochwy [9, 10].

Biocenoza kanału szyjki macicy pozostaje w ścisłym związku z biocenozą pochwy. W warunkach fizjologicznych istnieje równowaga między poszczególnymi składnikami flory pochwy i kanału szyjki macicy z przewagą bakterii *Lactobacillus* spp. W razie kolonizacji pochwy i kanału szyjki macicy przez kilka gatunków bakterii patogennych może dojść do rozwoju zakażenia wstępującego poszczególnych odcinków narządu płciowego, a czasami także układu moczowego [11]. Fizjologiczna mikroflora pochwy chroni przed zakażeniem drobnoustrojami patogennymi także przez współzawodnicstwo o składniki odżywcze, miejsca receptorowe na powierzchni komórek oraz pobudzanie układu odpornościowego dróg płciowych do wytwarzania przeciwciał reagujących krzyżowo z innymi mikroorganizmami [12].

W zapobieganiu rozwojowi patogennych mikroorganizmów obok obronnych czynników pochwowych duże znaczenie ma sprawne funkcjonowanie miejscowych składników wrodzonego i nabytego systemu immunologicznego. Do wrodzonych czynników immunologicznych w pochwie należą rozpuszczalne czynniki, takie jak: mannoza wiążąca lecytynę, komplement, wydzielniczy inhibitor proteazy leukocytów (*SLPI*) i kwas azotowy, a także komórki fagocytarne oraz receptory molekularnych wzorców patogenów, umieszczone na powierzchni komórek nabłonkowych. Do receptorów rozpoznających molekularne wzorce patogenów (*pathogen associated molecular patterns* – PAMP) należą: receptory toll-podobne (*Toll-like receptors* – TLR), białka rozpoznające peptydoglikan (*peptidoglycan recognition proteins* – PGRPs), białka NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*) i receptor TREMi (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*). Rozpoznanie patogenów prowadzi do uwolnienia cytokin prozapalnych i aktywacji nabytego systemu immunologicznego (limfocyty T i B). W odpowiedzi na zakażenie może zostać rozpoczęta miejscowa produkcja przeciwciał IgG i IgA w szyjce macicy i pochwie [2, 13].

Najczęstsze zaburzenia składu mikroflory dolnego odcinka dróg płciowych

Zaburzenia w składzie mikrobiologicznym pochwy są określane jako *vaginitis*. Około 90% *vaginitis* u kobiet w wieku rozrodczym jest spowodowane przez

bacterial vaginosis (BV) lub grzybicze zapalenie sromu i pochwy.

Zwiększenie pH pochwy powyżej górnej granicy normy świadczy o obecności nieprawidłowości w składzie mikroflory pochwy i może prowadzić do wystąpienia *bacterial vaginosis* lub *aerobic vaginitis*. Przyczyny BV nie są dobrze poznane, ale za czynniki ryzyka uznaje się: irygacje pochwowe, rasę czarną, wielu partnerów lub nowy partner seksualny, stosowanie wewnątrzmacicznych wkładek antykoncepcyjnych (*intra uterine device* – IUD), uprawianie seksu w czasie miesiączki, palenie papierosów, wczesny wiek rozpoczęcia współżycia, seks oralny oraz seks lesbijski, niedobory w pochwie pałeczek kwasu mlekowego produkującego H₂O₂, co występuje częściej po leczeniu ogólnoustrojowym i miejscowym antybiotykami. Występuje też u dziewcząt. *Bacterial vaginosis* rzadziej stwierdza się u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną, prezerwatywy, mających obrzezanego partnera [14]. W BV najczęściej nie obserwuje się cech stanu zapalnego, ale występują zmiany w składzie ilościowym i jakościowym drobnoustrojów pochwy. Dochodzi do nadmiernego rozwoju bakterii beztlenowych: *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., które wytwarzają metabolity hamujące rozwój pałeczek *Lactobacillus* spp., produkujących głównie aktywne formy tlenu i mających zdolność bakteriobójczą. Gatunki *Lactobacillus* spp. towarzyszące BV mają pleomorficzne formy, obniżoną zdolność do rozmnażania, obniżoną zdolność przylegania do nabłonka pochwy i najczęściej brak zdolności do hamowania wzrostu *G. vaginalis*, *A. vaginale*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp. Najczęściej są to *L. crispatus* i *L. iners*. Nadmierny rozwój bakterii z rodzaju *Mobiluncus* i *Prevotella* wytwarzających aminopeptydazy i dekarboksylazy – enzymy, które rozkładają białka z wytworzeniem różnych amin biogennych, takich jak trimetylaminy, putrescyny, kadaweryny, a także *G. vaginalis*, prowadzi do wzrostu wartości pH treści pochwowej powyżej 4,5 i powstania „rybiego zapachu”. W preparatach mikroskopowych z wymazów z pochwy widoczne są tzw. komórki jeżowe (*clue cells*) – złuszczone komórki nabłonka pochwy opłaszczane bakteriami beztlenowymi. Wydzielina pochwowa jest obfita, jednorodna, szarobiata. *Bacterial vaginosis* rozpoznaje się najczęściej wg kryteriów Amsela, Nugenta, Haya i Isona [15, 16]. Stwierdzenie obecności 3 z powyższych kry-

Tab. I. Kryteria Amsela w diagnostyce BV

Kryterium	Opis
wydzielina pochwowa	szarobiata, jednorodna
pH	≥ 4,7
test aminowy po dodaniu 10% KOH	dodatni
<i>clue cells</i>	obecne w ilości > 20%

Źródło: Donders, 2007

teriów klinicznych przemawia za rozpoznaniem BV wg Amsela (tab. I).

Rozpoznanie BV wg kryteriów Amsela jest tanie, łatwe i możliwe do wykonania praktycznie w każdym gabinecie ginekologicznym. Wadą jest subiektywna ocena i mniejszy wskaźnik powtarzalności, zależny od doświadczenia lekarza.

Amerykańska skala Nugenta pozwala na rozpoznanie BV na podstawie oceny ilościowego stosunku 4 morfotypów bakterii: Gram-dodatnich pałeczek *Lactobacillus*, Gram-ujemnych pałeczek *Prevotella* i *G. vaginalis* oraz zakrzywionych pałeczek *Mobiluncus* w preparatach bezpośrednich z wymazów z pochwy barwionych metodą Grama (tab. II).

Całkowitą liczbę punktów oblicza się, sumując stwierdzoną liczbę morfotypów *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp. oraz *G. vaginalis* i *Bacteroides* spp. Wynik od 0 do 3 punktów oznacza stan prawidłowy, od 4 do 6 stan pośredni, od 7 do 10 – BV [16, 17].

Metoda Nugenta, preferowana przez Polskie Towarzystwo Mikrobiologów, jest stosowana dość często. Według niektórych autorów jest ona bardziej przydatna w rozpoznawaniu BV niż metoda Amsela, ponieważ charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością. Jej zaletą jest też możliwość uzyskania powtarzalnych wyników oceny BV zarówno w badaniach przeprowadzanych przez różnych klinicystów, jak i przez tę samą osobę w różnych odstępach czasowych. Alternatywna, brytyjska trójstopniowa skala Haya i Isona klasyfikuje rozmazy pochwowe barwione metodą Grama na podstawie identyfikacji tych samych morfotypów co skala Nugenta. W literaturze spotyka się też ocenę BV testem BV Blue, który umożliwia określenie w wydzielinie pochwowej aktywności enzymatycznej sialidaz bakteryjnych rozkładających glikoproteiny, obecnych w dużej ilości w BV [16].

W BV bakterie mogą się namnażać i tworzyć wielobakteryjny biofilm, który przylega do nabłonka pochwy.

Tab. II. Kryteria Nugenta w diagnostyce BV

Obecność morfotypów	Liczba drobnoustrojów	Liczba punktów
<i>Lactobacillus</i> spp.	> 30	0
	5–30	1
	1–4	2
	< 1	3
	0	4
<i>Mobiluncus</i> spp.	≥ 5	2
	1–4	1
	0	0
<i>G. vaginalis</i> i <i>Bacteroides</i> spp.	> 30	4
	5–30	3
	1–4	2
	< 1	1
	0	0

Źródło: Donders, 2007

Kolonie bakterii tworzących biofilm, których głównym składnikiem są *G. vaginalis* i *A. vaginae*, wykazują zdolność do adhezji do wilgotnych powierzchni oraz do siebie nawzajem. Formowanie się matrycy biofilmu ma na celu ochronę tworzących go mikroorganizmów przed degradacyjnym działaniem naturalnych czynników środowiska pochwy i działanie środków farmakologicznych, w tym antybiotyków. Zwarta struktura biofilmu jest bardzo trudna do usunięcia ze ścian pochwy.

Bacterial vaginosis uważana jest za jeden z czynników etiologicznych poronień samoistnych, porodów przedwczesnych, zakażeń wewnątrzmacicznych, przedwczesnego odpływania płynu owodniowego, hipotrofii wewnątrzmacicznej (*intra uterine growth restriction* – IUGR), zapaleń błony śluzowej macicy i narządów miednicy mniejszej. Może ponadto zwiększać podatność na zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), wirusem opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV) i inne zakażenia przenoszone drogą kontaktów seksualnych (*sexually transmitted infections* – STI) [14, 18].

Aerobic vaginitis

Innym stanem związanym z zaburzeniami jakościowego i ilościowego składu mikroflory pochwy jest zapalenie pochwy wywołane przez mikroorganizmy żyjące w warunkach tlenowych, nazywane tlenowym bakteryjnym zapaleniem pochwy lub *aerobic vaginitis* (AV). W AV obserwuje się zmniejszenie liczby lub brak bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i rozwój mieszanej tlenowej flory pochwy, głównie ziarenkowców Gram-dodatnich: paciorkowców grupy B, *Enterococcus* spp., *S. aureus* oraz pałeczek Gram-ujemnych: *E. coli*. W treści pochwowej zmniejsza się stężenie mleczanów, wzrasta odczyn pochwy > 6,0 i zwiększa się stężenie cytokin prozapalnych. Częstość występowania AV nie jest dotychczas określona ze względu na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych oraz współwystępowanie innych zakażeń, takich jak grzybica i rzęsistkowica. Objawy kliniczne AV to obecność ropnych upławów, cechy stanu zapalnego błony śluzowej pochwy: obrzęk, zaczerwienienie, bolesność, obecność drobnych nadżerek, świąd i dyspareunia. Wydzielina pochwowa w AV ma zwykle gnilny zapach w wyniku nagromadzenia się produktów metabolizmu, enzymów i toksyn nadmiernie namnażającej się bakteryjnej flory tlenowej [17, 19].

Vaginal lactobacillosis

Obfite upławy mogą się pojawiać w przypadkach tzw. *vaginal lactobacillosis*. To zaburzenie biocenozy pochwy polega na występowaniu w pochwie wydłużonych, rozgałęzionych defektywnych form pałeczek kwasu mlekowego, tzw. nitkowatych *Leptothrix*, które

nie produkują kwasu mlekowego i nie mają aktywności antybiotycznej [16].

Cytolitic vaginosis

Zaburzenie biocenozy pochwy określane jako *cytolitic vaginosis* charakteryzuje się obecnością w wydzielinie pochwowej dużej liczby wydłużonych postaci *Lactobacillus* spp., nielicznych granulocytów i masywnej cytolyzy komórek warstwy pośredniej nabłonka pochwy, objawiającej się obecnością gołych jąder komórkowych. U kobiet z *cytolitic vaginosis* występuje obfita, biaława wydzielina pochwowa oraz przewlekły świąd, częste objawy dyzuryczne i bóle podczas stosunków [16].

Leczenie

Potrzeba leczenia objawowej BV nie budzi wątpliwości i do tego celu stosowanych jest wiele środków przeciwbakteryjnych. Większość schematów terapeutycznych opiera się głównie na metronidazolu i klindamycynie oraz tinidazolu [20]. Największym problemem, jaki sprawia BV, jest niepowodzenie leczenia i skłonność do występowania nawrotów. W celu uzyskania jak najlepszych wyników leczenia w poszczególnych ośrodkach stosuje się różne schematy: różnice występują w dawkach leków, drodze podania i czasie trwania kuracji. Przedstawiono niektóre ze stosowanych schematów leczenia.

Metronidazol:

- doustnie w dawkach: 0,4–0,5 g 2–3 razy dziennie przez 5–7 dni, 2 g przez 7 lub 14 dni,
- dopochwowo w globulkach: 0,5 g 2 razy dziennie 7 dni,
- dopochwowo w żelu: 0,75% 5 g przez 7 dni na noc.

Klindamycyna:

- dopochwowo 2% krem 5 g przez 7 dni na noc,
- dopochwowo w globulkach 0,1 g przez 3–7 dni.

Tinidazol:

- doustnie 1 g dziennie przez 5 dni lub 2 g 1 raz dziennie przez 2 dni.

Rekomendacje terapeutyczne BV wg Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom (*Centres for Disease Control and Prevention* – CDC) [21]:

- metronidazol 0,5 g doustnie 2 razy dziennie przez 7 dni,
- metronidazol 0,75% żel 5 g do pochwy 1 raz dziennie przez 5 dni,
- klindamycyna 2% krem 5 g do pochwy przez 7 dni.

Alternatywne postępowanie:

- tinidazol 2 g doustnie 1 raz dziennie przez 2 dni,
- tinidazol 1 g doustnie przez 5 dni,
- klindamycyna 0,3 g doustnie 2 razy dziennie przez 7 dni,
- klindamycyna 0,1 g do pochwy przez 3 dni.

W ostatnim czasie wykazano, że alternatywną metodą terapii kobiet z infekcją bakteryjną pochwy jest zastosowanie chlorku dekwalinium (*dequalinium*

chloride – DQC). Jest to związek amoniowy, powierzchniowo czynny o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne) i przeciwgrzybiczego. Szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej może mieć znaczenie w leczeniu przypadków opornych lub zakażeń mieszanych. Chlorek dekwalinium wykazuje odmienny mechanizm działania w porównaniu z obecnie dostępnymi produktami leczniczymi. Działanie tego związku opiera się głównie na zmianie przepuszczalności błony komórkowej mikroorganizmów, a następnie utracie aktywności enzymów, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki. Lek ten znany od wielu lat i wykorzystywany do stosowania miejscowego w dermatologii i infekcjach górnych dróg oddechowych obecnie znajduje zastosowanie w leczeniu infekcji pochwy. Skuteczność DQC w leczeniu BV (stosowano ściśle 4 kryteria Amsela) oceniano w międzynarodowym badaniu z randomizacją. Uzyskano takie same wyniki leczenia BV po zastosowaniu DQC w tabletkach dopochwowych jak po podaniu klindamycyny w kremie dopochwowym. Lek był dobrze tolerowany, a w czasie leczenia nie występowały niepożądane objawy ze strony innych układów. U kobiet stosujących DQC zaobserwowano tendencję do szybszego odbudowania prawidłowego składu mikroflory pochwy oraz rzadszego występowania po zakończeniu leczenia VVC grzybiczego zapalenia sromu i pochwy [22].

Powszechnie rekomendowane metody leczenia nie gwarantują wyleczenia i nie zapobiegają nawrotowi BV, nie ustalono także, która z opcji leczenia jest najskuteczniejsza [14]. Skuteczność testowanych i opracowanych terapii często jest trudna do porównania z uwagi na przyjmowanie różnych kryteriów do rozpoznania BV. Uważa się, że błędne rozpoznania BV sięgają 61%, a jednoczesne stosowanie kryteriów Amsela i mikroskopowych nie zmniejsza liczby nadinterpretacji. Opisywana skuteczność poszczególnych schematów terapeutycznych jest różna: po 7–14 dniach kuracji jest określana od 27% (tinidazol 2 g przez 2 dni) do 87% (7-dniowa kuracja doustna metronidazolem) w porównaniu z placebo: 5,1–29%. Wśród możliwych przyczyn niepowodzeń leczenia wymienia się zmienną wrażliwość na metronidazol i klindamycynę szczepów bakterii typowych dla BV (zwłaszcza *A. vaginalis*), często wykazujących wysoki stopień oporności. Oporność ta może być spowodowana przeżyciem *A. vaginalis* i *G. vaginalis* w biofilmie na nabłonku pochwowym po zakończeniu leczenia. U kobiet z BV w biopsji pochwy wykazano obecność biofilmu przylegającego do komórek nabłonka, w którym 90% bakterii stanowiły *G. vaginalis*, w mniejszej liczbie *A. vaginalis*. Nie stwierdzono, aby w skład biofilmu wchodziły szczepy *Lactobacillus* spp. Obecność bakterii *G. vaginalis* stwierdzano w biofilmie nawet 7 dni po zakończeniu leczenia, ale chociaż były one metabolicznie mniej aktywne, to wykazywały oporność na fizjologiczne stężenie H_2O_2 i kwas mle-

kowy, tolerowały nawet 8 razy większe stężenie tych substancji. Ostatnio prowadzone są badania nad zastosowaniem w leczeniu BV proteiny K – enzymu mającego zdolność do trawienia białek. Enzym ten może doprowadzić do przerwania ciągłości biofilmu, co mogłoby odbudować wrażliwość drobnoustrojów na antybiotyki. Jednakże aby proteina K wywołała efekt terapeutyczny, musi być zastosowana w takim stężeniu, które jest toksyczne dla nabłonka pochwy. Badania nad znalezieniem specyficznej proteiny, która mogłaby być zastosowana w leczeniu BV, są kontynuowane. U części kobiet przyczyną niepowodzenia leczenia może być też możliwość reinfekcji, zaobserwowano bowiem rzadsze nawroty BV u kobiet, które w trakcie leczenia i po jego zakończeniu stosowały prezerwatywy. Obserwuje się, że u większości leczonych kobiet z powodu BV po 12 miesiącach występują nawroty [23–27]. Nie ma jednoznacznych opinii dotyczących postępowania u kobiet, które mają nawroty BV. Zaleca się: ograniczenie liczby partnerów seksualnych, indywidualizację leczenia polegającą na stosowaniu innych schematów leczniczych, wydłużenie czasu terapii (z 7 do 14 dni). Dla kobiet z wysokim wskaźnikiem nawrotów objawowej BV niektórzy sugerują terapię hamującą po początkowym leczeniu: rekomendują podawanie kwasu borney w postaci żelu dopochwowego w celu utrzymania pH pochwy $\leq 4,5$. Podobnie podawanie po zakończeniu leczenia farmakologicznego BV kwasu mlekowego w żelu dopochwowym powinno zmniejszyć nawroty objawowej BV. Według Schwabe i Desmonda skuteczne w profilaktyce nawrotów BV jest stosowanie 2 razy w tygodniu metronidazolu w żelu dopochwowym. Autorzy ci uważają, że zmniejszenie epizodów nawrotów BV uzyskuje się również poprzez dodanie azytromycyny do stosowanego metronidazolu [30, 31]. Nieakceptowalnie wysoki wskaźnik nawrotów stwarza szerokie pole do stosowania probiotyków. Z badań określających skuteczność zapobiegania nawrotom BV wynika, że podawanie przez kilka cykli probiotyku doustnie po zakończeniu leczenia farmakologicznego istotnie zmniejsza ryzyko ponownego wystąpienia BV. Najlepsze wyniki osiąga się po zastosowaniu tych szczepów pałeczek kwasu mlekowego, które mają wysokie powinowactwo do przylegania do nabłonka pochwy (*L. gasseri*, *L. brevis*, *L. acidophilus*), antybakteryjną aktywność związaną ze zdolnością do wytwarzania kwasu mlekowego, bakteriocyn i nadtlenku wodoru, produkcji biosurfaktantu i możliwością koagregacji patogenów [32].

Powszechnie nie rekomenduje się leczenia bezobjawowej BV. Badania wykazały, że leczenie bezobjawowej BV antybiotykami dopochwowymi jest przyczyną powstawania oporności drobnoustrojów. W takich sytuacjach zaleca się stosowanie metod, które nie polegają na eradykacji znanych patogenów, ale na odbudowie składu prawidłowej flory bakteryjnej. Powtarzalne po-

dawanie do pochwy preparatów zawierających szczepki *Lactobacillus* prowadzi do obniżenia pH pochwy, co hamuje namnażanie organizmów wywołujących BV. Korzystnie na mikroflorę pochwy wpływa również kolonizacja przewodu pokarmowego pałeczkami kwasu mlekowego i dlatego zaleca się spożywanie jogurtów, zawierających szczepki *Lactobacillus* spp. lub doustne stosowanie preparatów zawierających liofilizowaną zawiesinę żywych pałeczek kwasu mlekowego [14, 28, 29]. Niektórzy autorzy zalecają podawanie do pochwy kombinacji szczepków *Lactobacillus* i estriolu (0,03 mg), preparatów stosowanych w atrofi pochwy. W takim postępowaniu wykorzystuje się zdolności estrogenów do zwiększania ilości glikogenu w komórkach nabłonka, substratu dla pałeczek kwasu mlekowego produkującego kwas mlekowy, co ma ułatwić obniżenie pH pochwy [33].

Istnieją grupy pacjentek, u których obecność BV bezobjawowej może być przyczyną poważnych powikłań. Są to kobiety w ciąży, kobiety poddawane zabiegom chirurgicznym oraz chore z przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym. *US Prevence Services Task Force* od 2008 r. zaleca przeprowadzanie skriningu w kierunku BV u każdej ciężarnej, a CDC wykonywanie badań w kierunku BV ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym. W razie rozpoznania BV u ciężarnej z zagrażającym porodem przedwczesnym CDC rekomenduje wdrożenie jednej z następujących opcji terapeutycznych [21]:

- metronidazol 0,5 g doustnie 2 razy dziennie przez 7 dni,
- metronidazol 0,25 g doustnie 3 razy dziennie przez 7 dni,
- klindamycyna 0,3 g 2 razy dziennie przez 7 dni.

Ze względu na to, że u kobiet z BV (nawet bezobjawową) występuje zwiększone ryzyko rozwoju infekcji pooperacyjnych, w większości ośrodków przed zabiegami pochwowymi lub brzuszными z możliwością kontaktu śródoperacyjnego jamy brzusznej ze środowiskiem pochwy stosuje się rutynowo profilaktykę antybiotykową.

Występowanie BV u chorych z przewlekłym leczeniem immunosupresyjnym może prowadzić do częstszego niż u osób immunokompetentnych pojawiania się infekcji wstępujących w układzie moczowo-płciowym. Mniejsze zdolności obronne organizmu i wyjątkowo częste stosowanie antybiotyków u tych chorych jest przyczyną częstego występowania nieprawidłowości w biocenozie dolnego odcinka dróg płciowych. Szczególnie ważna dla tej grupy chorych potrzeba zachowania równowagi mikrobiologicznej pochwy wymaga częstego wykonywania badań kontrolnych, stosowania probiotyków oraz w przypadku rozpoznania BV leczenia farmakologicznego.

Niezaprzeczalnie w ostatnich latach dokonały się duże postępy w diagnostyce i leczeniu BV. Optymalizacji ulegają ciągle schematy terapeutyczne i postępowanie profilaktyczne. Nie u wszystkich kobiet z BV występują niepowodzenia leczenia i nawroty, dlatego też istnieje nadal potrzeba prowadzenia długoterminowych badań

w celu wyjaśnienia przyczyn różnego zachowania się flory bakteryjnej pochwy, różnej odpowiedzi śluzówkowej i ogólnej immunologicznej na BV u poszczególnych osób.

Piśmiennictwo

1. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 2004; 150: 2565-73.
2. Witkin S, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 347-54.
3. Meyn LA, Moore DM, Hillier SL, Krohn MA. Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B Streptococcus in nonpregnant women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 949-57.
4. Pavlova SI, Kilic AO, Kilic SS, et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries base on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol* 2002; 92: 451-9.
5. Hillier SL, Marrazzo JM, Holmes KK. Bacterial vaginosis. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, Sexually transmitted diseases. 4th ed. McGraw Hill; New York 2008; 563-86.
6. Tomás MS, Claudia Otero M, Ocaña V, Elena Nader-Macías M. Production of antimicrobial substances by lactic acid bacterial: determination of hydrogen peroxide. *Methods Mol Biol* 2004; 268: 337-46.
7. Strus M, Kukla G, Ruranska-Smutnicka D i wsp. Właściwości powierzchniowe bakterii z rodzaju *Lactobacillus* II. Właściwości hemaglutynacyjne i hydrofobowe. *Med Dośw Mikrobiol* 2001; 53: 253-8.
8. Kaewsrichan J, Peeyanjarasri K, Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48: 75-83.
9. Cerikcioglu N, Beksac MS. Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obst Gynecol* 2004; 12: 13-6.
10. Cherpes TL, Marrazzo JM, Cosentino LA, et al. Hormonal contraceptive use modulates the local inflammatory response to bacterial vaginosis. *Sex Trans Infect* 2008; 84: 57-61.
11. Kazimierak W, Świerczewski A, Kowalska-Koprek U i wsp. Analiza biocenozy kanału szyjki macicy u ciężarnych. *Ginekol Pol* 2007; 78: 214-7.
12. Martirosian G, Romanik M, Friedek D. Antagonizm *Lactobacillus* spp. wobec drobnoustrojów związanych ze zmianami patologicznymi w drogach moczowo-płciowych. *Zakażenia* 2005; 1: 43-6.
13. Pivarcsi A, Nagy I, Koreck A, et al. Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human beta-defensin-2 in vaginal epithelial cells. *Microbes Infect* 2005; 7: 1117-27.
14. O'Brien RF. Bacterial vaginosis: many questions – any answers? *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 473-9.
15. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002; 109: 34-43.
16. Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 355-73.
17. Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Sheehan M, et al. Relation between Gram-stain and clinical criteria for diagnosis bacterial vaginosis with special reference to Gram grade II evaluation. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 6-10.
18. Donati L, Di Vico A, Nucci M, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 589-600.
19. Donders G, Bellen G, Rezebergac D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 1163-70.
20. Austin MN, Beigi RH, Meyn LA, Hillier SL. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4492-7.
21. Centres for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMW Recomm Rep* 2002; 51: 1-78.
22. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 73: 8-15.

23. Sobel JD. Antibiotic consideration in bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 471-5.
24. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006; 193: 1478-86.
25. Schwirtz A, Taras D, Rusch K, Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 4.
26. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 124-9.
27. Menard JP. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *Int J Womens Health* 2011; 3: 295-305.
28. Hay Ph. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 82-6.
29. Strus M. Podstawy stosowania probiotyków dopochwowych w zakażeniach narządu moczowo-płciowego. *Zakażenia* 2005; 5: 40-3.
30. Schwebke JR, Desmond R. Randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 517-26.
31. Schwebke JR, Desmond R. Randomized trial of duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 213-9.
32. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008; 8: 3.
33. Ünlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2011; 12: 239-46.