

MENOPAUSE REVIEW

PRZEGLĄD MENOPAUZALNY



Piotr Jędrzejak, Katarzyna Luterek

Biocenoza pochwy w okresie rozrodczym

Anna Madej, Natalia Mazanowska

Tlenowe zapalenia pochwy

Małgorzata Radowicka, Katarzyna Bobrowska

Beztlenowe zapalenia pochwy

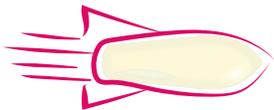
Iwona Szymusik

Zakażenia atypowe pochwy

Monika Szymańska, Mirosław Wielgoś

Zakażenia bakteryjne u kobiet po menopauzie

Waginoza bakteryjna / rzęsistkowica



Arilin® rapid

Metronidazol 1000 mg x 2 globulki



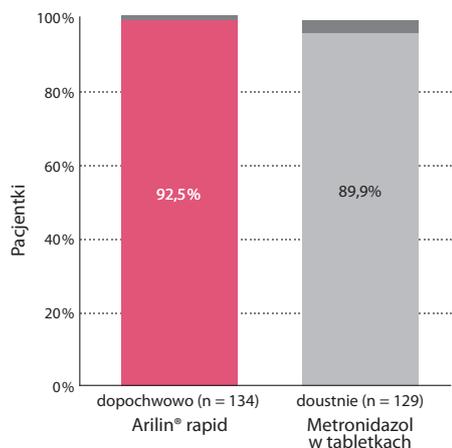
**Szybkie, skuteczne i bezpieczne
leczenie nieswoistego bakteryjnego
zapalenia pochwy potwierdzone
badaniami klinicznymi¹**

**SZYBKA KURACJA
W WYGODNEJ FORMIE!**

TYLKO DWA GLOBULKI

Badanie kliniczne¹

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia metronidazolem waginozy bakteryjnej, leczenie dopochwowe vs doustne.



Wykres 1: Odsetek wyleczeń waginozy bakteryjnej u pacjentek leczonych metronidazolem dopochwowo (92,5%) oraz doustnie (89,9%)¹

	Metronidazol doustnie (%)	Metronidazol dopochwowo (%)	Wartość p
Jedno lub więcej działań niepożądanych	71,1	57,7	0,023
Nudności	30,4	10,2	< 0,001
Bóle brzucha	31,9	16,8	0,005
Metaliczny (gorzki) posmak w ustach	17,0	8,8	0,047

Tabela 1: Znacząca różnica w występowaniu działań niepożądanych u pacjentek leczonych metronidazolem podawanym doustnie (n = 135) w porównaniu do terapii metronidazolem podawanym dopochwowo (n = 137)¹

Wnioski:

Arilin® rapid jest tak samo skuteczny jak krótkotrwałe leczenie doustne metronidazolem, przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie działań niepożądanych¹.

Nazwa produktu leczniczego: Arilin® rapid. **Substancja czynna:** metronidazol – 1000 mg, substancje pomocnicze: licytyna, glicerol trialkanonian. **Postać farmaceutyczna:** globulki dopochwowe, 2 szt. **Wskazania do stosowania:** nieswoiste bakteryjne zapalenie pochwy lub rzęsistkowica. **Dawkowanie i sposób podawania:** globulki Arilin® rapid aplikuje się głęboko do pochwy, najlepiej wieczorem, leżąc na plecach z lekko podkurzonymi nogami. W pierwotnych zakażeniach wystarcza podanie jednej globulki Arilin® rapid (1000 mg metronidazolu). W ciężkich i nawracających zakażeniach zaleca się kurację dwudniową (po 1 globulce przez 2 dni). **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na metronidazol lub inne 5-nitroimidazole, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu lub gdy inne leki nie są skuteczne. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** przed zastosowaniem leku należy rozważyć ryzyko w stosunku do korzyści u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby, zaburzeniami hemopoetycznymi, chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. Nie należy stosować dłużej niż 10 dni. Limit ten może zostać przekroczony jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Leczenie może być powtarzane bardzo rzadko, ponieważ nie można wykluczyć uszkodzenia ludzkich pierwotnych komórek płciowych, a w badaniach na zwierzętach obserwowano rozwój różnych zmian nowotworowych. Po ogólnoustrojowym podaniu metronidazolu (doustnie, doodbytniczo, dożylnie) mogą wystąpić interakcje z innymi lekami. Spożycie alkoholu w trakcie przyjmowania metronidazolu może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak rumień na skórze i sztywność, wymioty, bóle głowy, zawroty głowy. Po podaniu dopochwowym obserwowano objawy nietolerancji alkoholu. Pacjentka nie powinna pić alkoholu w ciągu 48 godzin po zastosowaniu Arilin® rapid. U pacjentek przyjmujących leki przeciwdrożdżycowe z grupy warfaryny (np. acenocumaruol) należy szczególnie uważnie kontrolować parametry krzepnięcia, ponieważ metronidazol zwiększa krzepliwość krwi i może być niezbędne podwyższenie dawki leków przeciwdrożdżycowych. U pacjentek leczonych jednocześnie litem i metronidazolem obserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy. Po podaniu barbituranów i fentoiny następuje zmniejszenie skuteczności metronidazolu. Cymetydyna może w pojedynczych przypadkach wpływać na proces eliminacji metronidazolu z organizmu, a w konsekwencji zwiększenie stężenia metronidazolu w surowicy krwi. Metronidazol może powodować zmniejszenie wartości aktywności enzymu AspAT, oznaczonej w surowicy niektórymi metodami. **Ciąża i karmienie piersią:** nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży (jeśli kobieta mogła zajść w ciążę, należy wykonać test ciąży przed rozpoczęciem stosowania leku). W drugim i trzecim trymestrze ciąży Arilin® rapid może być stosowany jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza jest to konieczne, a inne metody leczenia są nieskuteczne lub przeciwwskazane. W związku z bardzo dobrą dystrybucją do tkanek metronidazol przenika przez barierę łożyskową. Również stężenie w mleku matki jest wysokie (ponad 50% stężenia we krwi matki). Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu w ciąży nie zostało ostatecznie przebadane. W związku z powyższym nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią. Gdy istnieje konieczność zastosowania, należy przerwać karmienie piersią. W wypadku podania jednorazowej dawki leku karmienie piersią należy przerwać na 24 godziny i w tym czasie odczekać pokarm. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych: Arilin® rapid może wpływać na szybkość reakcji, a przez to na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Największy wpływ może wystąpić na początku leczenia i przy jednoczesnym spożyciu alkoholu. **Działania niepożądane:** po podaniu dopochwowym tylko 20% metronidazolu przenika do krwi; z tego względu działania niepożądane w trakcie leczenia preparatem Arilin® rapid występują rzadko. Podczas ogólnoustrojowego podawania metronidazolu (doustnie, doodbytniczo, dożylnie) mogą wystąpić następujące działania niepożądane: **Często:** uczucie metalicznego smaku w ustach, gorzki smak podczas odbijania się, nalot na języku, zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia, nudności, wymioty, utrata apetytu, biegunka, ciemne zabarwienie moczu (z powodu metabolitów metronidazolu, bez znaczenia klinicznego). **Niezbędny często:** bóle i zawroty głowy, senność, bezsenność, spłątanie, pobudliwość, depresja, zaburzenia koordynacji ruchowej (ciężka chwiejność), neuropatia obwodowa (poczuwanie drętwienia, zaburzenia czucia i mrowienia w kończynach) i drgawki, reakcje skórne (np. swędzenie, wysypki, pokrzywka), gorączka podobna, leukopenia i granulocytopenia (z tego powodu podczas dłuższego podawania należy przeprowadzić badania krwi), reakcje anafilaktyczne (z od wystąpienia anafilaktycznego), dyzuria, zapalenie pęcherza moczowego, niestrawienie, zaburzenia czynności wątroby, zakażenia grzybicze w okolici narządów płciowych, osłabienie, zaburzenia widzenia. **Bardzo rzadko:** wystąpienie anafilaktycznego (w tym przypadku natychmiast odstawić lek i zastosować typowe środki ratunkowe, np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, leki sympatykomimetyczne i ewentualnie oddech wspomagający), aganulocytopenia i trombocytopenia, zapalenie trzustki w pojedynczych przypadkach, reakcje alergiczne, zapalenie jelit (również po zastosowaniu globulek Arilin® rapid). **Podmiot odpowiedzialny:** Dr. August Wolff GmbH & Co. Arzenmittel, Sudbäckstrasse 56, D-33611 Bielefeld, Niemcy. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: MZ 11024. **Adres dystrybutora:** Sinowa Poland Sp. z o.o., ul. Poleska 11, 03-931 Warszawa.

¹M. Brandt, C. Abels, T. May, K. Lohmann, I. Schmidts-Winkler, U.B. Hoyme, „Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects”, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 141 (2008), 158-162

MENOPAUSE REVIEW

PRZEGLĄD MENOPAUZALNY



MENOPAUSE REVIEW/ PRZEGLĄD MENOPAUZALNY

2017; 16, 1A

Official journal of the Polish Menopause and Andropause Society

Editor-in-Chief

Tomasz Paszkowski

Editorial Board

W. Baranowski (Lublin)	H. Kuhl (Frankfurt a. M.)	J. Studd (London)
A. Basta (Kraków)	T. Laudański (Białystok)	D. Sturdee (London)
E. Bielawska-Batorowicz (Łódź)	A. Lewiński (Łódź)	J. Suzin (Łódź)
M. Birkhauser (Bern)	Z. Lew-Starowicz (Warszawa)	K. Szaflik (Łódź)
A. Brzeziński (Jerozolima)	L. Marianowski (Warszawa)	M. Szamatowicz (Białystok)
R. Czajka (Szczecin)	B. Męcsekalski (Poznań)	W. Szymański (Bydgoszcz)
R. Dębski (Warszawa)	P. Milart (Lublin)	H. Tchorzewski (Łódź)
P. Dmowski (Chicago)	A. Milewicz (Wrocław)	P. Von Theobald (Caen)
M. Gambacciani (Pisa)	P. Oszukowski (Łódź)	A. Warenik-Szymankiewicz (Poznań)
A. Genazzani (Pisa)	T. Paszkowski (Lublin)	M. Whitehead (London)
B.-J. Hackeloer (Hamburg)	L. Pawelczyk (Poznań)	M. Wielgoś (Warszawa)
W. Holzgreve (Zurich)	L. Platt (Los Angeles)	M. Wilczak (Poznań)
G. Jakiel (Lublin)	T. Rechberger (Lublin)	S. Wotczyński (Białystok)
A. Jakimiuk (Warszawa)	J. Schenker (Jerozolima)	J. Woytoń (Wrocław)
J. Jakowicki (Lublin)	H. Schneider (Munster)	S. Zgliczyński (Warszawa)
M. Karbownik-Lewińska (Łódź)	P. Skatba (Katowice)	W. Zgliczyński (Warszawa)
J. Kotarski (Lublin)	D. Sosnowski (Łódź)	
J. Krzysiek (Kraków)	M. Spaczyński (Poznań)	

Honorary Editor

Prof. Tomasz Pertyński

Publisher by

Termedia Publishing House
Kleeberga 2, 61-615 Poznan

Editorial Office of the Menopause Review

Termedia Publishing House
Kleeberga 2
61-615 Poznan
phone/fax +48 61 822 77 81
e-mail: menopausereview@termedia.pl

graphic design
_studio termedia

Internet

www.menopauza.termedia.pl

The articles in this journal are published open access (OA) 

The printed copy of the journal is the primary one.

President of the Management Board of the Termedia Publishing House

Janusz Michalak

Scientific Director of the Termedia Publishing House

Maciej Banach

Production Editor

Marzena Demska
e-mail: m.demska@termedia.pl

Marketing and Advertising

Renata Dolata
phone +48 61 822 77 81
e-mail: r.dolata@termedia.pl

Distribution and Subscriptions

phone +48 61 656 22 00, +48 61 656 22 02
e-mail: termedia@termedia.pl

The advertisers shall be liable for the contents of advertisements placed in Menopause Review.

Advertisements of prescription drugs are intended only for physicians licensed to prescribe them

Circulation of 5,000 copies

Spis treści

Zakażenia bakteryjne pochwy

lek. Piotr Jędrzejak, dr n. med. Katarzyna Luterek

Biocenoza pochwy w okresie rozrodczym

1

lek. Anna Madej, dr n. med. Natalia Mazanowska

Tlenowe zapalenia pochwy

4

lek. Małgorzata Radowicka, dr n. med. Katarzyna Bobrowska

Beztlenowe zapalenia pochwy

8

dr n. med. Iwona Szymusik

Zakażenia atypowe pochwy

13

dr n. med. Monika Szymańska, prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

Zakażenia bakteryjne u kobiet po menopauzie

17

Biocenoza pochwy w okresie rozrodczym

lek. Piotr Jędrzejak, dr n. med. Katarzyna Luterek

Pochwa kobieca jest narządem długości ok. 7 cm, łącącym szyjkę macicy z przedsionkiem pochwy. Pełni ona trojaką funkcję: w sklepieniu pochwy składane jest męskie nasienie w czasie aktu płciowego (zaplemnienie, inseminacja), stanowi ona drogę wydalania krwi i tkanek martwiczych w czasie menstruacji, pełni funkcję dróg rodnych w czasie porodu, a także jest drogą ewakuacji odchodów w trakcie porodu. Anatomicznie składa się z 3 warstw: najbardziej zewnętrznie położonej przydanki zbudowanej z tkanki łącznej właściwej włóknistej, z błony mięśniowej zbudowanej z mięśni gładkich oraz z błony śluzowej. Budowa błony śluzowej pochwy podlega zmianom zależnie od wieku kobiety – inny charakter ma błona śluzowa pochwy noworodka, inny u kobiety w wieku rozrodczym, inaczej przedstawia się histologia nabłonka pochwy kobiety ciężarnej czy kobiety po menopauzie. Błona śluzowa pochwy również ma budowę warstwową, składa się z nabłonka wielowarstwowego (warstwa podstawna, pośrednia i powierzchniowa) oraz błony śluzowej właściwej.

U kobiety w wieku rozrodczym błona śluzowa pochwy wytwarza okrężne fałdy. Pod nabłonkiem w błonie śluzowej właściwej znajdują się liczne sploty żyłne o krętym przebiegu, nadające tej tkance charakter erekcyjny. W czasie cyklu miesięcznego dochodzi do cyklicznych zmian w budowie histologicznej nabłonka pochwy, uzależnionych głównie od wpływu wydzielanych przez jajniki estrogenów. W fazie proliferacyjnej cyklu nabłonek pochwy staje się grubszy, a jego komórki wydzielają do światła pochwy glikogen, który jest metabolizowany przez zasiedlającą pochwę mikroflorę do kwasu mlekowego, co powoduje zakwaszenie środowiska pochwy do pH pomiędzy 3,5 a 4,7 (według polskich wytycznych prawidłowe pH pochwy wynosi 3,5–4,5). W fazie wydzielniczej komórki nabłonka pochwy złuszcza się, a wydzielany progesteron wpływa na zwiększenie się ilości bakterii, głównie z rodzaju *Lactobacillus*. Pod wpływem ewakuowanej z jamy macicy krwi w czasie miesiączki dochodzi do podwyższenia pH pochwy do 7,3–7,4, co zmniejsza liczbę pałeczek kwasu mlekowego.

Jak wspomniano wyżej, pochwa kobiety w wieku rozrodczym nie jest środowiskiem jałowym. Dawniej uważano, że mikroflora pochwy składa się głównie z jednego rodzaju bakterii – *Lactobacillus* spp., odpowiedzialnych za fermentację glikogenu do kwasu mlekowego, który obniża pH pochwy. Obecnie wiadomo, że biocenoza pochwy składa się z całego zespołu mikroorganizmów zasiedlających wspólną niszę ekologiczną i pozostających pomiędzy sobą oraz między sobą

a gospodarzem we wzajemnych relacjach opartych na symbiozie mutualistycznej (obydwaj partnerzy odnoszą korzyści), komensalizmie (korzyść odnosi jeden partner, drugi nie ponosi szkody) lub czasem pasożytnictwie i stosunku patogen–gospodarz. Często pod wpływem czynników egzogennych lub endogennych wytworzone *status quo* może ulec zmianie. Zmienia się jednocześnie charakter relacji mikroorganizmy–mikroorganizmy czy mikroorganizmy–gospodarz. Bakterie zasiedlające pochwę mają zdolność komunikowania się między sobą za pomocą różnych substancji chemicznych. Zjawisko to jest nazywane *quorum sensing* lub *intrakingdom signalling*. Pod wpływem substancji chemicznych wydzielanych przez jedne bakterie inne rozpoczynają ekspresję specyficznych genów i wydzielają np. tę samą substancję chemiczną, przekazując sygnał kolejnym komórkom bakteryjnym. Ma to na celu np. wytworzenie mechanizmów obronnych w odpowiedzi na działający z zewnątrz niekorzystny czynnik środowiska. *Quorum sensing* ma np. znaczenie w budowaniu przez bakterie struktury biofilmu. Zasiedlające pochwę bakterie mogą także odpowiadać na substancje produkowane przez gospodarza, takie jak hormony (np. adrenalina, noradrenalina), produkując czynniki wirulencji (*interkingdom signalling*) [1].

Obecnie wyróżnia się 5 rodzajów fizjologicznych biocenoz bakteryjnych pochwy. Cztery z nich są zdominowane przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus* z jednym dominującym gatunkiem: *L. iners* (najczęstszy), *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*. Piąty rodzaj biocenozy nie jest zdominowany przez pojedynczy gatunek, ale składa się z licznych gatunków bakterii względnie lub bezwzględnie beztlenowych [2]. Nawet 20–30% asymptomatycznych kobiet (bez objawów bakteryjnej waginozy) ma w pochwie florę bakteryjną ubogą w bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, składającą się z względnie lub bezwzględnie beztlenowych bakterii, co wiąże się z nieco wyższym pH [3, 4]. Zaliczają się do nich bakterie z rodzajów *Atopobium*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Mobiluncus* i *Fingoldia*. Okazuje się, że do produkcji kwasu mlekowego zdolne są także inne od bakterii *Lactobacillus* spp. rodzaje: *Atopobium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* [5, 6]. Bakterie z rodzaju *Atopobium* powodują wytwarzanie amin biogennych o nieprzyjemnym zapachu, które wpływają na powstawanie odoru pochwowego. Ponadto w pochwie występują także grzyby, przeważnie drożdżaki z rodzaju *Candida*.

Najważniejszym składnikiem biocenozy pochwy, przynajmniej 4 z 5 jej rodzajów, są bakterie z rodzaju *Lactobacillus*. Są one odpowiedzialne za produkcję ważnego czynnika obronnego, jakim jest kwas mlekowy, obniżający pH pochwy [7, 8]. Co ciekawe, działanie ochronne kwasu mlekowego nie przejawia się jedynie w obniżaniu pH pochwy, wykazuje on również działanie biobójcze, m.in. względem wirusa HIV [9] i *Neisseria gonorrhoeae* [10]. Ekspozycja na bakterie Gram-dodatnie w obecności kwasu mlekowego pełni także funkcję immunostymulacyjną [11]. Ostatnie badania z użyciem hodowli *in vitro* komórek nabłonka pochwy wykazały, że bakterie, takie jak: *Lactobacillus crispatus*, *Prevotella bivia* i *Atopobium vaginae*, regulują specyficzną odpowiedź immunologiczną tych komórek. *Lactobacillus acidophilus* produkuje także substancje działające bakteriobójczo i bakteriostatycznie [12] oraz konkurują z bakteriami patogennymi o wspólną niszę ekologiczną [13]. Do produkowanych przez pałeczki kwasu mlekowego substancji zalicza się bakteriocyny i substancje bakteriocynopodobne. Są one peptydami lub białkami mającymi wąskie spektrum działania, których aktywność związana jest zazwyczaj z permeabilizacją bakteryjnej błony komórkowej [14]. Mogą one także enzymatycznie degradować DNA czy rRNA drobnoustrojów. Powoduje to niszczenie lub znaczące ograniczenie wzrostu takich drobnoustrojów, jak: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, metycylinooporne: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, przy czym ich działanie jest zależne od pH pochwy [15, 16]. Wiele gatunków z rodzaju *Lactobacillus* produkuje również szeroko działający nadtlenek wodoru [17, 18]. Bakterie niezdolne do biosyntezy enzymów rozkładających reaktywne formy tlenu (w tym nadtlenu wodoru), takich jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza czy peroksydaza, nie są w stanie uchronić się przed ich niszczącym działaniem. Nadtlenek wodoru nie wydaje się jednak dominującym czynnikiem ochronnym, ponieważ środowisko pochwy zawiera małe ilości rozpuszczonego w fazie wodnej tlenu. Poza tym duże stężenia nadtlenu wodoru są toksyczne również dla pałeczek kwasu mlekowego.

Biocenoza pochwy podlega wpływowi różnych krótkotrwałe i przewlekle działających czynników, takich jak stosowanie antybiotyków, antykoncepcji hormonalnej, innych metod kontroli urodzeń, aktywność seksualna, stosowanie lubrykantów i irygacji pochwy. Nie bez znaczenia jest także wpływ czynników wewnętrznych zależnych od gospodarza, np. nieswoista i swoista odpowiedź układu odpornościowego oraz miesięczne cykle hormonalne i krwawienia menstruacyjne, które mają najsilniejszy wpływ [3, 19, 20]. Jak wspomniano wyżej, w fazie proliferacyjnej cyklu liczba bakterii z rodzaju *Lactobacillus* zaczyna wzrastać, najwyższy

poziom osiąga w fazie proliferacyjnej cyklu, najniższy w trakcie menstruacji. Tuż przed miesiączką obserwuje się największe stężenie grzybów z rodzaju *Candida* [21–23]. Utrzymanie prawidłowej biocenozy pochwy, pomimo szeregu wpływających na nią destabilizujących czynników, jest sprawą niezwykle ważną, prawidłowa biocenoza pochwy chroni bowiem przed objawową bakteryjną waginozą, infekcjami drożdżakami, chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniami układu moczowego [24–33].

Piśmiennictwo

- Pacheco AR, Sperandio V. Inter-kingdom signaling: chemical language between bacteria and host. *Curr Opin Microbiol* 2009; 12: 192-198.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z i wsp. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680-4687.
- Relman DA. 'Til death do us part': coming to terms with symbiotic relationships. *Forward. Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 721-724.
- Zhou X, Hansmann MA, Davis CC i wsp. The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 58: 169-181.
- Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49: 1573-1576.
- Zhou X, Bent SJ, Schneider MG i wsp. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 2004; 150: 2565-2573.
- Boskey ER, Telsch KM, Whaley KJ i wsp. Acid production by vaginal flora *in vitro* is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect Immun* 1999; 67: 5170-5175.
- Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod* 2001; 16: 1809-1813.
- Lai SK, Hida K, Shukair S i wsp. Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. *J Virol* 2009; 83: 11196-11200.
- Graver MA, Wade JJ. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2011; 10: 8.
- Witkin SS, Alvi S, Bongiovanni AM i wsp. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61: 153-158.
- Fichorova RN, Yamamoto HS, Delaney ML i wsp. Novel vaginal microflora colonization model providing new insight into microbicide mechanism of action. *MBio* 2011; 2: e00168-11.
- Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating lactobacilli. *J Infect Dis* 1991; 164: 94-100.
- Oscáriz JC, Pisabarro AG. Classification and mode of action of membrane-active bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *Int Microbiol* 2001; 4: 13-19.
- Aroutcheva A, Gariti D, Simon M i wsp. Defense factors of vaginal *Lactobacilli*. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 375-379.
- Strus M, Brzychcy-Włoch M, Kochman P i wsp. Nadtlenek wodoru wytwarzany przez bakterie z rodzaju *Lactobacilli* jako czynnik regulujący mikroflorę pochwy. *Med Dośw Mikrobiol* 2004; 56: 67-77.
- Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J i wsp. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis* 1996; 174: 1058-1063.
- Vallor AC, Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. Factors associated with acquisition of or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis* 2001; 184: 1431-1436.
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M i wsp. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804-810.

21. Johansson M, Lycke NY. Immunology of the human genital tract. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 43-49.
22. Shrier LA, Bowman FP, Lin M, Crowley-Nowick PA. Mucosal immunity of the adolescent female genital tract. *J Adolesc Health* 2003; 32: 183-186.
23. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 347-354.
24. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM i wsp. Inverse association of H2O2-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998; 178: 446-450.
25. Hillier SL, Krohn MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 369-373.
26. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ i wsp. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997; 350: 546-550.
27. van De Wijgert JH, Mason PR, Gwanzura L i wsp. Intravaginal practices, vaginal flora disturbances, and acquisition of sexually transmitted diseases in Zimbabwean women. *J Infect Dis* 2000; 181: 587-594.
28. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA i wsp. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 663-668.
29. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A i wsp. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 872-878.
30. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA i wsp. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 319-325.
31. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM i wsp. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999; 180: 1863-1868.
32. Sobel JD. Is there a protective role for vaginal flora? *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1: 379-383.
33. Watts DH, Fazzari M, Minkoff H i wsp. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis* 2005; 191: 1129-1139.

Tlenowe zapalenia pochwy

lek. Anna Madej, dr n. med. Natalia Mazanowska

Wstęp

Objawy zapalenia pochwy są jednymi z najczęstszych dolegliwości, z którymi kobiety zgłaszają się do gabinetu ginekologa. Od kilkunastu lat jest jasne, że tradycyjny podział zapaleń pochwy na waginozę bakteryjną (*bacterial vaginosis* – BV), grzybicze zapalenie pochwy i sromu (*vulvovaginal candidiasis* – VVC) i rzęsistkowicę pochwy (*trichomonal vaginitis* – TV) jest niewystarczający, gdyż nie uwzględnia wszystkich obserwowanych objawów klinicznych. Także niepowodzenia terapeutyczne przy zastosowaniu standardowego leczenia infekcji o niejasnym obrazie klinicznym skłoniły do wyodrębnienia i zdefiniowania nowej jednostki chorobowej. W 2002 r. Donders i wsp. [1] zaproponowali definicję nowej jednostki chorobowej – tlenowego zapalenia pochwy (*aerobic vaginitis* – AV), w przypadku której, wskutek zmniejszenia liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, dochodzi do ekspansji tlenowej flory bakteryjnej i rozwoju stanu zapalnego błony śluzowej pochwy. Rodzaje patogenów izolowane w przypadku rozpoznania tlenowego zapalenia pochwy to *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. lub pałeczki *Enterobacteriaceae* [2]. Pomimo wielu doniesień o większym ryzyku ciężkich powikłań ciąży u pacjentek z AV w porównaniu z ciężarnymi z BV [3–5] problematyka tak istotnego klinicznie schorzenia, jakim jest AV u kobiet niebędących w ciąży, wydaje się zaniedbywana.

Biocenoza pochwy

Biocenoza pochwy jest skomplikowanym ekosystemem składającym się z różnych gatunków bakterii, występujących w zmiennej ilości i zmiennych proporcjach względem siebie. W normalnych warunkach istnieje stan równowagi między różnymi gatunkami bakterii, a jego utrzymanie w dużej mierze zależy od obecności bakterii *Lactobacillus* spp. i wytwarzania przez nie kwasów organicznych, nadtlenu wodoru, bakteriocyn oraz utrzymywania wartości odczynu pochwy poniżej 4,5. Gatunek *Lactobacillus* spp. stanowi 50–90% flory bakteryjnej pochwy u kobiet rasy białej [6]. Obecność pałeczek kwasu mlekowego chroni przed namnażaniem się egzogennych i endogennych czynników chorobotwórczych, a ich niedobór może prowadzić do rozwoju zarówno beztlenowego, jak i tlenowego zapalenia pochwy. Stan mikroflory pochwy określa się na podstawie ilości stwierdzanych form morfologicznych *Lactobacillus* spp.

w preparatach bezpośrednich wykonanych z wymazów z pochwy. Wyróżniono 4 morfotypy *Lactobacillus* spp. Morfotyp klasy I (LBGI) odpowiada „zdrowej” mikroflorze, dominują tu bakterie *Lactobacillus* spp. o zmiennej ilości, a innych bakterii nie ma lub są bardzo nieliczne. Morfotyp klasy II, tzw. pośredni, w którym bakterie *Lactobacillus* spp. częściowo zostały zastąpione przez inne bakterie, dodatkowo podzielono na dwie podgrupy w zależności od stopnia nasilenia zmian (LBGIIa z przewagą pałeczek kwasu mlekowego i LBGIIb z przewagą innych typów bakterii). Morfotyp klasy III (LBGIII) to stan, w którym *Lactobacillus* spp. zostały całkowicie zastąpione przez inne bakterie [1].

Epidemiologia

W opublikowanej w 2013 r. metaanalizie obejmującej 11 badań częstość występowania AV u niebędących w ciąży kobiet prezentujących objawy zapalenia pochwy wynosiła od 5% do 10,5%. Najczęściej identyfikowanymi Gram-dodatnimi patogenami powodującymi AV były *Streptococcus* spp. (0,7–58,7%), *Staphylococcus aureus* (6–37,4%) i koagulazo-ujemne gronkowce (0,2–41,7%). Natomiast *Escherichia coli* izolowana z częstością 23% była najczęstszym Gram-ujemnym patogenem [7]. Z AV często współistnieją inne zapalenia pochwy: VVC, BV oraz TV. Donders i wsp. stwierdzili, że mieszane zapalenia pochwy stanowią 30% wszystkich zapaleń pochwy, a najczęściej obserwuje się współistnienie VVC i AV (ok. 20% wszystkich infekcji mieszanych) [1]. W najnowszym badaniu przeprowadzonym w populacji azjatyckiej u 23,7% nieciężarnych pacjentek z objawami zakażenia pochwy zdiagnozowano AV. Izolowane AV stwierdzono u 46,15% pacjentek, a w pozostałych przypadkach rozpoznano mieszane AV. W 36,9% przypadków zakażeń mieszanych z AV współwystępowało BV. Współistnienie AV i VVC odnotowano w 38,1%, a AV i TV w 25% przypadków [8].

Diagnostyka

Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w 2002 r. przez Dondersa [1] diagnoza AV opiera się przede wszystkim na ocenie w mikroskopie kontrastowo-fazowym preparatu bezpośredniego wykonanego z wymazu pobranego z tylnego sklepienia pochwy (tab. I), a także na analizie specyficznych objawów klinicznych różnicujących je z BV (tab. II). Najbardziej czułą i specyficzną metodą diagnozowania AV jest identyfikacja

drobnoustrojów chorobotwórczych wyhodowanych z wymazu pobranego z pochwy. Jednak długi czas oczekiwania na wynik posiewu (min. 2–3 dni) powoduje, iż badanie mikroskopowe oraz ocena objawów klinicznych, pozwalające na natychmiastową diagnozę i leczenie, są podstawowymi metodami stosowanymi w diagnostyce AV.

W diagnostyce AV ocenie mikroskopowej podlega 5 parametrów: klasa morfotypu *Lactobacillus* spp., liczba leukocytów, odsetek leukocytów z ziarnistościami toksycznymi, obecność innych bakterii w polu widzenia oraz odsetek komórek parabazalnych. Każdy z parametrów może być oceniony na 0, 1 lub 2 punkty. W tym systemie punktacji morfotypy *Lactobacillus* LBG I i LBG IIa są uważane za stan prawidłowy (0 punktów), LBG IIb przyporządkowano 1 punkt, a LBG III 2 punkty. Liczba leukocytów oceniana jest w porównaniu z liczbą otaczających je komórek nabłonka. Zaobserwowanie mniej niż 10 leukocytów jest równoważne z wynikiem 0 punktów. Jeśli uwidoczniło się więcej niż 10 leukocytów w polu widzenia, ale na jedną komórkę nabłonka przypada mniej niż 10 leukocytów, przyznaje się 1 punkt. W przypadku gdy 10 lub więcej leukocytów przypada na jedną komórkę nabłonka, należy przyznać 2 punkty. Oceniana jest również lizosomalna aktywność leukocytów. Terminem leukocyty z ziarnistościami toksycznymi opisuje się leukocyty zawierające duże i okrągłe lizosomy. Jeżeli nie występują lub są pojedyncze, wynik wynosi 0 punktów, jeśli ich liczba stanowi mniej niż 50% całkowitej liczby

leukocytów, należy przyznać 1 punkt, jeśli zaś więcej niż 50% – 2 punkty. Jeżeli nieobecne są inne bakterie niż *Lactobacillus* spp. lub obserwuje się obraz cytolizy komórek nabłonka, wynik wynosi 0 punktów, 1 punkt przyznaje się, gdy obecne są pałeczki niebędące *Lactobacillus* spp., a 2 punkty, jeśli widoczne są pojedyncze ziarniaki lub ich łańcuch. Następnie oceniany jest odsetek parabazalnych komórek nabłonka. Brak tych komórek lub mniej niż 1% ocenia się na 0 punktów, obecność 1–10% komórek przypodstawnych nabłonka ocenia się na 1 punkt, a więcej niż 10% – na 2 punkty. Komórki parabazalne spotyka się tylko w umiarkowanych i ciężkich postaciach AV, szczególnie w przypadku złuszczonego zapalenia pochwy.

Suma wszystkich uzyskanych punktów określa stopień nasilenia choroby (< 3 punktów oznacza brak cech AV, 3–4 punkty – łagodny stopień AV, 5–6 punktów – średnio ciężki stopień AV, a > 6 punktów – ciężki stopień AV). Najpoważniejszą formę AV określa się mianem złuszczonego zapalenia pochwy (w praktyce 8–10 punktów) [1].

Warto zwrócić uwagę, jak duże znaczenie w diagnostyce mikroskopowej AV ma odpowiedź układu immunologicznego gospodarza.

Objawy kliniczne

Kobiety z AV zgłaszają głównie ropne, żółtawe upławy (objaw występujący w ponad 70% przypadków z mi-

Tabela I. Kryteria mikrobiologiczne w diagnostyce *aerobic vaginitis* według Dondersa i wsp. [1]

Morfotypy LBG	Liczba neutrofilów	Odsetek leukocytów z ziarnistościami toksycznymi	Morfotypy innych bakterii	Odsetek komórek parabazalnych	Liczba punktów*
I i IIa	≤ 10	brak lub pojedyncze	brak lub cytoliza	brak lub < 1%	0
IIb	> 10 i ≤ 10/kom. nabłonka	≤ 50%	pałeczki	≤ 10%	1
III	> 10/kom. nabłonka	> 50%	pojedyncze ziarniaki lub ich łańcuch	> 10%	2

*Całkowitą liczbę punktów oblicza się, sumując liczby odpowiadające poszczególnym cechom w rozmazie wydzieliny pochwowej ocenianym w mikroskopie kontrastowo-fazowym. Uzyskany wskaźnik liczbowy pozwala na ustalenie rozpoznania: < 3 punktów oznacza brak cech AV, 3–4 punkty – łagodny stopień AV, 5–6 punktów – średnio ciężki stopień AV, a > 6 punktów – ciężki stopień AV.

Tabela II. Diagnostyka porównawcza *aerobic vaginitis* (AV) i *bacterial vaginosis* (BV)

Badana cecha	<i>Aerobic vaginitis</i>	<i>Bacterial vaginosis</i>
upławy	żółtawe o gnilym zapachu	szarobiałe o rybiym zapachu
test 10% KOH	ujemny	dodatni
stan kliniczny błony śluzowej pochwy	zaczerwienienie, obrzęk, czasami nadżerki	bez zmian
dolegliwości subiektywne	ból, pieczenie, rzadziej świąd i dyspareunia	nieobecne
stężenie IL-1β	rośnie	rośnie
stężenie IL-6	rośnie	bez zmian
stężenie LIF	rośnie	spada
pH	> 6	≥ 4,5
clue cells	nieobecne	obecne

kroskopowo rozpoznany AV) o charakterystycznym gnilnym zapachu, związanym z nagromadzeniem się produktów metabolizmu bakterii tlenowych w pochwie. Ten charakterystyczny zapach występuje w ok. 20% przypadków. W odróżnieniu od kobiet z AV kobiety z BV zgłaszają szarobiałe homogenne upławy o rybnym zapachu, który jest konsekwencją wytwarzania przez te bakterie enzymów (dekarboksylazy, aminopeptydazy) rozkładających białka do amin biogennych. Rybi zapach, który po wykonaniu testu z 10% KOH ulega nasileniu (wynik dodatni próby), jest stwierdzany w 80% przypadków BV. Test z KOH jest natomiast ujemny u 91% kobiet z AV. Wynik testu pozwala różnicować BV z AV [1]. Stężenie mleczanów będące markerem obecności *Lactobacillus* spp. jest znacznie zmniejszone zarówno w przypadku AV, jak i BV ($p < 0,0001$) [1]. W 60% ciężkich tlenowych zapaleń pochwy pH jest wyższe niż 6. W BV pH powyżej 6 występuje w 35% przypadków, a u zdrowych kobiet w 10% przypadków [1].

W przeciwieństwie do BV w AV często obserwuje się stan zapalny śluzówki pochwy, co przejawia się zaczerwienieniem, obrzękiem, a także bolesnością pochwy czy dyspareunią (u ok. 12% pacjentek z AV) [1]. Obserwowane są również nadżerki błony śluzowej pochwy. Brak stanu zapalnego u kobiet z BV jest związany z hamowaniem migracji leukocytów wielojądrowych przez wytwarzane przez beztlenowe bakterie lotne kwasy tłuszczowe, głównie bursztyniany. Kolejnym zatem parametrem różnicującym BV i AV jest stężenie bursztynianów, które jest zwiększone w BV, a w AV pozostaje małe ($p < 0,0001$) [9].

Kluczowe znaczenie procesów immunologicznych w patogenie AV potwierdzają badania stężenia cytokin prozapalnych w wydzielinie z pochwy. Stężenie interleukiny (IL) 1 β wzrasta zarówno w przypadku BV, jak i AV, ale wzrost jest dużo wyższy w AV ($p = 0,048$) [1]. Z kolei stężenie IL-6 jest znacznie zwiększone u kobiet z ciężkim zapaleniem pochwy o etiologii tlenowej ($p = 0,007$), a nie zmienia się u kobiet z BV [1, 10]. Stężenie cytokiny LIF (czynnik hamujący białaczkę – *leukemia inhibitory factor*) jest zmniejszone w bakteryjnym zapaleniu pochwy, a w tlenowym zapaleniu pochwy wzrasta, ale zmiany te nie są istotne statystycznie [1].

W wypadku występowania infekcji mieszanych objawy kliniczne są mniej jednoznaczne, a różnicowanie trudniejsze. Liczne leukocyty w wymazie z pochwy, zaczerwienienie, bolesność pochwy czy dyspareunia mogą być objawami AV, lub TV, lub obu tych infekcji występujących jednocześnie. W sytuacji gdy pacjentka z rozpoznany AV cierpi z powodu świądu, konieczne jest określenie, czy nie występuje u niej także zakażenie VVC lub BV.

Leczenie

Optymalny sposób leczenia AV nie jest do dziś ustalony. Większość autorów proponuje stosowanie

miejscowe antybiotyków lub chemioterapeutyków. Preparat wykorzystywany w leczeniu AV powinien być aktywny w stosunku do większości bakterii tlenowych i jednocześnie w jak najmniejszym stopniu wpływać na florę bakteryjną pochwy. Takimi właściwościami charakteryzuje się kanamycyna (aminoglikozyd) – antybiotyk uważany za najlepszy wybór w terapii AV [11, 12]. Ponadto kanamycyna podana dopochwowo utrzymuje duże stężenie *in situ* i wykazuje bardzo słabe działanie ogólnoustrojowe, więc poważne działania niepożądane w trakcie jej stosowania są rzadkością. Inne substancje stosowane w leczeniu AV to: meklocyklina (tetracyklina), moksyflokscyna (chinolon), klindamycyna (linkozamid) oraz preparat zawierający nystatynę i nifuratel.

W badaniu z randomizacją porównano skuteczność leczenia kanamycyną (100 mg) i meklocykliną (51 mg). Oceniany po 30 dniach od zakończenia terapii odsetek wyleczeń w grupie pacjentek leczonych kanamycyną wynosił 93,3%, a w grupie leczonych meklocykliną 91,7%. Dodatkowo objawy stanu zapalnego śluzówki, np. zaczerwienienie, były mniej powszechne wśród kobiet leczonych kanamycyną w porównaniu z leczonymi meklocykliną (78,8% vs 95,2%). Także przywrócenie prawidłowego składu flory pochwy (prawidłowy morfotyp *Lactobacillus* spp.) było częstsze w grupie leczonych kanamycyną (22,2% vs 8,3%) [9].

Również we wcześniejszych badaniach przeprowadzonych w mniejszej grupie pacjentek wykazano zasadność leczenia AV kanamycyną podaną dopochwowo. Odnotowano podobną skuteczność kanamycyny i meklocykliny w leczeniu umiarkowanych postaci AV, ale większą skuteczność kanamycyny w leczeniu ciężkich postaci. Ponadto tylko w grupie pacjentek leczonych kanamycyną stwierdzono przywrócenie prawidłowej flory pochwy oraz normalizację pH pochwy. Przywrócenie prawidłowej flory bakteryjnej pochwy blokuje wzrost mikroorganizmów chorobotwórczych oraz pomaga utrzymać niskie pH pochwy. Mniejsza skuteczność leczenia meklocykliną prawdopodobnie spowodowana jest tym, że tetracykliny są aktywne zarówno wobec Gram-dodatnich bakterii tlenowych, jak i bakterii *Lactobacillus*, przez co powodują opóźnienie powrotu flory pochwy do prawidłowego stanu [10]. Ponadto kanamycyna wykazuje wysoką aktywność przeciwko *Gardnerella vaginalis*, dlatego sugeruje się jej stosowanie w leczeniu mieszanych zapaleń pochwy spowodowanych przez AV i BV [9].

Furneri i wsp. wykazali, że chinolony w porównaniu z ampicyliną w mniejszym stopniu wpływają na stan fizjologicznej flory bakteryjnej pochwy, dzięki czemu działają korzystniej w leczeniu AV [13]. Doustna terapia moksyflokscyną w dawce 400 mg trwająca 6 dni jest skuteczna w leczeniu AV w 89,7% przypadków.

Także dopochwowe stosowanie klindamycyny przynosiło poprawę kliniczną u ponad 95% pacjentek, ale nawrót objawów wystąpił u aż 30% [14].

Dopochwowy preparat składający się z nystatyny oraz nifuratelu okazał się skuteczny w leczeniu mieszanego zapalenia pochwy (AV + CVV), lecz niemal u połowy badanych dochodziło do nawrotu zakażenia w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia [15].

Inną zyskującą w ostatnich latach popularność metodą leczenia AV jest stosowanie probiotyków [16, 17]. Jest to obiecująca metoda, w której pacjentkom podaje się kombinację *Lactobacillus* spp. z estriolem (w niskiej dawce). Od niedawna wiadomo, że stosowanie bakterii kwasu mlekowego jest korzystne w leczeniu BV, podczas gdy nie zaobserwowano korzyści z ich podawania u pacjentek z grzybiczym zapaleniem pochwy. Dlatego też potrzebne są dalsze badania, aby lepiej poznać skuteczność takiego leczenia.

Piśmiennictwo

- Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 355-373.
- Romanik M, Wojciechowska-Wieja A, Martirosian G. Zapalenie pochwy powodowane przez bakterie tlenowe – problemy diagnostyki i leczenia. *Ginekol Pol* 2007; 78: 488-491.
- Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G i wsp. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 1315-1324.
- Donders GG, Bellen G, Rozeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 1163-1170.
- Rezeberga D, Lazdane G, Kroica J i wsp. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 360-365.
- Zhou X, Brown CJ, Abdo Z i wsp. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J* 2007; 1: 121-133.
- Tansarli GS, Kostaras EK, Athanasiou S, Falagas ME. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 977-984.
- Fan A, Yue Y, Geng N i wsp. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 329-335.
- Cauci S, Guaschino S, De Aloysio D i wsp. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 53-58.
- Romero R, Yoon BH, Mazor M i wsp. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, IL-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 839-851.
- Tempera G, Abbadessa G, Bonfiglio G i wsp. Topical kanamycin: an effective therapeutic option in aerobic vaginitis. *J Chemother* 2006; 18: 409-414.
- Tempera G, Bonfiglio G, Cammarata E i wsp. Microbiological/clinical characteristics and validation of topical therapy with kanamycin in aerobic vaginitis: a pilot study. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 85-88.
- Furneri PM, Mangiafico A, Giummarra V i wsp. In vitro susceptibilities to various antibiotics of *Lactobacillus* spp. isolated from vagina. *Abstr 108th General Meet American Society for Microbiology, Washington, ASM* 2008, pp. 1-5, abstr. A-022.
- Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1215-1220.
- Cepický P, Malina J, Libalová Z, Kuzelová M. "Mixed" and "miscellaneous" vulvovaginitis: diagnostics and therapy of vaginal administration of nystatin and nifuratel. *Ceska Gynekol* 2005; 70: 232-237.
- Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L i wsp. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 67-74.
- Abad CL, Safdar N. The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. *J Chemother* 2009; 21: 243-252.

Beztlenowe zapalenia pochwy

lek. Małgorzata Radowicka, dr n. med. Katarzyna Bobrowska

Wstęp

Beztlenowe zapalenia pochwy to grupa niespecyficznych zapaleń o złożonej, wielobakteryjnej etiologii. Zwykle określa się je nazwą waginoza bakteryjna (*bacterial vaginosis* – BV) lub wielobakteryjne zapalenie pochwy. Waginoza bakteryjna nie jest następstwem zewnętrznego zakażenia chorobotwórczymi szczepami bakterii, jej istotą jest zaburzenie składu naturalnej flory bakteryjnej pochwy, ze znacznym zmniejszeniem populacji pałeczek kwasu mlekowego, podwyższeniem pH pochwy > 4,5 oraz namnożeniem różnych, głównie beztlenowych, gatunków bakterii. Patologii tej nie towarzyszy typowy odczyn zapalny, stąd nazwa *vaginosis*, a nie *vaginitis*.

W fizjologicznej florze bakteryjnej pochwy kobiet w wieku rozrodczym dominują pałeczki *Lactobacillus* spp., które mają kluczowe znaczenie w utrzymaniu prawidłowego pH pochwy i składu wydzieliny pochwowej. Większość gatunków *Lactobacillus* ma zdolność do produkcji szeregu substancji bakteriobójczych, w tym bakteriocyn i aktywnych form tlenu, głównie H₂O₂. Dla licznych szczepów bakteryjnych, które nie produkują lub produkują niewielkie ilości enzymów degradujących H₂O₂, zwłaszcza z grupy katalaz, nadtlenek wodoru jest toksyczny i w sposób naturalny ogranicza wzrost tych szczepów w pochwie. Już w latach 80. udowodniono, że zmniejszenie stężenia H₂O₂ związane ze zmniejszeniem liczby pałeczek *Lactobacillus* prowadzi do nadmiernego wzrostu katalazo-ujemnych bakterii beztlenowych biorących udział w patogenezie BV [1].

Zaburzenie ontocenozy w BV prowadzi do nadmiernego, od 100- do 1000-krotnego, wzrostu populacji drobnoustrojów beztlenowych, takich jak: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Atopobium vaginae* oraz *Mycoplasma* i *Ureoplasma urealyticum*, równocześnie liczba pałeczek *Lactobacillus* jest zwykle istotnie zmniejszona i ograniczona głównie do beztlenowych gatunków, które nie wytwarzają aktywnych form tlenu i mają ograniczoną zdolność adhezji do nabłonka pochwy [2–4]. Szczepy z rodzaju *Gardnerella*, *Mobiluncus* i *Prevotella* posiadają enzymy rozkładające białka z wytworzeniem szeregu amin biogennych o nieprzyjemnym zapachu, w tym putrescyny, kadeveryny i trimetylaminy [5]. Nowsze badania mikroflory pochwowej z zastosowaniem technik molekularnych podkreślają ogromny wzrost różnorodności szczepów bakteryjnych u kobiet z BV, znacznie większy niż wy-

nikało to z badań opartych na posiewach mikrobiologicznych [3, 4]. W jednym z takich badań wykazano, że biocenoza pochwy kobiet zdrowych składała się z 1–6 gatunków bakterii (w tym 83–100% stanowiły pałeczki *Lactobacillus* spp.), podczas gdy u kobiet z BV w skład flory bakteryjnej pochwy wchodziło 9–17 szczepów, średnio 12,6 [6]. Ta różnorodność rodzajów bakterii może odpowiadać za różny obraz kliniczny BV oraz różną odpowiedź na schematy terapeutyczne obserwowaną u kobiet dotkniętych tą patologią [4].

Zauważono, że kolonie bakterii biorących udział w patogenezie BV mają zdolność do tworzenia zwartej biofilmu, ściśle przylegającego do komórek nabłonka pochwy [7, 8]. Jego struktura utrudnia usunięcie go ze ścian pochwy oraz chroni tworzące go mikroorganizmy przed działaniem antybiotyków i naturalnych mechanizmów obronnych środowiska pochwy, co wpływa na wysoki odsetek niepowodzeń terapeutycznych i nawrotów. Za czynnik stabilizujący strukturę biofilmu uważa się pozakomórkowe DNA, a jego głównym składnikiem, stanowiącym 90% wszystkich patogenów, są kolonie *Gardnerella vaginalis*, wśród pozostałych mikroorganizmów przeważa *Atopobium vaginae* [9, 10].

Epidemiologia

Waginoza bakteryjna jest najczęstszą przyczyną nieprawidłowej wydzieliny pochwowej u kobiet w wieku rozrodczym [11, 12]. Jej częstość waha się w szerokich granicach – od 10% do 64%, w zależności od badanej populacji i przyjmowanych kryteriów diagnostycznych. Wyraźne są zwłaszcza różnice rasowe i etniczne – BV istotnie częściej występuje u kobiet rasy czarnej niż u kobiet rasy białej i żółtej [13]. W dużym amerykańskim badaniu, które objęło 3700 kobiet, częstość BV w populacji ogólnej wyniosła 29%, podczas gdy wśród samych Afroamerykanek aż 50% [12].

Czynniki ryzyka rozwoju waginozy bakteryjnej

Mimo licznych badań wciąż niejasna pozostaje etiologia waginozy bakteryjnej. Wśród czynników ryzyka BV wymienia się: niski status socjoekonomiczny, palenie papierosów (benzopiren znajdujący się w wydzielinie pochwowej kobiet palących redukuje liczbę pałeczek kwasu mlekowego), irygacje pochwy, rozpoczęcie współżycia we wczesnym wieku, posiadanie nowego lub

wielu partnerów seksualnych, stosowanie wewnątrzmacicznych wkładek antykoncepcyjnych oraz antybiotykoterapię [14–16]. Z kolei stosowanie prezerwatyw i hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych wiąże się z rzadszym występowaniem BV. Mimo że rozwój *bacterial vaginosis* jest bezsprzecznie związany z aktywnością seksualną, BV nie jest typową chorobą przenoszoną drogą płciową. Większość mikroorganizmów biorących udział w patogenezie BV może być również stwierdzana w wydzielinie pochwy zdrowych kobiet, poza tym leczenie partnera seksualnego kobiety z BV nie wpływa na częstość nawrotów tej patologii [16].

Objawy waginozy bakteryjnej

Szacuje się, że aż 50% przypadków BV przebiega bezobjawowo. Objawowa postać BV może występować w postaci ostrej lub przewlekłej, może samoistnie ustępować i nawracać. Klinicznie waginoza bakteryjna charakteryzuje się obecnością obfitej szaro-białawej wydzieliny pochwy o nieprzyjemnym „rybim” zapachu, który może ulegać intensyfikacji po stosunku seksualnym i w czasie miesiączki, gdyż w zasadowym pH zwiększa się lotność amin biogennych. Zwykle upłatom nie towarzyszy świąd, dyskomfort ani pieczenie okolic sromu i pochwy.

Następstwa nieleczonej BV mogą być bardzo groźne zarówno w praktyce ginekologicznej, jak i położniczej. Wiele obserwacji wskazuje na etiologiczny związek BV z powikłaniami położniczymi, takimi jak: poronienia samoistne, zagrażający poród przedwczesny, zakażenia błon płodowych, przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz potłogowe zapalenie endometrium [17–19]. Zaobserwowano, że toksyny produkowane przez *Gardnerella vaginalis* oraz *Prevotella* mają zdolność przechodzenia przez łożysko i mogą powodować uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego płodu [20, 21]. Zwiększone pH pochwy towarzyszące BV sprzyja namnażaniu ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) oraz wirusa opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV). Uważa się, że pacjentki z BV mają również zwiększoną podatność na inne zakażenia przenoszone drogą płciową [22–24]. Ponadto u kobiet z BV stwierdzono wzrost ryzyka zapalenia błony śluzowej macicy po poronieniach zabiegowych i powikłań zapalnych po operacjach ginekologicznych [25, 26].

Rozpoznanie waginozy bakteryjnej

Rozpoznanie BV w praktyce klinicznej najczęściej ustala się na podstawie kryteriów zaproponowanych w 1983 r. przez Amsela [27], według których należy stwierdzić co najmniej 3 spośród 4 następujących objawów: obecność białoszarej wydzieliny pochwy, pH

pochwy > 4,5, charakterystyczny „rybi” zapach wydzieliny pochwy po dodaniu 10% KOH oraz obecność komórek jeżowych w rozmazie wydzieliny pochwy (złuszczonych komórek nabłonka pochwy opłaszczonych bakteriami beztlenowymi – *clue cells*). Za najbardziej czułe i specyficzne kryterium uważa się obecność komórek jeżowych [28]. Ogólnie metoda oparta na kryteriach Amsela jest tania i łatwa do wykonania, jednak ze względu na subiektywny charakter oceny charakteryzuje się niską powtarzalnością wyników i nie jest zalecana do stosowania w badaniach klinicznych. Na rynku dostępnych jest wiele komercyjnych testów wykorzystujących kliniczne kryteria Amsela, opierających się głównie na ocenie pH i obecności amin biogennych (pH Glove, FEM EXAM, QuickVue Advance, Electronic Nose), żaden z testów nie znalazł jednak szerszego zastosowania [29, 30].

Dużo bardziej obiektywne są metody polegające na mikroskopowej ocenie preparatów wydzieliny pochwy. Najczęściej stosowana jest amerykańska metoda posługująca się skalą Nugenta [31]. Rozpoznanie ustala się na podstawie punktacji z oceny ilościowego stosunku 4 morfotypów bakterii w preparatach bezpośrednich z wymazów z pochwy barwionych metodą Grama. Pod uwagę bierze się obecność: Gram-dodatnich pałeczek *Lactobacillus*, Gram-ujemnych pałeczek *Prevotella* i *Gardnerella vaginalis* oraz zakrzywionych pałeczek *Mobiluncus*. Liczba punktów 0–3 oznacza prawidłową florę pochwy, 4–6 punktów wskazuje na florę pośrednią, 7–10 punktów pozwala na rozpoznanie BV (tab. I).

Alternatywna brytyjska metoda mikroskopowej oceny preparatów wydzieliny pochwy wykorzystuje skalę Haya i Isona [32]. W metodzie tej bierze się pod uwagę stosunek ilościowy morfotypów *Lactobacillus* i *Gardnerella*, a rozmazy klasyfikuje się analogicznie jak w wypadku metody Nugenta do 3 grup: flora prawidłowa, pośrednia i BV (tab. II). W 2002 r. w celu lepszego przystosowania klasyfikacji do obrazów spotykanych w praktyce klinicznej zaproponowano rozszerzenie tej skali o 2 dodatkowe grupy: grupa 0 – brak szczepów *Lactobacillus* i *Gardnerella*, oraz grupa 4 – obecne je-

Tabela I. Klasyfikacja Nugenta

Punktacja	Morfotypy <i>Lactobacillus</i>	Morfotypy <i>Gardnerella/Prevotella</i>	Morfotypy <i>Mobiluncus</i>
0	> 30	0	0
1	5–30	< 1	1–5
2	1–4	1–4	> 5
3	< 1	5–30	
4	0	> 30	
Rozpoznanie: 0–3 prawidłowa flora pochwy 4–6 flora pośrednia 7–10 <i>bacterial vaginosis</i>			

Tabela II. Klasyfikacja Haya i Isona

Grupa	Morfotypy <i>Lactobacillus</i>	Morfotypy <i>Gardnerella</i>
flora prawidłowa	liczne	nieliczne
flora pośrednia	podobnie liczne	podobnie liczne
<i>bacterial vaginosis</i>	nieliczne	liczne

dynie liczne pałeczki Gram-dodatnie [33]. Zaletą metody Haya i Isona jest to, że można ją wykorzystywać w ocenie preparatów barwionych różnymi metodami oraz preparatów niewybarwionych. Wszystkie metody mikroskopowe charakteryzują się większą powtarzalnością wyników i są szeroko wykorzystywane w badaniach klinicznych. Preparaty mogą zostać ponownie ocenione przez tego samego albo innego specjalistę. Obecnie rozwijają się metody diagnostyczne oparte na technikach biologii molekularnej analizujących DNA i sekwencje genów rRNA w próbkach wydzieliny pochwowej lub w moczu kobiet [3, 6, 34]. Metody te, dostarczające nowych informacji na temat biocenozy pochwy, charakteryzują się najwyższą czułością i swoistością i do nich zapewne należy przyszłość diagnostyki BV w praktyce klinicznej.

Omawiając kryteria diagnostyczne zapaleń pochwy, należy podkreślić bezzasadność wykonywania posiewów z pochwy, zarówno do celów diagnostycznych, jak i monitorowania leczenia. W fizjologicznej mikroflorze pochwy, obok szczepów *Lactobacillus*, może bytować szereg oportunistycznych tlenowych i beztlenowych szczepów bakteryjnych, stąd samo wyhodowanie w posiewie szczepów innych niż *Lactobacillus* spp. nie musi świadczyć o istnieniu patologii. Nieprawidłowe jest zachwianie proporcji między składnikami biocenozy pochwy, dlatego szersze zastosowanie znajdują metody mikroskopowej analizy składu bakteryjnego wydzieliny pochwowej.

Leczenie waginozy bakteryjnej

Leczenie BV jest zalecane we wszystkich objawowych przypadkach oraz u kobiet zakwalifikowanych do planowych operacji ginekologicznych i poronień zabiegowych. Większość schematów terapeutycznych opiera się na metronidazolu lub klindamycynie, jednak ze względu na wysokie odsetki niepowodzeń leczenia i nawrotów skuteczność terapii BV wciąż pozostaje niezadowalająca. Podstawowymi schematami terapeutycznymi są:

- metronidazol 400–500 mg doustnie 2 razy dziennie przez 5–7 dni,
- metronidazol 2 g doustnie raz dziennie,
- metronidazol dopochwowo raz dziennie przez 5 dni,
- metronidazol – 1000 mg dopochwowo raz dziennie przez 2 dni,
- klindamycyna dopochwowo 2-procentowy krem raz dziennie przez 7 dni.

Leczeniem alternatywnym są:

- tynidazol 2 g doustnie raz dziennie,
- klindamycyna 300 mg doustnie 2 razy dziennie przez 7 dni.

Skuteczność leczenia wyżej wymienionymi schematami, oceniana po 4 tygodniach, sięga 60–90% [1]. Ryzyko nawrotu po 3 miesiącach od zakończenia terapii wynosi 15–30%, a po 6–12 miesiącach wzrasta do 50–70% leczonych pacjentek [35]. Mimo że klindamycyna działa silniej niż metronidazol w stosunku do bakterii, które wywołują BV, metronidazol jest uważany za lek pierwszego rzutu, gdyż w mniejszym stopniu niszczy pałeczki kwasu mlekowego. Metronidazol podawany w postaci globulek dopochwowych jest lepiej tolerowany w porównaniu z leczeniem doustnym; ze względu na mniejszą ilość działań niepożądanych, takich jak: metaliczny smak w ustach, parestezja, nudności, wymioty oraz leukopenia [36]. Pacjentki należy poinformować, że podczas leczenia metronidazolem oraz przez co najmniej 48 godzin po zakończeniu terapii nie powinny spożywać alkoholu ze względu na możliwość wystąpienia reakcji disulfiramowej. Składa się na nią zespół niepożądanych objawów w postaci uporczywych wymiotów, napadowego uczucia gorąca oraz tachykardii [35]. W przypadku reakcji alergicznej na metronidazol zaleca się stosowanie klindamycyny w postaci 2-procentowego kremu dopochwowego. Należy pamiętać, że klindamycyna wchodzi w reakcje z lateksem, dlatego krem z klindamycyną może zmniejszać skuteczność prezerwatyw lateksowych poprzez zwiększanie prawdopodobieństwa ich pęknięcia. Zwiększa również przepuszczalność prezerwatyw, co podnosi ryzyko transmisji chorób przenoszonych drogą płciową. W związku z powyższym odradza się stosowanie prezerwatyw w czasie leczenia [37]. Wśród działań ubocznych klindamycyny wymienia się wysypki skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Opisano również przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit po stosowaniu klindamycyny w postaci kremu dopochwowego [38].

Tynidazol ze względu na podobną budowę chemiczną do metronidazolu wykazuje zbliżoną siłę działania bakteriobójczego oraz wywołuje podobne działania uboczne, jest jednak lepiej tolerowany niż metronidazol. Farmakokinetyka oraz dłuższy okres półtrwania pozwala zastosować mniejsze dawki w porównaniu z metronidazolem. Terapia tynidazolem jest skuteczna u pacjentek z nawracającymi lub opornymi na metronidazol postaciami BV oraz u kobiet, które nie mogą stosować metronidazolu lub klindamycyny [39].

Dotychczasowe badania nie wykazały zmniejszenia nawrotów BV u kobiet, których partnerzy byli leczeni metronidazolem, klindamycyną lub tynidazolem, w związku z tym nie zaleca się leczenia partnerów kobiet z BV [40].

Wysoki odsetek nawrotów po leczeniu bakteriobójczym stworzył możliwość alternatywnego leczenia

probiotykami zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodatkowej. Wyniki badań nad skutecznością takiej terapii nie są jednoznaczne [41–44]. Schemat leczenia opiera się na stosowaniu różnych gatunków pałeczek kwasu mlekowego (*Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*) drogą doustną lub dopochwową. Suplementacja *Lactobacillus* poprawia skład flory bakteryjnej pochwy niezależnie od drogi podania, ponadto może być stosowana przez długi czas bez ryzyka wystąpienia poważnych działań ubocznych [44]. Istnieją badania wskazujące na pozytywny wpływ długotrwałego stosowania probiotyków na zmniejszenie ryzyka nawrotów BV po leczeniu [42, 43, 45, 46].

Jednym z najnowszych leków, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu BV, jest pochodna rifamycyny – rifaksymina, antybiotyk o szerokim spektrum działania bakteriobójczego w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno tlenowych, jak i beztlenowych. Ze względu na silne działanie bójcze w stosunku do patogenów wywołujących wielobakteryjne zapalenia pochwy w badaniach klinicznych wykazano skuteczność leczenia miejscowego rifaksyminą w postaci tabletek dopochwowych w dawce 25 mg raz dziennie przez 5 dni [47]. Należy jednak podkreślić, że w Polsce obecnie dostępna jest jedynie doustna postać leku, w niewielkim stopniu wchłaniająca się z przewodu pokarmowego, zarejestrowana do leczenia biegunek i encefalopatii wątrobowej.

Podsumowanie

Zapalenia pochwy o etiologii beztlenowej to grupa schorzeń o wieloczynnikowej, niejasnej etiologii, których istotą jest zaburzenie równowagi naturalnej biocenozy pochwy polegające na nadmiernym wzroście różnorodnych kolonii beztlenowych bakterii z towarzyszącym zanikiem lub istotną redukcją liczby fizjologicznych pałeczek *Lactobacillus* spp. Jest najczęstszą przyczyną nieprawidłowej wydzieliny pochwowej u kobiet w wieku rozrodczym. W ok. 50% przypadków schorzenie przebiega bezobjawowo. Przypadki objawowe charakteryzują się obecnością białawej, homogennej wydzieliny o nieprzyjemnym zapachu, zwykle bez towarzyszących objawów podrażnienia błon śluzowych. Nieleczone przypadki mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem powikłań położniczych i ginekologicznych. Leczenie zalecane jest u wszystkich pacjentek mających objawy oraz kobiet ciężarnych z obciążonym wywiadem położniczym i u kobiet przed operacjami ginekologicznymi i zabiegowymi poronieniami. Schematy leczenia opierają się głównie na metronidazolu lub klindamycynie i mogą być uzupełniane terapią probiotykami, jednak mimo udoskonalania schematów terapeutycznych wciąż obserwuje się wysokie odsetki niepowodzeń i nawrotów po leczeniu.

Piśmiennictwo

- Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL i wsp. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251-256.
- Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 450-454.
- Ling Z, Kong J, Liu F i wsp. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 2010; 11: 488.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA i wsp. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118: 533-549.
- Chen KC, Amsel R, Eschenbach DA, Holmes KK. Biochemical diagnosis of vaginitis, determination of diamines in vaginal fluid. *J Infect Dis* 1982; 145: 337-345.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899-1911.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V i wsp. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1013-1-23.
- Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V i wsp. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 256-263.
- Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* 2010; 156: 392-399.
- Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 86-89.
- Morris M, Nicoll A, Simms I i wsp. Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG* 2001; 108: 439-450.
- Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 114-120.
- Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 505-523.
- Yen S, Shafer MA, Moncada J i wsp. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 927-933.
- Cherpes TL, Hillier SL, Meyn LA i wsp. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 78-83.
- Verstraelen H, Verhelst R, Vanechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 81.
- Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V; CDC BV Working Group. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in non-pregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S152-S172.
- Eckert LO, Moore DE, Patton DL i wsp. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 11-17.
- Donati L, Di Vico A, Nucci M i wsp. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 589-600.
- Eschenbach DA. Amniotic fluid infection and cerebral palsy. Focus on the fetus. *JAMA* 1997; 278: 247-248.
- Ling ZD, Chang Q, Lipton JW i wsp. Combined toxicity of prenatal bacterial endotoxin exposure and postnatal 6-hydroxydopamine in the adult rat midbrain. *Neuroscience* 2004; 124: 619-628.
- Martin HL, Richardson BA, Nyange PM i wsp. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999; 180: 1863-1868.
- Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA i wsp. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 319-325.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA i wsp. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 663-668.

25. Lin L, Song J, Kimber N i wsp. The role of bacterial vaginosis in infection after major gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 169-174.
26. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for postcesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 52-58.
27. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA i wsp. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
28. Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Forsum U i wsp. Clue cells in predicting infections after abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 450-452.
29. Charonis G, Larsson PG. Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 837-843.
30. Hay P, Tummon A, Ogunfile M i wsp. Evaluation of a novel diagnostic test for bacterial vaginosis: 'the electronic nose'. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 114-118.
31. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
32. Hay PE, Taylor-Robinson D, Lamont RF. Diagnosis of bacterial vaginosis in a gynaecology clinic. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 63-66.
33. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 413-415.
34. Menard JP, Mazouni C, Fenollar F i wsp. Diagnostic accuracy of quantitative real-time PCR assay versus clinical and Gram stain identification of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1547-1552.
35. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1195-1206.
36. Brandt M, Abels C, May T, Lohmann K, Schmidts-Winkler I, Hoyme UB. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 14: 158-162.
37. Larsson PG. Treatment of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 1992; 4: 239-247.
38. Trexler MF, Fraser TG, Jones MP. Fulminant pseudomembranous colitis caused by clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2112-2113.
39. Dickey LJ, Nailor MD, Sobel JD. Guidelines for the treatment of bacterial vaginosis: focus on tinidazole. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 485-489.
40. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Dis* 2012; 39: 822-830.
41. Bradshaw CS, Pirotta M, De Guingand D i wsp. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012; 7: e34540.
42. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus Casei Rhamnosus lcr35* in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008; 115: 1369-1374.
43. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhail I i wsp. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus gr-1* and *Lactobacillus reuteri rc-14*: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect* 2006; 8: 1450-1454.
44. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L i wsp. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 67-74.
45. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbancovic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168: 75-79.
46. 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.
47. Donders GG, Guaschino S, Peters K i wsp. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of rifaximin for the treatment of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 120: 131-136.

Zakażenia atypowe pochwy

dr n. med. Iwona Szymusik

Wstęp

Do drobnoustrojów atypowych często występujących na błonach śluzowych układu moczowo-płciowego kobiet i mężczyzn należą *Chlamydia trachomatis* oraz mykoplazmy urogenitalne, do których zalicza się *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* oraz *Ureaplasma parvum*. Najistotniejsze z punktu widzenia patologii u człowieka są *C. trachomatis* i *M. genitalium*, które wymienia się wśród czynników etiologicznych zakażeń przenoszonych drogą płciową [1].

Chlamydia trachomatis

Epidemiologia i etiologia

Zakażenia *C. trachomatis* należą do najczęstszych, obok zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego, chorób przenoszonych drogą płciową. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych dochodzi do ok. 3 mln zakażeń rocznie [2]. Według danych europejskich w 2010 r. potwierdzono ponad 340 tys. zakażeń (186 na 100 tys.) w 24 krajach, podczas gdy w Polsce zgłoszono jedynie 539 przypadków (1,4 na 100 tys.). Świadczy to m.in. o rzadkim zleceniu badań w tym kierunku [3].

Chlamydie należą do drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych mających rzadko spotykany dwufazowy cykl rozwojowy. Ciało elementarne (*elementary body* – EB) jest nieaktywną metabolicznie zakaźną cząsteczką mającą własną błonę komórkową. Jego kontakt z komórką potencjalnego żywiciela stanowi podstawę do zakażenia. Natomiast ciało retikulocytarne (*reticulate body* – RB) jest formą wewnątrzkomórkową odpowiedzialną za namnażanie. Kolejną charakterystyczną cechą tych drobnoustrojów jest zdolność do przetrwania w komórkach żywiciela bez namnażania, czego wyrazem jest zakażenie utajone lub przewlekłe [4]. W obrębie gatunku *C. trachomatis* wyróżnia się liczne serotypy zgrupowane w tzw. *biovary* (biotypy). Najbardziej charakterystyczny biotyp urogenitalny obejmuje serotypy D-K, które są przyczyną zakażeń układu moczowo-płciowego. Wykazują one powinowactwo do nabłonka walcowatego i przejściowego. Do zakażenia dochodzi na drodze kontaktów seksualnych oraz poprzez transmisję wertykalną (zakażenia okołoporodowe u noworodków). Pozostałe biotypy obejmują serotypy A, B i C, będące przyczyną jaglicy (endemiczne występowanie w ubogich rejonach świata), oraz serotypy L1, L2 i L3, powodujące układowe zakażenie – ziarniniaka pachwi-

nowego (problem głównie w krajach tropikalnych oraz wśród mężczyzn homoseksualnych) [1, 4].

Czynniki ryzyka i objawy kliniczne

Do grupy, w której występuje ryzyko zakażenia *C. trachomatis*, zalicza się młode kobiety (zwłaszcza do 25. roku życia), nieródki, osoby wcześniej rozpoczynające współżycie i często zmieniające partnerów seksualnych, niestosujące antykoncepcji barierowej. Wśród czynników ryzyka zakażenia *C. trachomatis* wymienia się także rasę czarną i niski status socjoekonomiczny [2, 5]. Częstość przeniesienia zakażenia na partnera w trakcie kontaktów seksualnych jest bardzo wysoka i zależy od nasilenia objawów. Okres wylegania wynosi od 3 dni do ponad 5 miesięcy, aczkolwiek najczęściej dolegliwości pojawiają się po 3–8 tygodniach. U mężczyzn najbardziej charakterystyczna jest triada objawów: ból, dolegliwości dyzuryczne oraz zaburzenia funkcji seksualnych, a ponadto śluzowo-ropny lub wodnisty wyciek z cewki moczowej, zwłaszcza w godzinach porannych (tzw. *morning milker*). Niemniej jednak aż do 50% zakażeń może przebiegać bezobjawowo. Objawy kliniczne u kobiet są bardzo zróżnicowane i zupełnie niecharakterystyczne. Według doniesień literaturowych nawet 70–90% zakażeń może nie dawać żadnych symptomów [4, 6]. Zakażenie *C. trachomatis* początkowo obejmuje szyjkę macicy, cewkę oraz układ moczowy. Pacjentki mogą zgłaszać objawy dyzuryczne, upławy śluzowo-ropne, krwawienia międzymiesiączkowe lub kontaktowe oraz niecharakterystyczny ból w podbrzuszu czy też dyspareunię. W trakcie badania ginekologicznego można czasami zaobserwować we wziernikach, że szyjka macicy jest przekrwiona, obrzęknięta i skłonna do krwawienia przy dotyku. Dodatkowo mogą się pojawić zaczerwienienie i obrzęk ujścia zewnętrznego cewki moczowej [4]. W przebiegu nieleczzonego zakażenia chlamydialnego u ok. 10% pacjentek może dojść do zapalenia narządów miednicy mniejszej (tzw. *pelvic inflammatory disease* – PID), głównie błony śluzowej macicy i przydatków. Niestety często zdarza się, że zakażenie to przebiega w sposób skąpoobjawowy (w przeciwieństwie do zakażenia rzeżączkowego) i u części nieleczonych kobiet dochodzi do powstania zrostów pomiędzy jajnikami, jajowodami, otrzewną oraz pętlami jelit, co prowadzi do niepłodności mechanicznej. Uważa się również, że utajone zapalenie endometrium utrudnia lub wręcz uniemożliwia implantację zarodka. Wśród innych odległych powikłań zakażenia chlamy-

dialnego znajdują się również zespół Fitz-Hugh-Curtis (inaczej ograniczone zapalenie otrzewnej, *perihepatitis*) oraz zespół bólowy miednicy mniejszej [4, 6].

Diagnostyka zakażeń *Chlamydia trachomatis*

Wśród testów diagnostycznych wykorzystywanych w zakażeniach *C. trachomatis* wymienia się techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (*nucleic acid amplification techniques* – NAATs), hodowlę na liniach komórkowych oraz detekcję antygenu lub DNA mikroorganizmów technikami immunoenzymatycznymi (*enzyme immunoassays* – EIA) oraz fluorescencji bezpośredniej. Serodiagnostyka obecnie nie jest zalecana. Oznaczenie przeciwciał rekomenduje się wyłącznie w przypadku rozpoznawania choroby inwazyjnej – ziarniniaka wenerycznego (*lymphogranuloma venereum* – LGV) oraz zapalenia płuc u noworodków (przeciwciała IgM), ewentualnie jeżeli inne metody diagnostyczne nie są dostępne. Należy pamiętać, że czas obecności przeciwciał w surowicy krwi jest nieznan. Serodiagnostyka nie ma żadnej wartości w rozpoznawaniu niepowikłanego zapalenia szyjki macicy i cewki moczowej, ma bardzo ograniczoną wartość w przypadku infekcji wstępującej oraz w diagnostyce niepłodności [6–8].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskimi z 2010 r. jedynym zalecanym testem jest NAATs, ponieważ pozwala na detekcję wszystkich znanych genotypów i wariantów *C. trachomatis* (zalecenie klasy IA). Dostępne na rynku testy NAATs pochodzą od różnych producentów, ale ich najnowsze wersje mają zbliżoną czułość i specyficzność. Rekomenduje się jednak, aby stosowany test wykrywał również wariant szwedzki *C. trachomatis* (szczep mający plazmidową delecję wielkości 377 bp w sekwencji docelowej większości testów NAAT; występuje głównie w Skandynawii) [6]. Wadą testów NAATs jest ich wrażliwość na zmienności genetyczne mikroorganizmu. Ponadto technika ta nie różnicuje drobnoustrojów żywych i martwych. Po zakończeniu leczenia wyniki testów są fałszywie dodatnie do 4–6 tygodni, zatem nie zaleca się wykonywania testu potwierdzającego skuteczność terapii, podobnie jak weryfikowania pierwotnie dodatniego wyniku. Można natomiast rozważyć wizytę kontrolną po 3 miesiącach, jako że zakażenie to zwiększa ryzyko pojawienia się innych chorób przenoszonych drogą płciową w przyszłości (zalecenie klasy II). Należy również pamiętać, że pacjentki zakażone *C. trachomatis* powinny mieć wykonane badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, wirusa HIV, rzeżączki oraz kiły (zalecenie klasy IA). Dodatkowo, zwłaszcza w przypadku utrzymującego się bądź nawracającego zakażenia, można zaoferować wykonanie badania w kierunku *M. genitalium* (zalecenie klasy II) [6].

Metody hodowli na liniach komórkowych są wysoce swoiste, jeżeli materiał został prawidłowo pobrany

i przetransportowany, niemniej jednak nie mają zastosowania w rutynowej diagnostyce.

Opublikowane w 2007 r. zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego rekomendują przeprowadzanie badań w kierunku zakażenia *C. trachomatis* raz w roku u kobiet do 25. roku życia, a w czasie ciąży w I i III trymestrze. Po 25. roku życia analogiczne zalecenia dotyczą pacjentek z grupy ryzyka (podejmujących ryzykowne zachowania seksualne) [5]. Zgodnie z wytycznymi europejskimi zaleca się wykonanie badania w kierunku *C. trachomatis* u każdej ciężarnej, jeżeli jest to możliwe, zwłaszcza w populacjach, w których odsetek zakażeń przekracza 5%. Każda ciężarna z dodatnim wynikiem powinna otrzymać stosowne leczenie (zalecenie klasy IIB) [6].

Niezwykle ważnym zagadnieniem jest właściwy wybór materiału do badania. Według najnowszych europejskich zaleceń materiałem rekomendowanym w diagnostyce zakażeń urogenitalnych *C. trachomatis* jest pierwsza porcja moczu u mężczyzn bez względu na porę dnia (tzw. *first-void urine* – FVU; nie zaleca się badania nasienia), a u kobiet wymaz z pochwy – dopuszcza się również samodzielne pobieranie wymazu (zalecenie klasy IA). Czutość badań wykonywanych na zalecanym materiale sięga 85–95%. Wymazy z kanału szyjki są dobrym materiałem do badań epidemiologicznych, ale nie są rekomendowane w diagnostyce zakażeń (zalecenie klasy II). Warto zwrócić również uwagę na optymalny czas pobierania wymazu u kobiet. Okazuje się, że w 4. tygodniu cyklu miesięczkowego liczba bakterii jest maksymalna, a inhibitorów amplifikacji kwasów nukleinowych minimalna – to właśnie wtedy rekomenduje się pobieranie materiału do badania, jako że zwiększa się jego czułość (zalecenie klasy III) [6].

Diagnostyka wymazów z odbytu ma znaczenie głównie u homoseksualnych mężczyzn – powinna być prowadzona wyłącznie z wykorzystaniem testów NAATs i obejmować serotypy LGV.

Leczenie zakażeń *Chlamydia trachomatis*

Naturalny przebieg infekcji *C. trachomatis* nie został do końca poznany, ale zakłada się, że większość infekcji podlega samoistnej eliminacji. Tylko nieliczne przechodzą w postać przewlekłą. Niemniej jednak leczenie jest rekomendowane z racji poważnych powikłań. Leczenie wdrażane jest empirycznie i zgodnie z metaanalizą [9]. Skuteczność jednorazowej dawki 1 g azytromycyny jest równa skuteczności doksycykliny podawanej w dawce 2 × 100 mg dziennie przez 7 dni (zalecenie klasy IA). Ze względu na tzw. *compliance* najczęściej wybieraną opcją terapeutyczną dla kobiety i jej partnera jest jednorazowa dawka azytromycyny. W niektórych krajach wykorzystuje się również josamycynę w dawce 2 × 1 g przez 7 dni.

W ciąży leczeniem z wyboru również jest jednorazowa dawka azytromycyny 1 g. Alternatywą jest podanie kursu amoksyliny 4 × 500 mg dziennie przez 7 dni. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami erytromycyna nie jest zalecana (zalecenie klasy IA). W starszych publikacjach, w tym w rekomendacjach PTG, sugerowano również możliwość leczenia chinolonami – ofloksacyną (2 × 300 mg przez 7 dni) lub lewofloksacyną (500 mg raz dziennie przez 7 dni) [6].

Niepowodzenie terapii rzadko wiąże się z opornością serotypów na zastosowany antybiotyk. Należy założyć, że najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia będzie reinfekcja od nieleczzonego partnera.

Powikłania i następstwa zakażenia *Chlamydia trachomatis*

Wśród powikłań i następstw zakażenia znajdują się: zakażenie narządów miednicy mniejszej (*pelvic inflammatory disease* – PID), zapalenie błony śluzowej macicy, zapalenie śluzówki jajowodów, ciąża pozamaciczna, niepłodność związana z czynnikiem jajowodowym oraz zapalenie stawów, tzw. SARA (*sexually acquired reactive arthritis*). Najważniejszym powikłaniem pozostaje oczywiście PID, do którego dochodzi w ok. 10% nieleczonych zakażeń. Wczesne wykrywanie i właściwa terapia istotnie redukuje ryzyko wystąpienia odległych następstw tego rodzaju zapalenia. Terapia empiryczna powinna pokrywać spektrum nie tylko *C. trachomatis*, lecz także dwóinkę rzeżączki, *M. genitalium* oraz bakterie beztle nowe [1, 2, 6].

Zakażenia mykoplazmami urogenitalnymi

Mykoplazmy są najmniejszymi spośród znanych bakterii, niewiele większymi od największych wirusów. Ze względu na brak możliwości wyhodowania tych drobnoustrojów na klasycznych podłożach pierwsze doniesienia o ich izolacji pochodzą dopiero z lat 30. ubiegłego stulecia (wyizolowanie mykoplazm z ropnia gruczołu Bartholina). Spośród istniejących gatunków mykoplazm najbardziej znanymi czynnikami etiologicznymi zakażeń u człowieka są *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* i *U. parvum*. Jako drobnoustroje chorobotwórcze rozpoznawane są u ludzi różnych ras i w różnym wieku. Gatunki urogenitalne izoluje się z dróg rodnych i wyprowadzających nasienie znacznie częściej u osób, które rozpoczęły współżycie, szczególnie częstą ich obecność stwierdza się w okresie największej aktywności seksualnej. W większości przypadków ich obecność na błonach śluzowych układu moczowo-płciowego kobiet i mężczyzn jest wyłącznie kolonizacją – przykładowo, szczepy *Ureaplasma* wykrywane są u 20–50% aktywnych seksualnie kobiet, a *M. hominis* u kilku procent [1, 10].

Mykoplazmy urogenitalne mogą być czynnikiem etiologicznym nierzeżączkowego zapalenia cewki (*non-gonococcal urethritis* – NGU), zapalenia szyjki macicy i narządów miednicy mniejszej (PID), jak również sprzyjać rozwojowi bakteryjnej waginazy (*bacterial vaginosis* – BV). Zakażenie u ciężarnych może natomiast skutkować zapaleniem błon płodowych i ich przedwczesnym pęknięciem, które wiąże się z porodem przedwczesnym i jego następstwami. Drobnoustroje te mają jednak szczególne znaczenie w populacji osób z obniżoną odpornością, w której dużo częściej stają się przyczyną diagnozowanych zakażeń, zwłaszcza oportunistycznych poza układem moczowo-płciowym [1].

Mycoplasma genitalium coraz częściej wskazywana jest jako przyczyna chorób przenoszonych drogą płciową w Stanach Zjednoczonych [11]. Obecnie uznaje się ją za niezależny czynnik etiologiczny ostrego i przetrwałego NGU u mężczyzn – aż 20–35% NGU niespowodowanego przez chlamydie [12, 13]. Mniej oczywiste doniesienia dotyczą zakażeń układu moczowo-płciowego u kobiet. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zakażenia mykoplazmami są częsta zmiana partnerów seksualnych, wczesna inicjacja seksualna oraz zdiagnozowane już zakażenie chlamydiami. Częstość występowania mykoplazm na błonach śluzowych układu moczowo-płciowego w populacji niskiego ryzyka szacuje się na ok. 1% w porównaniu z 7,5% w populacji wysokiego ryzyka [11].

Mycoplasma hominis kolonizuje błonę śluzową układu moczowo-płciowego u kilku do kilkunastu procent kobiet – częściej niż *M. genitalium*. Wydaje się, że może sprzyjać rozwojowi BV, być przyczyną niepłodności, a także zapalenia czy PID. U kobiet ciężarnych mogą stanowić przyczynę zapalenia błon płodowych i porόδów przedwczesnych.

Obecność *U. urealyticum* i *U. parvum* na powierzchni nabłonka dolnego odcinka dróg rodnych stwierdza się u kobiet, które nie zgłaszają żadnych dolegliwości subiektywnych. Za ponad 80% kolonizacji jest odpowiedzialny gatunek *U. parvum*.

Ureaplasma urealyticum jest czynnikiem etiologicznym NGU u mężczyzn – występuje u ok. 7,8% mężczyzn bez objawów, 15,8% zgłaszających dolegliwości charakterystyczne dla NGU i aż u 18% mężczyzn, u których wykluczono zakażenie o etiologii *C. trachomatis* [14]. U kobiet *U. urealyticum* stanowi czynnik etiologiczny PID, a u ciężarnych sprzyja porodom przedwczesnym, zakażeniom układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego u noworodków (zwłaszcza jeżeli zakażenie ciężarnej miało przebieg bezobjawowy). Zakażenia *U. parvum* rzadziej są przyczyną wcześniactwa i wiążą się z lepszym rokowaniem u noworodków niż zakażenia *U. urealyticum*.

Diagnostyka i leczenie zakażeń mykoplazmowych

W toku diagnostyki zakażeń mykoplazmami konieczne jest badanie kompleksowe – przede wszystkim

wykluczenie obecności *Neisseria gonorrhoeae* i *C. trachomatis*. U mężczyzn z NGU wyniki badań potwierdzają stosowność diagnostyki w kierunku *M. genitalium*, podobnie jest w przypadku zapalenia najądrzy i gruczołu krokowego.

Podstawowym wskazaniem do pobrania materiału do badania w kierunku mykoplazm u kobiet jest zapalenie szyjki macicy i PID, a u noworodków – zakażenia okołoporodowe. Należy także pamiętać o tym czynniku etiologicznym w przypadku zakażeń o nietypowym przebiegu i oportunistycznych.

Najlepszym materiałem do badań u kobiet jest wymaz z kanału szyjki macicy i/lub pochwy (przed pobraniem materiału wymazówką należy usunąć nadmiar śluzu, gdyż mykoplazmy silnie wiążą się z powierzchnią nabłonka). U mężczyzn do diagnostyki zakażeń pobiera się wymaz z cewki moczowej oraz FVU. Materiał do badań powinien zostać zabezpieczony w odpowiednim podłożu i temperaturze 4°C [1, 2].

W diagnostyce zakażeń mykoplazmami nie stosuje się metod serologicznych, ze względu na niskie miano przeciwciał wytwarzanych na skutek zakażenia tymi patogenami w surowicy krwi [10]. Dostępne komercyjnie testy oparte są na mikrohodowli na podłożach wzbogaconych, niemniej jednak problemem jest wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich (kolonizacja, brak objawów zakażenia). Największą wartość kliniczną mają badania wykonywane techniką biologii molekularnej – metodą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy), które pozwalają na różnicowanie szczepów mykoplazm i ureaplazm [1, 10].

Schemat leczenia zakażeń mykoplazmami jest taki sam jak w przypadku *C. trachomatis*. Lekiem z wyboru jest azytromycyna w jednorazowej dawce 1 g. Istnieją doniesienia, że taka terapia jest skuteczniejsza od leczenia doksycykliną w dawce 2 × 100 mg przez 7 dni u mężczyzn z NGU [15]. W schematach leczenia wykonywane są również fluorochinolony.

Należy pamiętać, że atypowe zakażenia wywołane przez chlamydie i mykoplazmy mogą występować wie-

lokrrotnie u jednej osoby, w zależności od zachowań seksualnych.

Piśmiennictwo

1. Ekiel A, Martirosian G. Zakażenia mykoplazmami urogenitalnymi i Chlamydia trachomatis. W: Biblioteka ginekologa praktyka – Zakażenia pochwy. Wielgoś M (red.). Via Medica, Gdańsk 2013; 43-52.
2. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Clin Infect Dis 2011; 53 Suppl 3: S59-63.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. ECDC, Stockholm 2013.
4. Murawski M, Matusiak M, Gryboś M. Chlamydia trachomatis jako czynnik etiologiczny niepłodności małżeńskiej – czy warto przeprowadzać rutynową diagnostykę? Wiad Lek 2007; 60: 445.
5. Kotarski J. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zakażeń Chlamydia trachomatis w położnictwie i ginekologii. Ginekol Pol 2007; 78: 574-575.
6. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Strydom A i wsp. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS 2010; 21: 729-737.
7. Clad A, Freidank HM, Kunze M i wsp. Detection of seroconversion and persistence of Chlamydia trachomatis antibodies in five different serological tests. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 932-937.
8. Verkooyen RP, Peeters MF, van Rijsoort-Vos JH i wsp. Sensitivity and specificity of three new commercially available Chlamydia trachomatis tests. Int J STD AIDS 2002; 13 (Suppl 2): 23-25.
9. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29: 497-502.
10. Murawski M, Matusiak M, Gryboś M. Zakażenia mykoplazmatyczne i ich rola w niepłodności małżeńskiej. Wiad Lek 2007; 60: 377-380.
11. McGowin CL, Anderson-Smits C. Mycoplasma genitalium: an emerging cause of sexually transmitted disease in women. PLoS Pathog 2011; 7: e1001324.
12. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 1-11.
13. Martin DH. Nongonococcal urethritis: new views through the prism of modern molecular microbiology. Curr Infect Dis Rep 2008; 10: 128-132.
14. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T i wsp. Association of Ureaplasma urealyticum (biovar 2) with nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis 2004; 31: 192-195.
15. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, Martin DH. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium-positive urethritis in men. Clin Infect Dis 2009; 48: 1649-1654.

Zakażenia bakteryjne u kobiet po menopauzie

dr n. med. Monika Szymańska, prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

W okresie pomenopauzalnym dochodzi do istotnego zmniejszenia stężenia estrogenów w surowicy krwi, co prowadzi do zmian w budowie i czynności narządów płciowych. Błona śluzowa pochwy ma receptory estrogenowe α i β , a także progesteronowe i androgenowe. Hipoestrogenizm wpływa na występowanie zmian wstecznych w nabłonku i mięśniówce pochwy oraz na zmniejszenie elastyczności i napięcia jej ścian. Błona śluzowa staje się błada i ścięczała, zanikają marszczki pochwy, co powoduje większą podatność na urazy mechaniczne. Przepływ krwi przez sploty naczyniowe się zmniejsza, co prowadzi do upośledzenia produkcji wydzieliny oraz utrudnia gojenie się drobnych uszkodzeń śluzówki. Zmniejsza się również wytwarzanie kwasu mlekowego będącego gwarantem kwaśnego środowiska pochwy. Niedobór androgenów, szczególnie wyraźny u kobiet po usunięciu jajników, nasila niedokrwienie i spadek elastyczności pochwy. Powyższe czynniki prowadzą do zmian zanikowych pochwy. Kobiety w okresie pomenopauzalnym bardzo często zgłaszają takie dolegliwości, jak suchość pochwy (22–55%), dyspareunia (32–41%), świąd (10%) i upławy (11%). Objawy te zwykle nasilają się wraz z wiekiem i stopniem niedoboru hormonów płciowych. Sprzyjają one nawrotowym infekcjom pochwy, zwłaszcza o podłożu bakteryjnym. Termin zanikowe zapalenie pochwy, wg rekomendacji *The North American Menopause Society* (NAMS), jest zarezerwowany dla sytuacji współistnienia infekcji ze zmianami zanikowymi pochwy [1].

U kobiet po 50. roku życia dochodzi do zmian w zakresie mikroflory pochwy: zmniejszenia ilości kolonii pałeczek kwasu mlekowego oraz zwiększenia liczby ziarniaków Gram-dodatnich i *Escherichia coli* z towarzyszącym podwyższeniem wartości pH wydzieliny (typowo $\text{pH} > 5$). Pomimo to patogeny typowe dla infekcji pochwy występujących w okresie rozrodczym – *Gardnerella vaginalis* (27%), *Ureaplasma urealyticum* (13%), *Candida albicans* (1%), *Prevotella bivia* (33%) – stwierdza się wyraźnie rzadziej [2]. Powoduje to zmniejszenie częstości infekcji grzybiczych (1%) oraz waginozy bakteryjnej (*bacterial vaginosis* – BV) (6%) w populacji kobiet po menopauzie [2, 3]. Przeważają natomiast infekcje ziarniakami Gram-dodatnimi i *E. coli*. Należy zaznaczyć, że podwyższone wartości pH wydzieliny oraz nieobecność *Lactobacillus* spp., typowe dla kobiet starszych, nie są wykładnikiem kolonizacji bakteriami beztlenowymi ani BV. U kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) stwierdza się większą liczbę kolonii pałeczek kwasu mlekowego w porównaniu z ko-

bietami nieleczonymi. Korzystny wpływ estrogenów wynika ze wzrostu zawartości glikogenu w komórkach nabłonka pochwy. Glukoza pochodząca z metabolizmu glikogenu jest pożywką dla bakterii z grupy *Lactobacillus*, które przekształcają ją w kwas mlekowy obniżający pH pochwy [4].

Zmiany zanikowe pochwy występują z różnym nasileniem u poszczególnych kobiet. Szczególnie narażone są kobiety z niskim wskaźnikiem masy ciała, u których ograniczona jest aromatyzacja androstendionu do estronu w adipocytach. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest brak aktywności seksualnej. Utrzymanie współżycia płciowego zwiększa przepływ krwi przez narządy miednicy małej i spowalnia zmiany zanikowe w obrębie pochwy i sromu. Z drugiej strony takie objawy, jak suchość i świąd pochwy oraz ścięczenie śluzówki i podatność na urazy, są związane z unikaniem współżycia przez pacjentki po menopauzie.

Podstawą postępowania u starszych pacjentek jest leczenie zmian zanikowych oraz przeciwzapalne. Samo zwalczanie infekcji bakteryjnej może być nieefektywne w przypadkach nasilonej atrofii pochwy. Stosowanie antybiotyków, zarówno miejscowo, jak i doustnie, powinno być zarezerwowane dla pacjentek z pewnym rozpoznaniem infekcji bakteryjnej. Nieuzasadniona antybiotykoterapia u pacjentek po menopauzie prowadzi do zaburzeń flory bakteryjnej szczególnie wrażliwej na działania jatrogenne.

Według rekomendacji NAMS z 2013 r. leczenie zmian zanikowych pochwy powinno się rozpocząć od zastosowania metod niefarmakologicznych [1]. Pacjentki powinny unikać drażniących środków higienicznych, zaleca się bezzapachowe, delikatne mydła. Korzystne jest również zaprzestanie palenia papierosów oraz wyeliminowanie z diety produktów mogących nasilać dolegliwości – alkoholu, czekolady, pikantnych przypraw, np. pieprzu, papryki. Zaleca się utrzymanie współżycia seksualnego. Należy również skutecznie leczyć choroby współistniejące: cukrzycę, nietrzymanie moczu, infekcje układu moczowego itp.

Leczenie miejscowe należy rozpocząć od zastosowania środków nawilżających w postaci żeli lub kremów opartych na wodzie, silikonie lub lipidach. Badania skuteczności powyższych substancji wykazały, że niektóre wodne środki nawilżające są hiperosmotyczne i mogą działać toksycznie na kolonizujące pochwę bakterie [5]. Natomiast używanie wazeliny kosmetycznej może dwukrotnie zwiększać ryzyko wystąpienia BV oraz infekcji grzybiczych [6]. Zalecane są izosmotyczne preparaty

na bazie wody lub o kwaśnym pH (3,5–4,5). Środki nawilżające zmniejszają suchość pochwy i skłonność do podrażnień, a niektóre z nich przywracają pH typowe dla okresu premenopauzalnego.

W razie braku poprawy po postępowaniu niefarmakologicznym wskazane jest leczenie hormonalne. Złotym standardem jest stosowanie preparatów estrogenowych dopochwowo lub doustnie. Wykazano lepszą skuteczność preparatów stosowanych miejscowo w zakresie niwelowania objawów zanikowych, obniżenia pH pochwy oraz zwiększania liczby kolonii *Lactobacillus* spp. [7]. Droga dopochwowa jest preferowaną formą terapii, szczególnie u kobiet niezgłaszających innych dolegliwości wynikających z hipostrogenizmu. Od 10% do 15% pacjentek stosujących doustną HTZ wymaga dodatkowego leczenia miejscowego [8]. Śluzówka pochwy charakteryzuje się wysoką wrażliwością na estrogeny, w związku z tym już niewielkie ich dawki wywołują efekt terapeutyczny. W Polsce dostępne są preparaty zawierające 10 lub 25 µg estradiolu oraz 0,5, 1 lub 3,5 mg estriolu. Stosuje się je dopochwowo, początkowo zwykle raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 2 razy w tygodniu jako dawkę podtrzymującą. Preparat zawierający 3,5 mg estriolu podaje się 2 razy, a potem raz w tygodniu. Dawkowanie leków należy ustalać indywidualnie, zależnie od efektu leczenia. Powinno się dążyć do stosowania najmniejszej działającej dawki. Leczenie miejscowe estrogenami może być stosowane bez ograniczeń czasowych, aczkolwiek brakuje badań bezpieczeństwa terapii powyżej 12 miesięcy. Nie ma potrzeby stosowania progesteronu równocześnie z estrogenami podawanymi dopochwowo, jednak u kobiet z wysokim ryzykiem raka endometrium lub też stosujących wyższe niż rekomendowane dawki zalecana jest okresowa ultrasonograficzna kontrola endometrium. Dostępny jest również krążek dopochwowy uwalniający 7,5 µg estradiolu na dobę zakładany na 3 miesiące (Estring – w Polsce niedostępny). W raporcie Cochrane opublikowanym w 2006 r. odnotowano podobną skuteczność wszystkich preparatów estrogenowych stosowanych dopochwowo [9].

W Stanach Zjednoczonych do leczenia doustnego dyspareunii zarejestrowano ospemifen – selektywny modulator receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulator* – SERM), działający agonistycznie na receptory w obrębie śluzówki pochwy i sromu. Obniża on pH wydzieliny pochwowej oraz promuje dojrzewanie komórek nabłonka pochwy. Może on jednak nasilać objawy wazomotoryczne typowe dla okresu menopauzalnego. Brakuje również badań dotyczących

wpływu leku na ryzyko raka piersi. Wstępne ustalenia wskazują na działanie antyestrogenowe w obrębie komórek nowotworowych sutka [10].

W leczeniu wspomagającym można stosować dopochwowo również dehydroepiandrosteron (DHEA). Lek podawany przez 12 tygodni w dawce 3,5 lub 13 mg obniżał pH pochwy oraz poprawiał indeks dojrzewania komórek nabłonka, nie zwiększając istotnie stężeń hormonów płciowych w surowicy krwi [11]. Dehydroepiandrosteron pozwala zlikwidować objawy zanikowe i jest pozbawiony ryzyka związanego ze stosowaniem estrogenów.

Istnieją również badania kliniczne wskazujące na skuteczność dopochwowego stosowania testosteronu [12], szczególnie u kobiet z przeciwwskazaniami do terapii estrogenowej. Jednak ocena skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
2. Cauci S, Driussi S, De Santo D i wsp. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2147-2152.
3. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 25 Suppl 2: S123-S126.
4. Boskey ER, Telsch KM, Whaley KJ i wsp. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect Immun* 1999; 67: 5170-5175.
5. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B i wsp. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV1 activity. *PLoS One* 2012; 7: 48328.
6. Brown JM, Hess KL, Brown S i wsp. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 773-780.
7. Long CY, Liu CM, Hsu SC i wsp. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 737-743.
8. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med* 1993; 49: 799-808.
9. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2006: CD001500.
10. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA; Ospemifene Study Group. One year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013; 20: 418-427.
11. Labrie F, Archer D, Bouchard C i wsp. High internal consistency and efficacy of intravaginal DHEA for vaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 524-532.
12. Witherby S, Johnson J, Demers L i wsp. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011; 16: 424-431.

Vagisan® intymny krem nawilżający:

Prawie co druga kobieta powyżej 45 roku życia cierpi na suchość pochwy*



Fotografia służy wyłącznie celom ilustracyjnym. Widoczna na niej osoba jest modelem.

Pierwszy **niezawierający hormonów** krem do stosowania przy suchości pochwy: Vagisan intymny krem nawilżający

Na rynku dostępnych jest już kilka niezawierających hormonów preparatów do stosowania przy suchości pochwy, ale wszystkie z nich to preparaty na bazie żelu (preparaty wodne). Wielu kobietom brakuje w nich składnika kojącego i pielęgnującego; chętniej stosowałyby preparat w postaci kremu.

Kremy zawierające estrogeny nie zawsze są wskazane. Kobietom, które nie chcą lub nie mogą stosować hormonów, może pomóc intymny krem nawilżający Vagisan o podwójnym działaniu: dostarcza on skórze substancje nawilżające ORAZ pielęgnacyjne lipidy.

Odczuwalna ulga już po pierwszym użyciu

* Shawna L. Johnston et al, SOGC Clinical Practice Guidelines, The Detection and management of vaginal atrophy; JOGC nr 145, maj 2004



DR·WOLFF

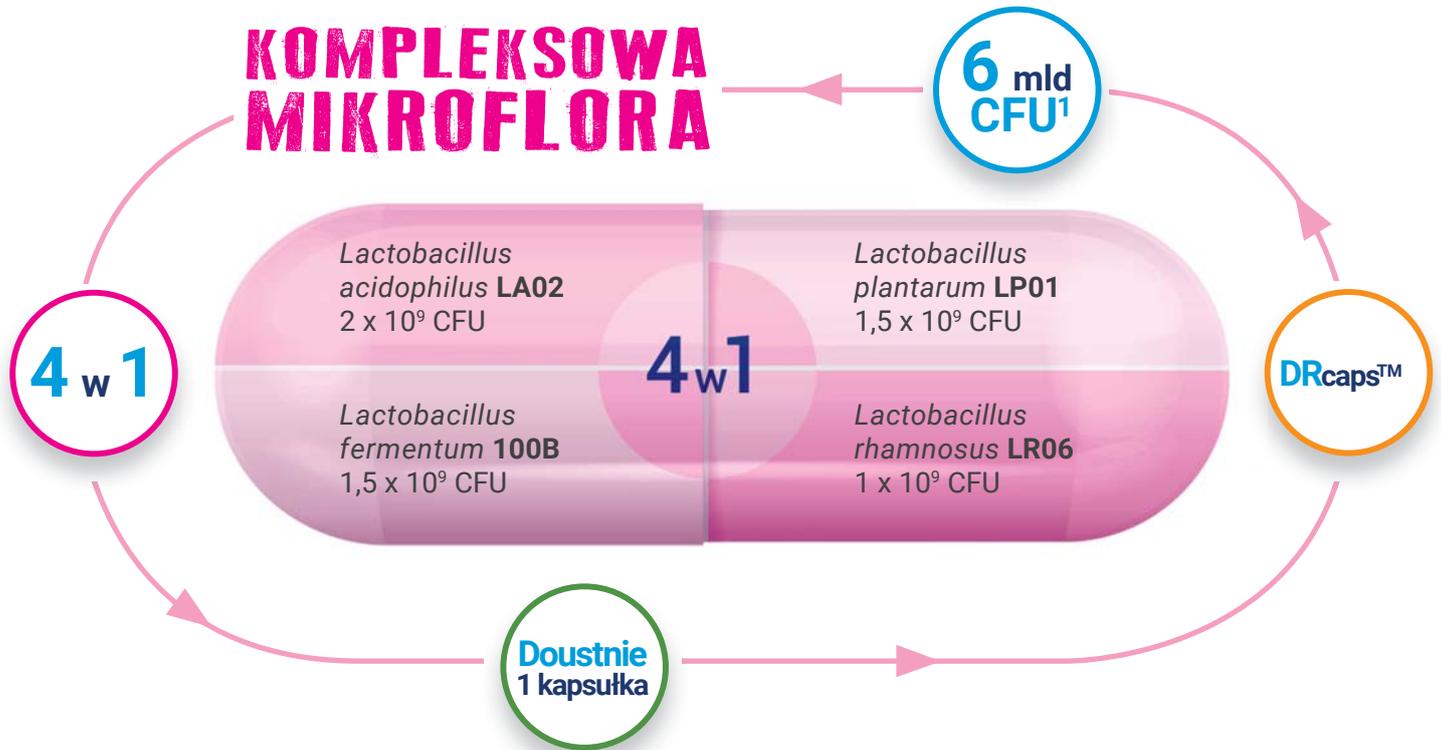
www.vagisan.pl



femina

Compliflora

Doustny probiotyk dla kobiet



- ✓ Unikalna formuła 4 w 1
- ✓ Aż 6 mld CFU¹ pałeczek kwasu mlekowego w 1 kapsułce
- ✓ Nowoczesna technologia DELAYED-RELEASE CAPSULE



¹ CFU – jednostka tworząca kolonię

Compliflora Femina to kompozycja 4 specjalnie wyselekcjonowanych szczepów bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, które wchodzi w skład naturalnej, prawidłowej mikroflory układu moczowo-płciowego. Sposób życia, wiek kobiety, dieta mają istotny wpływ na florę bakteryjną okolic intymnych. W pewnych sytuacjach może zająć konieczność utrzymania równowagi, dlatego warto uzupełnić mikroflorę poprzez przyjmowanie probiotyków doustnych. Compliflora Femina zawiera 4 szczepy bakterii *Lactobacillus*: *L. rhamnosus* LR06 (DSM 21981), *L. plantarum* LP01 (LMG P-21021), *L. acidophilus* LA02 (DSM 21717), *L. fermentum* 100B (6189). Dzięki zastosowaniu specjalnej, unikalnej technologii produkcji z udziałem kapsułek o spowolnionym uwalnianiu (DRcaps™) szczepy bakterii *Lactobacillus* zawarte w preparacie chronione są przed niekorzystnym środowiskiem kwasu żołądkowego, zatem docierają bezpośrednio do miejsca kolonizacji. Połączenie 4 szczepów to aż 6 miliardów bakterii w jednej kapsułce dziennie. **Sposób użycia:** Doustnie, 1 kapsułka dziennie. Zaleca się popić wodą. Status: Supplement diety. **Wytwórca:** Pamex Pharmaceutical GmbH, In der Stelzbach 1, 65618 Selters, Niemcy. **Dystrybutor w Polsce:** Sirowa Poland Sp. z o.o., ul. Poselska 11, 03-931 Warszawa.