

Małgorzata Romanik*, Gayane Martirosian**

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA, KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE I NASTĘPSTWA BAKTERYJNEGO ZAKAŻENIA POCHWY U KOBIET CIĘŻARNYCH

* Katedra i Zakład Mikrobiologii
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: Gayane Martirosian

** Katedra Histologii i Embriologii Centrum Biostruktury AM w Warszawie
Kierownik: Stanisław Moskalewski

*Zaburzenia mikroflory pochwy określane terminem waginoza bakteryjna (ang. Bacterial Vaginosis – BV) lub bakteryjne zakażenie pochwy polegają na zmniejszaniu się liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, zastępowanych głównie przez drobnoustroje beztlenowe. Praca przedstawia następstwa zaburzenia fizjologicznej flory pochwy i mechanizmów odporności miejscowej u kobiet ciężarnych oraz epidemiologię i metody diagnostyki BV w ciąży zgodnie z ostatnimi doniesieniami piśmiennictwa.*

Słowa kluczowe: waginoza bakteryjna, epidemiologia, ciąża
Key words: bacterial vaginosis, epidemiology, pregnancy

WSTĘP

Fizjologiczna mikroflora pochwy różni się zasadniczo w poszczególnych okresach życia kobiety i jest ściśle skorelowana z aktywnością hormonalną ustroju. U zdrowych kobiet w okresie dojrzałości płciowej dominują liczebnie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* nad bakteriami z rodzajów: *Corynebacterium*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Mobiluncus*, *Prevotella*. Glikogen zmagazynowany w nabłonku pochwy pod wpływem estrogenów jest metabolizowany przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus* do kwasu mlekowego, który powoduje obniżenie pH wydzieliny pochwy do wartości 3,7-4,0 (1,2,3). Produkcja kwasów obniżających pH środowiska pochwy nie jest jednak podstawowym mechanizmem ograniczającym wzrost innych mikroorganizmów (4). Istotne działanie antagonistyczne pałeczek z rodzaju *Lactobacillus* wobec innych drobnoustrojów polega również na: wytwarzaniu nadtlenku wodoru (H₂O₂) i bakteriocyn (laktacyna, acidolina), współzawodniczeniu o składniki odżywcze i miejsca receptorowe na powierzchni komórek nabłonka, pobudzaniu komórek układu odpornościowego do wytwarzania przeciwciał (5,6).

Zanik lub zmniejszenie się liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, przede wszystkim szczepów produkujących nadtlenek wodoru, może inicjować proces chorobowy, nazywany waginozą bakteryjną lub bakteryjnym zakażeniem pochwy (ang. Bacterial vaginosis – BV), w którym stwierdza się masywny wzrost liczby bakterii beztlenowych, głównie: *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides fragilis* (7).

WYSTĘPOWANIE BAKTERYJNEGO ZAKAŻENIA POCHWY

Częstość występowania bakteryjnego zakażenia pochwy jest różna w poszczególnych okresach życia kobiety, począwszy od okresu pokwitania do okresu pomenopauzalnego. BV rozpoznawana jest zarówno u kobiet, które nie rozpoczęły życia płciowego jak i aktywnych płciowo (8-10). Badania Cauci i wsp. przeprowadzone u kobiet w wieku 40-79 lat wskazują, że częstość BV jest znamiennej niższa u kobiet w okresie pomenopauzalnym, zarówno stosujących jak i niestosujących hormonalnej terapii zastępczej, odpowiednio 5,4% i 6,3%, w porównaniu do kobiet regularnie miesiączkujących – 9,8% (9). Wyniki badań przeprowadzonych w wielu krajach świata wskazują na istotne różnice w częstości BV w zależności od stosowanych metod diagnostycznych oraz badanej grupy kobiet. Najczęściej (40%-62,3%) stwierdzano BV u kobiet leczonych w poradniach wenerologicznych, które wcześniej rozpoczęły współżycie płciowe, mających wielu partnerów seksualnych oraz u kobiet ze stwierdzonymi w wywiadzie zakażeniami przenoszonymi drogą płciową (11,12). Jednakże BV nie jest uznawane za chorobę przenoszoną drogą płciową, gdyż po pierwsze stwierdzana jest u 12%-18% kobiet, które nie rozpoczęły życia płciowego, po drugie leczenie partnerów seksualnych kobiet z rozpoznaną BV nie zapobiega nawrotom choroby (8,10, 12,13). Amsel i wsp. stwierdzili wśród studentek również wysoką częstość występowania BV-25% (13). U kobiet, zasięgających porad lekarzy rodzinnych, BV stwierdzono u 16% badanych, natomiast wśród pacjentek poradni planowania rodziny częstość BV wynosiła 9,3%-26,6% (7,14,15).

U kobiet ciężarnych częstość występowania BV waha się od 1,6% u kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą do 14,2 % u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym (16, 17). Wasiela i wsp. porównali częstość występowania BV między I i III trymestrem ciąży. Badanie wykazało, że stwierdzone BV u 25,8% kobiet w 16 tygodniu ciąży, utrzymywało się nadal u wszystkich pacjentek w 26-36 tygodniu ciąży, a rozwinęło się u 11,1% z florą prawidłową i u 7,1% z florą pośrednią. Autorzy sugerują, że diagnozowanie i leczenie BV powinno być stosowane nie później niż na początku II trymestru ciąży z uwagi na silny związek z wystąpieniem powikłań w postaci: poronień i porodów przedwczesnych (18).

Określenie rzeczywistej częstości występowania BV jest w wielu przypadkach utrudnione ze względu na różnice przyjętych kryteriów diagnostycznych oraz możliwość bezobjawowego przebiegu choroby, co pociąga za sobą brak zgłaszania się kobiet po poradę lekarską (13).

ROZPOZNAWANIE BAKTERYJNEGO ZAKAŻENIA POCHWY

Zazwyczaj w wyniku zaburzeń mikroflory pochwy powstaje obfita, białawo-szara, jednorodna wydzielina o „rybim” zapachu i zwiększonym pH $\geq 4,5$. W preparatach mikroskopowych wykonanych z wymazów z pochwy widoczne są charakterystyczne komórki jezo-

Tabela I. Kryteria diagnostyczne bakteryjnego zakażenia pochwy według Amsela (13)

Table I. Diagnostic criteria of bacterial vaginosis by Amsel (13)

Wygląd wydzieliny pochwy	szarawo-biała jednorodna*
pH wydzieliny	$\geq 4,5^*$
test aminowy po dodaniu 10 % KOH	dodatni *
„clue cells”	obecne w ilości $> 20\%^*$

* stwierdzenie trzech z czterech wymienionych wyżej kryteriów przemawia za rozpoznaniem bakteryjnego zakażenia pochwy

we (ang. *clue cells*) będące złuszczoneymi nabłonkami o zatartych obrzeżach wskutek opłaszczczenia przez liczne bakterie. Wyżej wymienione cechy zostały włączone po raz pierwszy w 1983 roku przez Amsela do kryteriów rozpoznawania BV (13) (tab. I).

Stosując kryteria Amsela do rozpoznawania BV można napotkać trudności diagnostyczne związane z występowaniem czynników, które powodują wzrost pH wydzieliny pochwowej lub maskują zapach amin biogennych (obecność dużej ilości śluzu szyjkowego, krwi). Fizjologiczne zmiany ciążyowe, takie jak: zasinienie, rozpułchnienie oraz zwiększenie rozciągliwości i szerokości ścian pochwy, zwiększona ilość wydzieliny pochwy i zmiana jej wyglądu, będące wyrazem przekrwienia oraz działania progesteronu i estrogenów, mogą również utrudniać rozpoznawanie BV.

Inną metodą pozwalającą na rozpoznanie BV jest metoda Nugenta, gdy w preparatach bezpośrednich z wymazów z pochwy barwionych metodą Grama ocenia się ilościowy stosunek czterech morfotypów bakterii: Gram – dodatnich pałeczek *Lactobacillus*, Gram – ujemnych pałeczek *Bacteroides spp* i *Gardnerella vaginalis*, zakrzywionych pałeczek *Mobiluncus* (tab. II). Obliczanie sumarycznego wskaźnika wyżej wymienionych morfotypów pozwala na odpowiednią interpretację: od 7 do 10 punktów – waginoza bakteryjna, od 4 do 6 punktów – stadium pośrednie, od 0 do 3 punktów – stan prawidłowy (19).

Zaletą zaproponowanej przez Nugenta klasyfikacji jest to, że stosując wyżej wymienione kryteria, uzyskuje się powtarzalne wyniki oceny BV zarówno w badaniach przeprowadzanych przez różnych klinicystów, jak i przez tę samą osobę w odstępie czasowym (20). Metoda ta jest również łatwa do wykonania i tania.

Gardnerella vaginalis, bakterie z rodzaju *Mobiluncus* i inne bakterie beztlenowe oraz *Mycoplasma hominis* stwierdza się często również u zdrowych kobiet, dlatego też wyhodowanie jednego lub kilku z wymienionych mikroorganizmów z posiewów wymazów z pochwy nie może stanowić podstawy do rozpoznania waginozy bakteryjnej (2,3).

Drobnoustroje beztlenowe występujące w bakteryjnym zakażeniu pochwy wytwarzają różne substancje upośledzające czynność układu immunologicznego związanego z błonami śluzowymi (21,22). W wydzielinie pochwy kobiet ciężarnych z rozpoznaniem BV wykazano wzrost aktywności: enzymów (sialidaz, mucynaz, proteaz, lipaz), endotoksyn i egzotoksyn bakteryjnych, interleukin (IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), prostaglandyn (PGE₂ i PGF₂ α), kwasów organicznych.

Sialidazy bakteryjne rozkładają glikoproteiny zawarte między innymi w śluzie szyjkowym, a także mogą odgrywać rolę w niszczeniu molekuł adhezyjnych oraz immunoglobulin (21). Deglikozyłacja immunoglobulin IgA przez sialidazy ułatwia działanie proteaz nisz-

Tabela II. Kryteria Nugenta w diagnostyce bakteryjnego zakażenia pochwy
 Table II. Nugent scoring systems for diagnosis of bacterial vaginosis

Obecność morfotypów	Liczba drobnoustrojów	Liczba punktów*
<i>Lactobacillus spp.</i>	>30	0
	5-30	1
	1-4	2
	<1	3
	0	4
<i>Mobiluncus spp.</i>	>5	2
	<1-4	1
	0	0
<i>Gardnarella vaginalis</i> i <i>Bacteroides spp.</i>	>30	4
	5-30	3
	1-4	2
	<1	1
	0	0

* całkowitą liczbę punktów oblicza się sumując stwierdzaną ilość morfotypów *Lactobacillus spp.*, *Gardnarella vaginalis* i *Bacteroides spp.* oraz *Mobiluncus spp.* w rozmazie wydzielinę pochwowej barwionej metodą Grama

czących ostatecznie strukturę IgA (23). U kobiet ciężarnych z rozpoznaną waginozą bakteryjną, aktywność enzymatyczna sialidaz i cytokin (IL-6, IL-1, IL-8, TNF α) w wydzielinie pochwy skorelowana jest ze wzrostem ryzyka porodów przedwczesnych i przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego (21). Powikłania te mogą być również wynikiem aktywności enzymatycznej kolagenaz bakteryjnych degradujących włókna kolagenowe owodni lub szyjki macicy oraz PGE₂ i PGF₂, które indukują czynność skurczową macicy i skracanie szyjki macicy (24).

Przełamanie mechanizmów miejscowej odporności nieswoistej i swoistej, związanych z błonami śluzowymi, ułatwia wnikanie drobnoustrojom z pochwy do górnego odcinka dróg rodnych. Wówczas bakterie mogą powodować u kobiet ciężarnych zakażenia doczesnej, kosmówki i płynu owodniowego (25). Zakażenia wewnątrzrodniowe często prowadzą do powikłań w postaci: przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego (26), zagrożającego porodu przedwczesnego (27), niskiej masy urodzeniowej noworodków (27), poporodowego zapalenia błony śluzowej macicy (28).

Porody przedwczesne, są główną przyczyną zachorowań i umieralności okołoporodowej noworodków.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia mikroflory pochwy określane terminem waginoza bakteryjna lub bakteryjne zakażenie pochwy polegają na zmniejszaniu się liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* zastępowanych głównie przez drobnoustroje beztlenowe: *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.* oraz *Mycoplasma hominis*.

Drobnoustroje te wytwarzają różne enzymy, kwasy organiczne, toksyny lub pobudzają komórki układu odpornościowego i nabłonka pochwy do syntezy cytokin, prostaglandyn, które mogą upośledzać czynność układu immunologicznego związanego z błonami śluzowymi narządów płciowych.

W konsekwencji bakterie mogą przedostawać się z pochwy do górnego odcinka dróg rodnych i mogą powodować u kobiet ciężarnych zakażenia doczesnej, kosmówki i płynu owodniowego. Powikłaniami bakteryjnego zakażenia pochwy w ciąży mogą być: zagrażający poród przedwczesny, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, zapalenia błon płodowych, zakażenie płynu owodniowego, zapalenie błony śluzowej macicy, niska masa urodzeniowa noworodków, zakażenia okołoporodowe matek i noworodków.

Świadomość tych powikłań spowodowała wdrożenie w wielu krajach badań przesiewowych w kierunku bakteryjnego zakażenia pochwy u kobiet ciężarnych.

M Romanik, G Martirosian

FREQUENCY, DIAGNOSTIC CRITERIA AND CONSEQUENCES
OF BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANT WOMEN

SUMMARY

Vaginal discharge based on changes in a vaginal ecosystem (decreasing number of *Lactobacillus* and increasing number of *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus spp.*) appears to be a major cause of bacterial vaginosis. Bacterial vaginosis is associated with: preterm delivery, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, amniotic fluid infection, endometritis, low-weight neonates. The role of natural microflora of vagina, the most important diagnostic criteria, epidemiology and immunological changes in pregnant women with bacterial vaginosis are discussed in the light of the recent publications.

PIŚMIENNICTWO

1. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, i in. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. Clin Infect Dis 1993;16:273-81.
2. Aroucheva AA, Simoes JA, Behbakht K, i in. Gardnerella vaginalis isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. Clin Infect Dis 2001;33:1022-7.
3. Schwebke JR, Lawing LF. Prevalence of Mobiluncus spp among women with and without bacterial vaginosis as detected by polymerase chain reaction. Sex Transm Dis 2001;28:195-9.
4. Strus M, Malinowska M. Zakres antagonistycznego działania bakterii z rodzaju Lactobacillus na czynniki etiologiczne waginozy bakteryjnej. Med Dośw Mikrobiol 1999;51:47-57.

5. Johansson M, Lycke NY. Immunology of the human genital tract. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:43-9.
6. Bulanda M, Nowak-Sadzikowska J, Heczko P B. Flora bakteryjna pochwy i wpływ czynników egzo- i endogenych na jej zmiany. *Ginekol Pol* 1996;67:28-33.
7. Hellberg D, Nilsson S, Mardh P A. The diagnosis of bacterial vaginosis and vaginal flora changes. *Arch Gynecol Obstet* 2000;265:11-5.
8. Bump RC, Buesching WJ 3 rd. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:935-9.
9. Cauci S, Driussi S, De Santo D, i in. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002;40:2147-52.
10. Yen S, Shafer MA, Moncada J, i in. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. *Obstet Gynecol* 2003;102:927-33.
11. Riedner G, Rusizoka M, Hoffmann O, i in. Baseline survey of sexually transmitted infections in a cohort of female bar workers in Mbeya Region, Tanzania. *Sex Transm Infect* 2003;79:382-7.
12. Vuylsteke BL, Ettiegné-Traore V, Anoma CK, i in. Assessment of the validity of and adherence to sexually transmitted infection algorithms at a female sex worker clinic in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Sex Transm Dis* 2003;30:284-91.
13. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, i in. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
14. Schmidt H, Hansen JG. Bacterial vaginosis in a family practice population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:999-1005.
15. Tosun I, Aydin F, Kaklikkaya N, i in. Frequency of bacterial vaginosis among women attending for intrauterine device insertion at an inner-city family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8:135-8.
16. Gratacos E, Figueras F, Barranco M, i in. Prevalence of bacterial vaginosis and correlation of clinical to Gram stain diagnostic criteria in low risk pregnant women. *Eur J Epidemiol* 1999;15:913-6.
17. Rogoszewski M, Grudzień J, Szuścik P. Przydatność badań ekosystemu pochwy u kobiet, ze szczególnym uwzględnieniem zagrażającego porodu przedwczesnego. *Wiad Lek* 2003;56:333-6.
18. Wasiela M, Pieczara A, Hanke W, i in. Porównanie częstości występowania *bacterial vaginosis* między I i III trymestrem ciąży. *Gin Prakt* 2001;9:111-4.
19. Nugent R, Krohn ME, Hillier S. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
20. Delaney ML, Onderdonk AB. Nugent score related to vaginal culture in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2001;98:79-84.
21. Cauci S, Hitti J, Noonan C, i in. Vaginal hydrolytic enzymes, immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* toxin, and risk of early preterm birth among women in preterm labor with bacterial vaginosis or intermediate flora. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:877-81.
22. Olmsted SS, Meyn LA, Rohan LC, i in. Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2003;30:257-61.
23. Glasson JH, Woods WH. Immunoglobulin proteases in bacteria associated with bacterial vaginosis. *Aust J Med Lab Sci* 1988;9:63-5.
24. Platz-Christensen JJ, Brandberg A, Wiqvist N. Increased prostaglandin concentrations in the cervical mucus of pregnant women with bacterial vaginosis. *Prostaglandins* 1992;43:133-41.
25. Peipert JF, Montano AB, Cooper AS, i in. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1184-7.
26. Mc Gregor JA, French JI, Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:463-6.
27. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, i in. Association between bacterial vaginosis and preterm

- delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1772-42.
28. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, i in. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002;81:1006-10.

Otrzymano: 9.02.2004 r.

Adres autorek:

Małgorzata Romanik
Katedra i Zakład Mikrobiologii
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
Tel. (0-32) 208 85 64, fax (0-32) 252 60 75