Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy – Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia zapalenia pochwy

Redaktorzy:
Pedro Vieira-Baptista, Colleen K. Stockdale, Jack Sobel



Marzec 2023

Cytuj dokument jako:
Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (red.). *Zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy dotyczące diagnostyki i leczenia zapalenia pochwy*. Lizbona: Admedic, 2023

ISBN: 978-989-53489-3-0

Obowiązkowy egzemplarz: 512780/23

DOI: https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.001

Własność
ISSVD
www.issvd.org

Wydanie i paginacja Ad
Médic, Lda.
www.admedic.pt

Opublikowano w marcu 2023 r.

Niniejsza publikacja powstała w oparciu o cele i misję Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy (ISSVD), które są następujące:

- w celu wspierania międzynarodowej wymiany informacji między ginekologami, patologami, dermatologami i innymi pracownikami służby zdrowia;
- ustanowienie międzynarodowego porozumienia w sprawie terminologii i definicji chorób sromu i pochwy;
- promowanie badań klinicznych, badań podstawowych i upowszechnianie wiedzy w tej dziedzinie.

Więcej informacji można znaleźć na stronie www.issvd.org.

INDEX

Autorzy 13

Przedmowa 17

Uwaga 18

ROZDZIAŁ 1 – Normalny wyciek 21

1.1 Mikrobiom pochwy i inne składniki prawidłowej wydzieliny 21

Składniki komórek gospodarza 22

Składniki rozpuszczalne i śluz 23

Mikroorganizmy 23

Bakterie 23

Wirusy 24

Drożdże 25

1.2 Normalne zmiany w charakterze wydzieliny z pochwy w trakcie cyklu miesiączkowego 25

1.3 Normalna wydzielina z pochwy przy fizjologicznym niedoborze estrogenu (dziewczęta przed miesiączką, kobiety po porodzie i po menopauzie) 26

1.4 Normalna wydzielina z pochwy w czasie ciąży 28

1.5 Czynniki wpływające na zmiany w składzie wydzieliny z pochwy 28

Stres 28

Aktywność seksualna 28

Płukanie pochwy 29

Palenie 29

Dieta 29

1.6 Różnice rasowe w składzie wydzieliny z pochwy i mikroflory pochwy 29

1.7 Podsumowanie i wnioski 30

Zalecenia 30

Bibliografia 30

ROZDZIAŁ 2 – Narzędzia diagnostyczne 37

2.1 Wprowadzenie 37

2.2 pH 37

2.3 Test zapachowy 39

2.4 Mikroskopia preparatów mokrych 39

2.5 Barwienie metodą Grama i inne techniki barwienia 44

2.6 Hodowle 46

2.7 Kryteria Amsela 46

2.8 Testy enzymatyczne 48

2.9 Testy molekularne 49

Zalecenia 53

Bibliografia 55

ROZDZIAŁ 3 – Bakteryjne zapalenie pochwy 61

3.1 Wprowadzenie 61

3.2 Etiologia i patofizjologia 62
3.3 Częstość występowania i epidemiologia 63
Globalne i regionalne szacunki dotyczące częstości występowania bakteryjnego zapalenia pochwy 63
Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy wśród kobiet w ciąży 64
Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy w innych populacjach/podgrupach kobiet 64
3.4 Czynniki ryzyka 65
3.5 Powikłania 66
Poród przedwczesny 66
Zapalenie błony śluzowej macicy/gorączka poporodowa 66
Zapalenie tkanki łącznej mankietu pochwowego po histerektomii 67
Zakażenie poaborcyjne 67
Zapalenie narządów miednicy mniejszej 67
Inne choroby przenoszone drogą płciową 67
3.6 Objawy 67
3.7 Diagnoza 68
Diagnoza kliniczna 69
Diagnoza na podstawie barwienia metodą Grama 70
Hodowle 71
Testy przyłóżkowe (nie molekularne) 71
Diagnostyka molekularna 72
Diagnoza różnicowa 72
3.8 Leczenie 73
Zasady leczenia kobiet niebędących w ciąży; dobór leków, dawkowanie, działania niepożądane i skuteczność 74
Leczenie doustne a leczenie dopochwowe 74
Metronidazol 74
Klindamycyna 74
Przegląd terapii drugiego rzutu i alternatywnych metod leczenia 75
Chlorek dekwalinium 75
Tinidazol 75
Seknidazol 76
Ukierunkowane oceny terapii eksperymentalnych/badawczych 76
Skuteczność probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy 76
Obserwacja 76
Schematy leczenia w okresie ciąży i karmienia piersią 76
Kwestie szczególne 77
Poradnictwo i wsparcie dla kobiet z niepłodnością poddających się leczeniu 77
Badania przesiewowe i leczenie bezobjawowego bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży 77
Podejście do strategii badań przesiewowych przedoperacyjnych w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy 77
Postępowanie z partnerami seksualnymi 77
Postępowanie w przypadku nawracającego i opornego na leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy 78
3.9 Sytuacje szczególne 80
Okres niemowlęcy 80
Kobiety po menopauzie 80

Immunosupresja 81
Bakteryjne zapalenie pochwy w ciąży 81
3.10 Perspektywy na przyszłość 82
Zalecenia 83
Bibliografia 84
ROZDZIAŁ 4 – Kandydoza 95
4.1 Wprowadzenie 95
4.2 Etiologia i patofizjologia 95
4.3 Częstość występowania i epidemiologia 96
4.4 Czynniki ryzyka 97
4.5 Klasyfikacja kandydozy sromowo-pochwowej 97
Ciężkie zakażenia 98
Zakażenia nawracające 98
Zakażenia wywołane przez *Candida inne niż albicans* 98
4.6 Objawy 99
4.7 Diagnoza 100
4.8 Leczenie kandydozy sromowo-pochwowej 102
Bezobjawowa kolonizacja 102
Niepowikłana kandydoza sromu i pochwy 102
Nawracająca kandydoza sromu i pochwy wywołana przez *C. albicans* 103
Zapalenie sromu i pochwy wywołane przez *Candida inne niż albicans* 104
4.9 Sytuacje szczególne 104
Dzieci w wieku przedpokwitaniowym 104
Ciąża 105
Mamy po porodzie i karmiące piersią 105
Menopauza 105
Immunosupresja 106
4.10 Perspektywy na przyszłość 106
Zalecenia 107
Bibliografia 108
ROZDZIAŁ 5 – Rzęsistkowica 113
5.1 Wprowadzenie 113
5.2 Etiologia i patofizjologia 113
5.3 Częstość występowania i epidemiologia 115
5.4 Czynniki ryzyka 115
5.5 Powikłania 116
Niekorzystne wyniki porodu 116
Ryzyko zakażenia wirusem HIV 117
Ryzyko innych chorób przenoszonych drogą płciową 118
Zapalenie narządów miednicy mniejszej 118
Niepłodność 118
Ryzyko raka szyjki macicy 118
5.6 Objawy 119

5.7 Diagnoza 119
5.8 Leczenie i obserwacja 122
5.9 Sytuacje szczególne 123
Niemowlęta 123
Kobiety w ciąży i karmiące piersią 123
Nadwrażliwość na 5-nitroimidazol 123
Utrzymujące się zakażenie *T. vaginalis* 124
Kobiety zakażone wirusem HIV 125
Postępowanie z partnerem 125
5.10 Perspektywy na przyszłość 125
Zalecenia 126
Bibliografia 127

ROZDZIAŁ 6 – Cytolityczne zapalenie pochwy, laktobaciloza i leptothrix 133
6.1 Wprowadzenie 133
6.2 Cytolityczne zapalenie pochwy 133
Częstość występowania i epidemiologia 134
Czynniki ryzyka 134
Powikłania 134
Objawy 134
Diagnoza 134
Leczenie 135
Sytuacje szczególne (okres niemowlęcy, ciąża, okres poporodowy/karmienie piersią, menopauza, immunosupresja) 136
Perspektywy na przyszłość 136
6.3 Leptothrix 136
Częstość występowania i epidemiologia 137
Czynniki ryzyka 137
Powikłania 137
Objawy 138
Diagnoza 138
Leczenie 139
Sytuacje szczególne (okres niemowlęcy, ciąża, okres poporodowy/karmienie piersią, menopauza, immunosupresja) 140
6.4 Perspektywy na przyszłość 140
Zalecenia 140
Bibliografia 140

ROZDZIAŁ 7 – Aerobowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy 143
7.1 Wprowadzenie 143
7.2 Etiologia i patofizjologia 144
7.3 Częstość występowania i epidemiologia 145
7.4 Czynniki ryzyka 145
7.5 Powikłania 145
7.6 Objawy 146

7.7 Diagnoza 147
7.8 Leczenie 148
7.9 Sytuacje szczególne (ciąża, okres poporodowy/karmienie piersią) 150
7.10 Perspektywy na przyszłość 151
Zalecenia 151
Bibliografia 152

ROZDZIAŁ 8 – Zanik sromu i pochwy 157
8.1 Wprowadzenie 157
8.2 Etiologia i patofizjologia 157
8.3 Częstość występowania i epidemiologia 158
8.4 Powikłania 159
8.5 Objawy 159
8.6 Diagnoza 160
8.7 Leczenie 162
Lubrykanty i środki nawilżające do pochwy 162
Terapia estrogenowa (ogólnoustrojowa i dopochwowa) oraz terapia selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych 163
Terapia androgenowa (testosteronowa) dopochwowa 164
Terapia dopochwowa dehydroepiandrosteronem (prasteronem) 165
Laser dopochwowy 165
Zabieg z użyciem fal radiowych dopochwowych 166
Rehabilitacja dna miednicy 166
8.8 Sytuacje szczególne (okres poporodowy/karmienie piersią, rak piersi) 166
8.9 Perspektywy na przyszłość 167
Zalecenia 168
Bibliografia 168

ROZDZIAŁ 9 – Zapalenie pochwy u dzieci 173
9.1 Wprowadzenie 173
9.2 Pochwa u dziecka przed okresem dojrzewania 173
Przedpokój pochwy 173
Błona dziewicza 173
Pochwa i wydzielina z pochwy 174
9.3 Jak przeprowadzić badanie pochwy u dziecka 175
9.4 Badania w kierunku infekcji 176
9.5 Wydzielina z pochwy 176
Wydzielina z pochwy spowodowana infekcją 176
Bakteryjne zapalenie pochwy 176
Wprowadzenie 176
Częstość występowania 177
Etiologia i patofizjologia 177
Czynniki ryzyka 177
Objawy 177
Diagnoza 177

Leczenie 178
Owsiki 178
Wprowadzenie 178
Etiologia i patofizjologia 178
Częstość występowania 179
Czynniki ryzyka 179
Objawy 179
Diagnoza 179
Leczenie 179
Kandydoza 179
Bakteryjne zapalenie pochwy 180
Inne infekcje powodujące zapalenie pochwy 180
Ciała obce w pochwie 181
Wprowadzenie 181
Etiologia i patofizjologia 181
Częstość występowania 181
Objawy 181
Diagnoza 181
Leczenie 182
9.6 Choroby skóry i zapalenie skóry obejmujące pochwę 182
Zalecenia 182
Literatura 183
ROZDZIAŁ 10 – Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki w leczeniu zapalenia pochwy 185
10.1 Wprowadzenie 185
10.2 Bakteryjne zapalenie pochwy 186
Probiotyki 186
Probiotyki w bakteryjnym zapaleniu pochwy w ciąży 188
Prebiotyki i synbiotyki 188
Zalecenia kliniczne 189
10.3 Kandydoza sromu i pochwy 189
Probiotyki 189
Prebiotyki i synbiotyki 190
Zalecenia kliniczne 190
10.4 Aerobowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy 190
Probiotyki 190
Prebiotyki i synbiotyki 191
Zalecenia kliniczne 191
10.5 Rzęsistkowica 191
Probiotyki 191
Prebiotyki i synbiotyki 192
Zalecenia kliniczne 192
10.6 Wnioski 192
Zalecenia 192
Bibliografia 193

SPIS RYSUNKÓW

RYCINA 1.1 Normalna wydzielina z pochwy. 21
A – badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy)
B – barwienie metodą Grama (1000x, immersja olejowa)

RYCINA 1.2 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego próbki z pochwy pobranej z 27
kobiety karmiącej piersią (400x, kontrast fazowy).

RYCINA 2.1 Pomiar pH pochwy. 38

RYSUNEK 2.2 Mikroskopia w preparacie mokrym (powiększenie 400x, kontrast fazowy). 40
A – stan prawidłowy
B – bakteryjne zapalenie
pochwy C – kandydoza
D – rzęsistkowica
E – zapalenie pochwy
cytolityczne F – leptothrix
G – złuszczające zapalenie pochwy (ciężkie tlenowe zapalenie pochwy) H –
atrofia pochwy

RYCINA 2.3 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x); mikroflora ziarnista sugerująca bakteryjne zapalenie
pochwy. 41 A – bez kontrastu fazowego
B – z kontrastem fazowym

RYCINA 2.4 Pobieranie próbki wydzieliny z pochwy do badania mikroskopowego preparatu mokrego. 41

RYCINA 2.5 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego z kontrastem fazowym (400x) wykazujące obecność 48
„zakażenia mieszanego" (*Candida* spp. i bakteryjne zapalenie pochwy).

RYCINA 3.1 Typowa wydzielina związana z bakteryjnym zapaleniem pochwy. 68

RYCINA 3.2 Mikroskopia preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy). 69
A–C – bakteryjne zapalenie pochwy: brak pałeczek kwasu mlekowego, ziarnista
mikroflora oraz obecność komórek wskazujących (widoczne na zdjęciu A)

RYCINA 3.3 Barwienie metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja w oleju). 70
A i B – bakteryjne zapalenie pochwy

RYCINA 4.1 Ostra kandydoza sromu i pochwy. Wyciek białej, „serowatej" wydzieliny, 99
zaczerwienienie i obrzęk sromu.

RYCINA 4.2 Ostra kandydoza sromu i pochwy. Zaczerwienienie i pęknięcia *bruzd* międzywargowych. 99

RYCINA 4.3 Ostra kandydoza sromu i pochwy. Przylegająca biała wydzielina na ściankach bocznych 100
pochwy i szyjki macicy.

RYCINA 4.4 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy). 100
A – Blastospory (wynik hodowli dodatni dla *C. krusei*)
B – Strzępki i blastospory (hodowla dodatnia dla *C. albicans*)

RYCINA 4.5 Barwienie metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja w oleju). 101
A – Blastospory
B – Strzępki i blastospory

RYCINA 5.1 A i B – Trichomonady widoczne po barwieniu metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja olejowa). 114

RYCINA 5.2 „Szyjka truskawkowa". 119

RYCINA 5.3 Mikroskopia preparatu mokrego. 119
A – Kilka rzęsistków i stan zapalny (200x)
B – Rzęsistka z typowymi strukturami: wici na zewnątrz i hydrogenosomy wewnątrz (400x)
C – Kilka rzęsistków, stan zapalny i bakteryjne zapalenie pochwy (400x, kontrast fazowy)

RYCINA 6.1 Typowa wydzielina związana z cytolitycznym zapaleniem pochwy. 134

RYSUNEK 6.2. Cytolityczne zapalenie pochwy. 135
A – badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy)
B – barwienie metodą Grama (1000x, immersja olejowa); cytologia (konwencjonalna) (400x)

RYCINA 6.3 Leptothrix widoczny w mikroskopii preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy). 138
A – Leptothrix i normalna mikroflora tła B – Leptothrix i blastospory *Candida* spp.

RYCINA 6.4 Leptothrix widoczny przy użyciu barwienia metodą Grama (1000x, immersja olejowa). 139

RYCINA 7.1 Ciężkie tlenowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy. 146
A – wybroczyny w pochwie i na szyjce macicy B – obfita wydzielina
C – zajęcie przedsionka pochwy

RYCINA 7.2 Aerobowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy w preparacie mokrym 147
(400x, kontrast fazowy). A – umiarkowane tlenowe zapalenie pochwy
B i C – ciężkie tlenowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy

RYCINA 7.3 Objawy tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy w barwieniu metodą Grama 147
(1000x, immersja olejowa). Łańcuchy ziarniaków widoczne w A i B.

RYCINA 8.1 A i B – Obraz kolposkopowy pochwy kobiety po menopauzie. 159
Utrata fałdów pochwy, wybroczyny i łatwe krwawienie.

RYCINA 8.2 Schemat postępowania w przypadku podejrzenia atrofii pochwy/atroficznego zapalenia pochwy. 160

RYSUNEK 8.3 Badanie mikroskopowe w preparacie mokrym (powiększenie 400x, kontrast fazowy). 161
A – zanik pochwy B – zanikowe zapalenie pochwy

RYCINA 8.4 Barwienie metodą Grama (1000x, immersja olejowa), zanik pochwy. 161
A – zanik pochwy B – zanikowe zapalenie pochwy

RYCINA 9.1 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (200x) z pochwy dziewczynki przed okresem dojrzewania. 174
A – Wyłącznie komórki parabazalne; brak pałeczek kwasu mlekowego B – Objawy zapalenia w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy

RYCINA 9.2 Zaczerwienienie sromu i okolicy odbytu u młodej dziewczynki z bakteryjnym zapaleniem pochwy (*S. pyogenes*). 177

Redaktorzy:

Pedro Vieira-Baptista (https://orcid.org/0000-0001-5335-6770) **Colleen K. Stockdale** (https://orcid.org/0000-0003-0074-3261) **Jack Sobel** (https://orcid.org/0000-0002-5589-4609)

Autorzy (w porządku alfabetycznym):

Susana Aidé (https://orcid.org/0000-0002-4212-0022)
Katedra Matki i Dziecka, Wydział Medycyny, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazylia
Choroby dolnych dróg rodnych, Szpital Uniwersytecki António Pedro, Niterói, Rio de Janeiro, Brazylia

Jacob Bornstein (https://orcid.org/0000-0003-1932-5270)
Wydział Medyczny Uniwersytetu Bar-Ilan

Fulvio Borella (https://orcid.org/0000-0001-8398-7557)
Ginekologia i położnictwo 1, Katedra Nauk Chirurgicznych, Miasto Zdrowia i Nauki, Uniwersytet w Turynie, Turyn, Włochy.

Catriona Bradshaw (https://orcid.org/0000-0002-6643-5678)
Centrum Zdrowia Seksualnego w Melbourne, Uniwersytet Monash, Wiktoria, Australia

Libby Edwards (https://orcid.org/0009-0001-8902-5532)
Klinika Południowo-Wschodnia ds. Sromu, Karolina Północna, USA

Sophia Ehrström (https://orcid.org/0000-0001-8945-9050) Considra Gyn,
Szpital Nacka, Sztokholm, Szwecja Instytut Karolinska, Szpital Danderyd,
Sztokholm, Szwecja

Gayle Fischer (https://orcid.org/0000-0002-6382-2576)
Uniwersytet w Sydney, Nowa Południowa Walia, Australia
Szpital Royal North Shore, St Leonard's, Nowa Południowa Walia, Australia

Švitrigailė Grincevičienė (https://orcid.org/0000-0003-0370-0523)
Uniwersytet Wileński, Centrum Nauk Przyrodniczych, Instytut Biotechnologii, Wilno, Litwa

Patricia J. Kissinger (https://orcid.org/0000-0002-2038-9151)
Szkoła Zdrowia Publicznego i Medycyny Tropikalnej Uniwersytetu Tulane, Los Angeles, USA

Roni Kraut (https://orcid.org/0000-0003-3354-4955)
Katedra Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Alberty, Alberta, Kanada

Iara Linhares (https://orcid.org/0000-0002-7846-6885)
Katedra Położnictwa i Ginekologii, Wydział Medyczny Uniwersytetu w São Paulo, Brazylia

Colin MacNeill (https://orcid.org/0009-0000-7486-2701)
Oddział Chorób Sromu i Pochwy, Katedra Położnictwa i Ginekologii, Harvard Vanguard Medical Associates, Atrius Health, MA, USA

José Martinez de Oliveira (https://orcid.org/0000-0001-8608-0248)
Centrum Badań Naukowych w Dziedzinie Zdrowia, Uniwersytet Beira Interior, Covilhã, Portugalia

Werner Mendling (https://orcid.org/0000-0002-6845-9411)
Niemieckie Centrum Zakażeń w Ginekologii i Położnictwie przy Szpitalu Uniwersyteckim Helios, Wuppertal, Niemcy

Caroline Mitchell (https://orcid.org/0000-0001-9924-2349)
Centrum Biologii Rozrodu im. Vincenta, Massachusetts General Hospital, MA, USA Harvard Medical School, MA, USA

Christina A. Muzny (https://orcid.org/0000-0002-4005-3858)
Oddział Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Alabama w Birmingham, Birmingham, AL, USA

Paul Nyirjesy (https://orcid.org/0000-0001-5309-2971)
Sidney Kimmel Medical College przy Uniwersytecie Thomasa Jeffersona, Filadelfia, Pensylwania, USA

Caroline Oliveira (https://orcid.org/0000-0002-7207-7969)
Federalny Uniwersytet Fluminense, Rio de Janeiro, Brazylia

Faustino R. Pérez-López (https://orcid.org/0000-0002-2801-416X) Wydział
Medyczny Uniwersytetu w Saragossie, Saragossa, Hiszpania Instituto Aragonés
de Ciencias de la Salud, Saragossa, Hiszpania

Erica L. Plummer (https://orcid.org/0000-0001-5710-2671)
Centralna Szkoła Kliniczna, Uniwersytet Monash, Melbourne, Australia

Mario Preti (https://orcid.org/0000-0002-1573-3114)
Katedra Nauk Chirurgicznych, Uniwersytet w Turynie, Turyn, Włochy

Koray Görkem Saçıntı (https://orcid.org/0000-0002-8602-9714)
Wydział Medyczny Uniwersytetu w Ankarze, Katedra Położnictwa i Ginekologii, Ankara, Turcja

Francesco de Seta (https://orcid.org/0000-0003-1611-0813)
Wydział Nauk Medycznych, Chirurgicznych i Zdrowotnych, Uniwersytet w Trieście, Triest, Włochy Instytut Zdrowia Matki i Dziecka IRCCS B. Garofolo, Triest, Włochy

Ana Rita Silva (https://orcid.org/0009-0003-7587-3922)
Unilabs Portugal – Diagnostyka laboratoryjna molekularna, Porto, Portugalia

Henrique Soares (https://orcid.org/0000-0001-6864-9912)
Oddział Neonatologii, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugalia Katedra Ginekologii-Położnictwa i Pediatrii, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugalia

Jack Sobel (https://orcid.org/0000-0002-5589-4609)
Wayne State University School of Medicine, MI, USA

Ryan Sobel (https://orcid.org/0000-0002-1959-2910)
Jefferson Health, Filadelfia, Pensylwania, USA
Sidney Kimmel Medical College przy Uniwersytecie Thomasa Jeffersona, Filadelfia, Pensylwania, USA

Carlos Sousa (https://orcid.org/0000-0003-0708-6874)
Unilabs Portugal – Molecular Laboratory Diagnostics, Porto, Portugalia

Colleen K. Stockdale (https://orcid.org/0000-0003-0074-3261)
Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Iowa City, IA, USA

Päivi Tommola (https://orcid.org/0009-0000-2634-474X)
Uniwersytet Helsiński, Finlandia

Isabel do Val (https://orcid.org/0000-0002-9885-2724)
Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Wydział Medycyny, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazylia
Choroby dolnych dróg rodnych, Szpital Uniwersytecki im. António Pedro, Niterói, Rio de Janeiro, Brazylia

Gary Ventolini (https://orcid.org/0000-0001-8067-7342)
Wydział Medycyny, Centrum Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Texas Tech, PB, Teksas, USA

Hans Verstraelen (https://orcid.org/0000-0002-4070-1587)
Katedra Położnictwa i Ginekologii, Szpital Uniwersytecki w Gandawie, Gandawa, Belgia Katedra Budowy i Regeneracji Człowieka, Wydział Medycyny i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet w Gandawie, Gandawa, Belgia

Pedro Vieira-Baptista (https://orcid.org/0000-0001-5335-6770)
Oddział Dolnych Dróg Rodnych, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugalia Szpital Lusíadas Porto, Porto, Portugalia
Katedra Ginekologii, Położnictwa i Pediatrii, Wydział Medycyny Uniwersytetu w Porto, Porto, Portugalia

Konflikty interesów

Catriona Bradshaw

- **Finansowanie badań:** National Health and Medical Research Funding oraz Australian Research Council

Werner Mendling

- **Rady doradcze:** Bayer AG, Gedeon Richter Plc., Johnson & Johnson Inc., Meda Pharma GmbH, PhagoMed Biopharma GmbH, Dr. August Wolff GmbH & Co.
- **Wynagrodzenia konsultantów:** Aristo Pharma GmbH, Bayer AG, Dr. August Wolff GmbH & Co., Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, KARO Pharma AB, Medinova AG, Pierre Fabre SA, Sekisui Diagnostics Co.

Caroline Mitchell

- **Finansowanie badań:** Scynexis Inc.
- **Wynagrodzenie za konsultacje/honoraria:** Ferring Pharmaceuticals Plc., Scynexis Inc., UpToDate Inc.

Christina A. Muzny

- **Finansowanie badań:** NIH/NIAID, Abbott, Gilead Inc., Lupin Inc.
- **Wynagrodzenie za konsultacje/honoraria:** Scynexis Inc., BioNTech SE, Cepheid Inc., Abbott, Roche AG
- **Honoraria za wykłady edukacyjne i recenzje:** Visby Medical Inc., Scynexis Inc., Elsevier Ltd, UpToDate Inc.

Paul Nyirjesy

- **Wynagrodzenie za konsultacje/honoraria:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc., Hologic Inc.

Francesco de Seta

- **Rady doradcze:** Bayer AG, Alfasigma SpA, Gedeon-Richter Plc., Medinova AG
- **Wynagrodzenia za doradztwo/honoraria:** HIS Ltd, Uniderm Ltd, Depofarma SpA

Jack Sobel

- **Wynagrodzenie za doradztwo/honoraria:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc.
- **Honoraria za wykłady edukacyjne i recenzje:** UpToDate Inc.

Pedro Vieira-Baptista

- **Finansowanie badań:** Seegene Inc.
- **Honoraria za wykłady edukacyjne:** Seegene Inc., Medinova AG, Merck & Co., Inc.

Wszyscy pozostali autorzy nie zgłosili żadnych konfliktów interesów.

Sponsorowanie
Nieograniczona dotacja edukacyjna od firmy Scynexis, Inc.

Za całą treść i podane dane odpowiada wyłącznie autor.

PRZEDMOW

Zapalenie sromu i pochwy należy do najczęstszych schorzeń ginekologicznych zarówno w podstawowej opiece zdrowotnej, jak i w specjalistycznej opiece nad dolnymi drogami rodnymi na całym świecie, a większość kobiet doświadcza co najmniej jednego epizodu tej choroby w ciągu życia. W związku z tym na całym świecie istnieje ogromna potrzeba jednolitych, uproszczonych i znormalizowanych wytycznych dotyczących zarówno diagnozowania, jak i leczenia infekcji sromu i pochwy, dlatego też na poziomie krajowym stowarzyszenia lekarzy podjęły się już publikacji wytycznych mających na celu optymalizację terapii, jednak często z uwzględnieniem znacznych różnic wynikających z różnic w dostępności badań diagnostycznych, wiedzy klinicznej, dostępności leków i dostępu do nich. Ponadto szybki postęp w rozwoju i dostępności nowych testów diagnostycznych oraz środków terapeutycznych wymaga częstej aktualizacji wytycznych. Niestety, terminowe aktualizacje często nie są dostępne. Czy zatem lekarze potrzebują kolejnej wersji instrukcji i wytycznych? Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy (ISSVD) jest organizacją wyjątkową, a jej członkowie z całego świata odzwierciedlają zróżnicowane potrzeby i standardy różnych społeczności. Międzynarodowy skład zespołów „redakcyjnych" stworzył zatem okazję do ujednolicenia wytycznych w celu odzwierciedlenia zróżnicowanych potrzeb kobiet w społeczeństwach, w których występują różnice w zakresie potrzeb pacjentek i dostępności lekarzy. Nowe zalecenia ISSVD mają na celu przezwyciężenie różnic kulturowych, społecznych i finansowych w społeczeństwach na całym świecie poprzez wykorzystanie naszego podejścia zespołowego. Cechą charakterystyczną zaleceń ISSVD było również uwzględnienie solidnego podłoża edukacyjnego dla każdej jednostki klinicznej wraz z uzasadnieniem leczenia. Autorzy uznali, że nastąpił znaczny postęp w zakresie testów diagnostycznych, odzwierciedlający zastosowanie osiągnięć technologii molekularnej w nowych, lepszych testach diagnostycznych. W opinii autorów podkreślono, że podejście „syndromiczne" nie jest już akceptowalne i że należy za wszelką cenę unikać empiryzmu w wyborze leczenia. Ostateczne wytyczne powstały po szeroko zakrojonym przeglądzie i dyskusji. Nowe zalecenia ISSVD będą regularnie i często aktualizowane i odzwierciedlają poglądy oraz doświadczenie członków stowarzyszenia, w tym wysoko cenionych ekspertów o światowej renomie.

Opracowanie wytycznych na rok 2023 stanowi nie tylko znaczący wkład w poprawę zdrowia kobiet, ale jest również wyrazem altruizmu wszystkich osób, które się do tego przyczyniły.

Dr J. D. Sobel

Wybitny profesor medycyny
Emerytowany dziekan Wydziału Medycznego Uniwersytetu Wayne State

UWAGA

Do udziału w tej misji zaproszono członków i osoby niebędące członkami Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy (ISSVD), uznanych za ekspertów w dziedzinie zapalenia sromu i pochwy, pochodzących z różnych krajów i środowisk.

Uczestnicy byli zaangażowani w jedną lub więcej grup roboczych, w zależności od ich wiedzy specjalistycznej i zainteresowań.

Każda grupa przeprowadziła przegląd systematyczny i na jego podstawie opracowała projekt. Kolejnym etapem procesu była dyskusja nad projektami, w której mogli wziąć udział wszyscy uczestnicy zaangażowani w opracowanie niniejszego dokumentu. Na koniec wszystkie projekty zostały sprawdzone przez redaktorów i w razie potrzeby odesłane do ponownej dyskusji.

Poziomy dowodów i stopnie zaleceń w końcowych tabelach każdego rozdziału oparto na „Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence".[1]

Ostateczna wersja dokumentu została zaakceptowana przez wszystkich autorów.

[1] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence. https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-lev-els-of-evidence-march-2009

NORMALNE WYŁADOWANIE

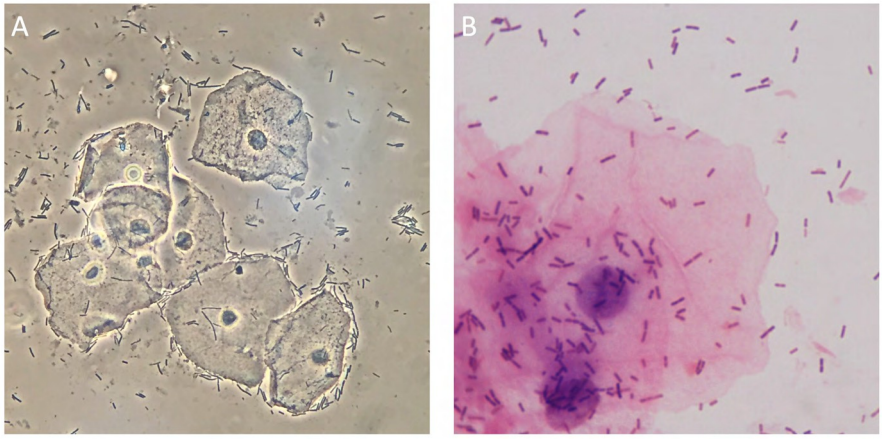
1

(kolejność alfabetyczna)
Švitrigailė Grincevičienė
Iara Linhares
José Martinez de Oliveira

1.1
Mikrobiom pochwy i inne składniki prawidłowej wydzieliny

Wydzielina z pochwy to płyn wydzielany z pochwy. Może mieć charakter patologiczny lub fizjologiczny.[1] Normalna wydzielina jest zazwyczaj przezroczysta lub biała i nie ma nieprzyjemnego zapachu. Konsystencja waha się od gęstej i lepkiej do elastycznej.[2] Normalna ilość wydzieliny z pochwy wynosi około 1–3 ml dziennie.[3] Kobiety mogą mieć różne wyobrażenia na temat tego, czym jest normalna wydzielina.[4] Czasami kobiety mogą zauważać zwiększoną wydzielinę (jako objaw) i mieć „normalną" wydzielinę. Niemniej jednak potrzebna jest większa wiedza i więcej wskaźników normalności.[5,6]

Płyny obecne w pochwie obejmują te, które pochodzą z samej pochwy, ale także z szyjki macicy i górnych dróg rodnych, a także niektóre, które nie są wytwarzane przez kobietę.[7] (Rysunek 1.1)



Rysunek 1.1. Normalna wydzielina z pochwy.

A – Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy) B – Barwienie metodą Grama (1000x, immersja olejowa).

W związku z tym wartość pH wydzieliny pochwowej wynika z mieszanki wartości pH szyjki macicy, pochwy i nasienia, jeśli kobieta niedawno odbyła stosunek płciowy bez zabezpieczenia.
Smarowanie pochwy zależy od ilości i jakości wysięku z krążenia tętniczego. Jego ilość odzwierciedla dominującą siłę ciśnienia z naczyń i jego odpowiednik, ciśnienie nabłonkowe. Płyn śródmiąższowy przechodzi do jamy i, zgodnie ze swoimi właściwościami reologicznymi, rozprzestrzenia się i pokrywa całą pochwę.[8]

Wśród substancji zawartych w wydzielinie pochwowej znajdują się substancje lotne, które powodują jej charakterystyczny zapach, takie jak kwas octowy lub krezol.[9] Ponieważ kwas mlekowy jest głównym produktem metabolizmu pałeczek kwasu mlekowego i jednym z głównych czynników zakwaszających wydzielinę pochwową, oczekuje się, że zapach mlekowy będzie charakterystyczny dla stanu prawidłowego. Niemniej jednak brak wyczuwalnego zapachu jest również uważany za normalny.

Czas pokaże, czy wśród ponad tysiąca białek obecnych w wydzielinie pochwowej znajdują się takie, które okażą się przydatne w odróżnianiu wydzieliny prawidłowej od nieprawidłowej.[10] Składniki wydzieliny pochwowej można podzielić na: komórki gospodarza, mikroorganizmy oraz składniki rozpuszczalne. Wszystkie trzy czynniki decydują o barwie, zapachu, lepkości i ilości wydzieliny.

Składniki komórek gospodarza

Składniki komórek gospodarza obejmują komórki nabłonkowe i leukocyty. Pochwę wyściela wiele warstw nabłonka płaskiego wielowarstwowego. Komórki nabłonkowe są nieustannie złuszczane do światła pochwy.[11] Zdrowy wydzielina pochwowa zawiera głównie komórki powierzchniowej warstwy pochwy i nabłonka szyjki macicy, ponieważ nie są one utrzymywane razem przez połączenia ścisłe.[11,12] Przejście komórek nabłonkowych z warstwy podstawowej do warstwy wierzchołkowej zajmuje około 96 godzin. Co 4 godziny utracana jest jedna warstwa komórek; jednak tempo złuszczania się zmienia w zależności od stosunków płciowych, stosowanych produktów dopochwowych oraz stanu hormonalnego. Rozpad komórek nabłonkowych jest głównym źródłem glikogenu – głównego substratu dla pałeczek kwasu mlekowego. Połączenia między komórkami nabłonkowymi są słabsze w porównaniu z komórkami skóry i nie ulegają keratynizacji ani nie tworzą otoczki lipidowej. Przepuszczalność jest zwiększona dla wszystkich składników, w tym dla leukocytów.[11]

Leukocyty stanowią również część komórek obecnych w zdrowej pochwie, przy czym dominującą grupę stanowią limfocyty T.[13] Wykrywalne są również granulocyty, limfocyty B i makrofagi, ale stanowią one niewielką część.[13, 14] Skład leukocytów różni się od składu we krwi, co wskazuje, że nie są one wynikiem „pasywnego" napływu przez tkankę.[13] Jednak komórki NK w pochwie przypominają te występujące w krwiobiegu, w przeciwieństwie do komórek zidentyfikowanych w górnych drogach rodnych, i odgrywają ważną rolę w ograniczaniu infekcji wirusowych.[14] Ektropium szyjki macicy (fizjologiczne zjawisko rozwojowe, w którym połączenie płaskonabłonkowo-cylindryczne znajduje się w szyjce zewnętrznej), gdy jest wyraźne, może powodować wydzielinę zawierającą leukocyty.[15] Może również wystąpić przejściowa obecność leukocytów pochodzących z nasienia partnera, co może być źródłem przenoszenia chorób. Należy to uwzględnić podczas interpretacji obecności komórek zapalnych w badaniu mikroskopowym preparatu mokrego, dlatego ważne jest, aby znać czas, jaki upłynął od ostatniego stosunku płciowego.

Składniki rozpuszczalne i śluz

Składniki rozpuszczalne obejmują wydzieliny komórek gruczołowych szyjki macicy i górnych dróg rodnych, resztki złuszczonych komórek nabłonka pochwy, produkty przemiany materii mikroorganizmów, a także liczne substancje przenoszone do pochwy z krążenia ogólnoustrojowego. Śluz szyjki macicy pokrywa powierzchnię pochwy i tworzy barierę ochronną. Skład śluzu pochwowego obejmuje od 2 do 5% glikoprotein mucynowych oraz 1% innych wydzielanych czynników, takich jak przeciwciała, białka przeciwbakteryjne i peptydy. Wydzielane mucyny tworzą żel lepkosprężysty. Węglowodany w płynie stanowią ponad 80% masy śluzu i składają się z N-acetyloglukozaminy, N-acetylogalaktozaminy, galaktozy, fukozy i kwasu sialowego.[16] Estrogeny i progesteron wpływają na pH pochwy, jej lepkość i zawartość białka.[16, 17] Późniejsze uwalnianie glikogenu z złuszczonych komórek i jego rozkład przez amylazę pochwową stanowią główne źródło składników odżywczych wykorzystywanych przez pałeczki kwasu mlekowego.[18] Dane wskazują, że amylaza pochwowa jest wytwarzana zarówno przez gospodarza, jak i różne bakterie (tj. *Lactobacillus crispatus, L. iners, Bifidobacterium lacrimalis* i *B. vaginale*).[19] Rozkłada ona glikogen na monosacharydy, disacharydy i trisacharydy, udostępniając go dla metabolizmu pałeczek kwasu mlekowego.[19, 20]

Opisano stężenia lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilową, metaloproteinazy macierzy 8 oraz kwasu D- i L-mlekowego w wydzielinie pochwowej.[18] Komórki nabłonka pochwy stanowią element układu odpornościowego wrodzonego i uwalniają związki przeciwbakteryjne, a także cytokiny aktywujące odporność specyficzną wobec antygenów, które są częścią rozpuszczalnego środowiska wydzieliny pochwowej.[21] Stężenie komórek i związków o działaniu immunologicznym w pochwie zmienia się w zależności od składu mikroflory pochwy. Poziomy te są zazwyczaj niższe, gdy dominującą bakterią jest *L. crispatus*.[22]

Mikroorganizmy

W wydzielinach pochwowych występują bakterie, grzyby, wirusy, archeony i pierwotniaki.[23] Zróżnicowana populacja bakterii cukroolitycznych, składająca się głównie z pałeczek kwasu mlekowego, jest często określana jako pałeczki Döderleina i stanowi najczęstsze organizmy zakwaszające środowisko pochwy.
Poniżej znajduje się ogólny opis mikroflory pochwy i innych składników pochwy, które zazwyczaj występują u zdrowych kobiet w wieku rozrodczym. Należy jednak pamiętać, że ze względu na różnice genetyczne, czynniki fizjologiczne i czynniki środowiskowe trudno jest zdefiniować „normalne" środowisko pochwy, które obejmowałoby wszystkie zdrowe kobiety.[23]

Bakterie

Mikrobiota uwalnia metabolity i rozkłada makroskładniki odżywcze. Słownictwo opisujące różne aspekty mikrobiomu zostało wyjaśnione przez Verstraelena *i in*.[23] U większości kobiet w pochwie dominuje liczebnie jeden z czterech gatunków z rodzaju *Lactobacillus*: *L. crispatus, L. iners, L. jensenii* lub *L. gasseri*.[24, 25] Pałeczki kwasu mlekowego wytwarzają kwas mlekowy i regulują pH, modulują lokalną odporność oraz uwalniają bakteriocyny.[26] Przyczyna, dla której zazwyczaj tylko jeden z tych gatunków pałeczek kwasu mlekowego staje się dominujący u konkretnej kobiety, pozostaje nieustalona. Najczęściej cytowaną klasyfikacją mikrobiomów pochwy jest ta ustanowiona przez Ravela *i in*. w 2011 r., która dzieli je na pięć typów stanu społeczności (CST).[24] Cztery z CST są zdominowane przez pałeczki kwasu mlekowego: CST-I, CST-II, CST-III i CST-V, w których dominującymi gatunkami są *L.*

odpowiednio *L. crispatus, L. gasseri, L. iners* i *L. jensenii*.[23,24] CST-IV charakteryzuje się dużą różnorodnością bakteryjną i w literaturze naukowej jest zazwyczaj uznawany za stan „ryzykowny" dla społeczności.[23,27]

Gdy liczba bakterii z rodzaju Lactobacillus nie jest wysoka, najczęstszymi alternatywami są dominacja gatunków z rodzaju *Gardnerella* lub sytuacja, w której żaden gatunek bakterii nie stanowi ponad 50% wszystkich zidentyfikowanych gatunków bakteryjnych, a zamiast tego występuje mieszanka o zmiennym składzie, obejmująca wiele gatunków bakterii beztlenowych i fakultatywnych. Dominacja *L. crispatus, L. jensenii* i *L. gasseri* była historycznie kojarzona ze zdrowiem pochwy, podczas gdy przewaga *L. iners* lub różnorodność bakterii wiąże się z dysbiozą pochwy.[28, 29] Należy zauważyć, że większość kobiet, u których dominują te ostatnie mikroorganizmy, jest bezobjawowa. *L. iners* opisuje się zarówno jako posiadający doskonałe zdolności adaptacyjne dzięki odporności na nadtlenek wodoru i tolerancji na wahania środowiskowe (pH, krwawienie miesiączkowe, stężenie śluzu, infekcje, hormony), jak i przyczyniający się do bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) poprzez wydzielanie inerolizyny.[29,30] Przy ocenie „normalności" mikrobiomu pochwy należy brać pod uwagę długoterminowe zdrowie kobiet i ich potomstwa, a nie tylko brak objawów.[23]

W pochwie występują również gatunki inne niż pałeczki kwasu mlekowego, a czasami stanowią one przeważającą część flory bakteryjnej. Częstość ich występowania może się różnić w zależności od etapu życia oraz czynników etnicznych i rasowych.[23] Na przykład u noworodków dominować mogą gatunki z rodzajów *Prevotella* lub *Sneathia*, natomiast u kobiet po menopauzie częściej spotyka się gatunki z rodzajów *Gardnerella* i *Bifidobacterium*.[31, 32] *Leptotrichia amnionii* i *Fannyhessea (Atopobium) vaginae* występują częściej wśród Afroamerykanek.[33] Metody molekularne pozwalają na wykrycie ogromnej różnorodności bakterii, ale patogenność większości z nich pozostaje nieznana. Przykładami takich bakterii są *Mycoplasma* spp. i *Ureaplasma* spp.[34] Wykrycie bakterii (z wyłączeniem przypadków takich jak *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae*) nie określa, czy wydzielina z pochwy jest prawidłowa, czy nieprawidłowa. Na przykład *L. iners* występuje zarówno u kobiet z dysbiozą pochwy, jak i u kobiet bez niej.[34] Ponadto wykrycie *Gardnerella* spp. nie jest dowodem dysbiozy.[23] Liczebność i różnorodność bakterii, wahania składu mikrobiomu pochwy (CST) w trakcie cyklu miesiączkowego oraz w ciągu całego życia zostały opisane w literaturze naukowej, wskazując zarówno na niestabilność mikrobiomu, jak i, w szczególnych przypadkach, na stabilność wzorców tych wahań.[3, 32, 35, 36]

Wirusy

Najnowsze badania poszerzyły listę wirusów zidentyfikowanych w pochwie zdrowych kobiet. Opisano dwie szerokie grupy wirusów: bakteriofagi (wirusy atakujące bakterie) oraz inne wirusy eukariotyczne.[37, 38]

Dominujące bakteriofagi należą do rzędu Caudovirales, a zwłaszcza do rodzin Myoviridae, Siphoviridae i Podoviridae.[37,39] Dominacja ta może jednak wynikać z tendencyjności w zgłaszaniu przypadków. Inne rodziny bakteriofagów to Herelleviridae i Ackermannviridae, Inoviridae, Microviridae, Lipothrixviridae, Tectiviridae oraz Plasmaviridae. Bakteriofagi odgrywają ważną rolę w zapaleniu błony śluzowej pochwy poprzez indukowanie odpowiedzi zapalnej z udziałem interferonu typu 1.[37,40] Da Costa *i in.* w 2021 r., oceniając próbki od 107 kobiet w ciąży, opisali częstość występowania gatunków fagów jako: fagi *Bacillus* spp. u 43,6% kobiet, fagi *Escherichia* spp. u 40,9%, fagi z *rodzaju Staphylococcus* spp. u 36,4%, Gokushovirus u 30,0% oraz fagi z rodzaju *Lactobacillus* spp. u 26,4%.[41]

Wśród wirusów eukariotycznych dominują wirusy z rodziny Papillomaviridae, a następnie inne wirusy z dwuniciowym kwasem dezoksyrybonukleinowym (DNA), w tym z rodzin Polyomaviridae, Herpesviridae, Genomoviridae, Adenoviridae i Poxviridae, oraz wirusy z jednoniciowym DNA, takie jak te z rodziny Anelloviridae.[37,42-44] Wirusy DNA, takie jak z rodzin Herpesviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Poxviridae i Adenoviridae, są uważane za patogenne, podobnie jak wirusy rybonukleinowe (RNA), takie jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) i wirus Zika.[37] Chociaż wykazano, że obecność pozornie niepatogennego wirusa opryszczki zwiększa wrażliwość immunologiczną na endogenne bakterie pochwy u myszy, nie odnotowano wpływu wirusów DNA w pochwie na skład bakteryjny.[45]

Drożdżaki

Kolonizacja pochwy u zdrowych kobiet przez grzyby z rodzaju Candida, zwłaszcza *C. albicans*, występuje często.[46,47] Składniki układu odpornościowego obecne w pochwie zdrowych kobiet są zazwyczaj w stanie zapobiegać przemianie *C. albicans* z łagodnej postaci drożdżakowej do inwazyjnej postaci strzępkowej, a także ograniczać jego zdolność do namnażania się.[48, 49] U większości zdrowych kobiet obecność niewielkiej ilości *C. albicans* nie ma widocznego wpływu na skład flory bakteryjnej pochwy.[50, 51] Co więcej, niektórzy badacze wysunęli hipotezę o potencjalnych korzyściach, takich jak hamowanie *E. coli* w przypadkach kolonizacji.[52] *C. glabrata*, drożdżak nie tworzący strzępek, jest drugim najczęściej izolowanym grzybem z pochwy.[53, 54] U niektórych kobiet, zwłaszcza z cukrzycą typu I, drożdżak ten może być odpowiedzialny za objawy.[53, 55] Wydaje się, że to nie konkretny gatunek, a raczej interakcja patogenu (tj. wydzielanie kandidalizyny), gospodarza (tj. cytokiny zapalne) i środowiska (tj. mikrobiom, hormony, aktywność seksualna) może prowadzić do wystąpienia objawów.[56]

1.2
Normalne zmiany w wydzielinie z pochwy w trakcie cyklu miesiączkowego

Ilość wydzieliny szyjkowej zmniejsza się w trakcie cyklu miesiączkowego, podczas gdy wzrasta ilość wysięku pochwowego. W okresie poprzedzającym miesiączkę wytwarzanych jest dziennie około 1–3 ml wydzieliny. Jej konsystencja i rozmieszczenie pozostają stabilne przez cały cykl.[3]

Cykliczne wahania poziomu estrogenu i progesteronu mają wpływ na środowisko immunologiczne błony śluzowej narządów płciowych.[57, 58] Stężenie białek różni się w fazie folikularnej, owulacyjnej i lutealnej. Fazy lutealna i folikularna wiążą się z większą aktywacją neutrofili/leukocytów oraz szlaków migracji komórek. W fazie owulacyjnej nasilają się szlaki przeciwbakteryjne i gojenia ran, podczas gdy szlaki cytokin zapalnych ulegają osłabieniu. Mikrobiom moduluje zależne od fazy lutealnej zmiany w proteomie błony śluzowej pochwy, co prowadzi do osłabienia funkcji barierowej błony śluzowej w tej fazie.[57]

Odsetek leukocytów obserwowany na preparatach mikroskopowych z preparatem mokrym pozostaje zazwyczaj stabilny w trakcie cyklu miesiączkowego i nie wykazuje korelacji z liczbą białych krwinek.[3] Szlaki neutrofilowe, przeciwbakteryjne oraz związane z homeostazą tkankową mogą ulegać znaczącym zmianom w poszczególnych fazach cyklu miesiączkowego.[57]

Mikrobiom pochwy zdrowej kobiety może pozostawać stabilny w każdym cyklu menstruacyjnym lub ulegać wahaniom.[36,59,60] Menstruacja radykalnie zmienia skład mikrobiomu. Dwie trzecie kobiet

na początku miesiączki występują duże ilości bakterii z rodzaju Lactobacillus.[3] Jednak liczebność *L. crispatus* zmniejsza się ponad 100-krotnie, podczas gdy wzrasta udział *L. iners*.[61] Różnorodność mikrobiomu pochwy jest znacznie większa w porównaniu z tą obserwowaną w fazie folikularnej lub lutealnej.[59] W ostatnich dniach cyklu miesiączkowego obserwuje się intensywny wzrost gatunków innych niż pałeczki kwasu mlekowego, a mianowicie *Gardnerella* spp., *P. bivia* i *F. vaginae*.[3, 61] Proces ten wiąże się ze wzrostem pH pochwy. Po menstruacji liczebność paciorkowców grupy B, *E. coli*, *Gardnerella* spp. i *Prevotela* spp. nieznacznie spada, podczas gdy wzrasta liczebność *C. albicans*, *Bacteroides fragilis* i *Ureaplasma urealiticum*.[3]

Również cykle menstruacyjne mają wpływ na mikrobiom – silniejsze krwawienie wiąże się z większą liczebnością bakterii *Propionibacterium acnes* w próbkach pobranych z szyjki macicy. Regularne cykle menstruacyjne są ujemnie skorelowane z obecnością bakterii *L. vaginalis, L. johnsonii* i gatunków z rodzaju *Weissella* oraz z niższym poziomem metabolitów w osoczu (androstenedionu, testosteronu i lipoprotein o niskiej gęstości w surowicy).[62]

Stosowanie środków antykoncepcyjnych może powodować zmiany w mikrobiomie u niektórych kobiet, podczas gdy u innych wpływ ten jest minimalny.[63,64] Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub wkładek domacicznych zawierających lewonorgestrel (LVN-IUS) nie wydaje się mieć szkodliwego wpływu na skład ani różnorodność mikrobiomu pochwy.[59, 65, 66] W rzeczywistości niektóre dane sugerują, że stosowanie hormonów płciowych w celach antykoncepcyjnych sprzyja eubiozie; efekt ten nie jest jasny w przypadku środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen.[64, 65] Zmiany w mikrobiomie pochwy obserwuje się głównie u kobiet niestosujących hormonalnej antykoncepcji i są one mniej widoczne w przypadku LVN-IUS, nawet po wykluczeniu kobiet bez krwawień miesiączkowych.[59]

Podsumowując, mikrobiom pochwy jest bardzo wrażliwy na cykl menstruacyjny i stężenie hormonów we krwi. Nie wiadomo jednak, dlaczego u niektórych kobiet mikrobiom pozostaje stabilny, podczas gdy u innych różnorodność i liczebność mikroorganizmów zmienia się bardzo szybko.

1.3
Normalna wydzielina z pochwy przy fizjologicznym niedoborze estrogenu (dziewczęta przed miesiączką, kobiety po porodzie i po menopauzie)

Normalna wydzielina z pochwy zmienia się w różnych etapach życia, ponieważ mikrobiom pochwy jest systemem dynamicznym, zależnym od gospodarza (czynniki zapalne), środowiska oraz adaptacji bakterii pochwowych (dominacja gatunków w niszy ekologicznej i ich metabolitów) do środowiska (czynniki hormonalne, aktywność seksualna).[23, 56]

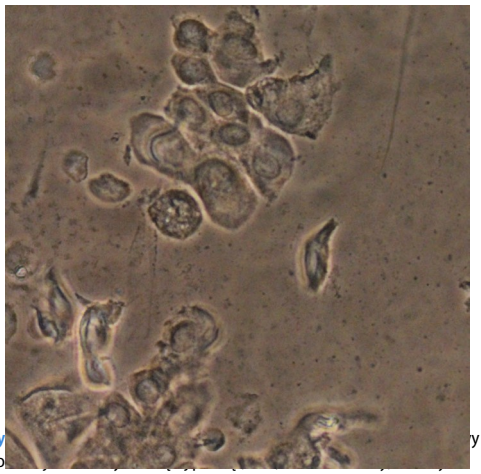
W cyklu życia kobiety występują trzy fizjologiczne okresy hipotrofii pochwy: 1) w okresie niemowlęcym, 2) w okresie poporodowym i wczesnym okresie laktacji oraz 3) po ustabilizowaniu się menopauzy.[67]

Po urodzeniu pochwa noworodka zostaje zasiedlona przez pałeczki kwasu mlekowego pochodzące od matki.[31] W pierwszym miesiącu życia błona śluzowa pochwy pozostaje pod wpływem estrogenów matki.[68] W związku z tym występuje wysoki poziom glikogenu w pochwie, liczba pałeczek kwasu mlekowego jest duża, pH pochwy jest niskie i mogą pojawić się wydzieliny.[69] W mikrobiocie pochwy noworodków można wykryć *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp. lub *Sneathia* spp., a jej skład jest zazwyczaj zbliżony do mikrobiomu pochwy lub skóry matki, odpowiednio w przypadku porodu naturalnego lub cesarskiego cięcia.[23, 31] Po tym krótkim okresie, w wyniku deestrogenizacji błony śluzowej pochwy, wzrasta pH pochwy, a także różnorodność mikroflory pochwy.

To środowisko o niskim poziomie estrogenów oraz podwyższone pH utrzymują się aż do okresu dojrzewania.[23] Mikrobiota pochwy u dziewcząt przed okresem dojrzewania charakteryzuje się dużą liczebnością gatunków innych niż pałeczki kwasu mlekowego.[68,70] Wydzielina u dziewcząt jest zazwyczaj skąpa. W miarę stopniowego wzrostu stężenia hormonów płciowych we krwi mikroflora pozbawiona pałeczek kwasu mlekowego stopniowo zmienia się w kierunku dominacji pałeczek kwasu mlekowego.[23,71,72] Nadal jednak nie jest jasne, jaki będzie skład mikroflory pochwy (CST) i jak stabilny będzie mikrobiom u nastoletniej dziewczynki. Korelacja składu mikrobiomu między matkami a ich córkami pozostaje nieustalona.[71, 73-75]

Drugim okresem stanu hipoestrogenowego jest okres poporodowy. Liczba bakterii z rodzaju Lactobacillus gwałtownie spada.[73] Proces ten może wiązać się ze spadkiem poziomu estrogenu po porodzie oraz w trakcie karmienia piersią. (Rysunek 1.2) Inna teoria głosi, że zasadowa wydzielina poporodowa hamuje rozwój bakterii z rodzaju *Lactobacillus*.[76, 77] Po zmniejszeniu ilości pałeczek kwasu mlekowego następuje wzrost udziału *Clostridia* spp., *Bacteroidia* spp., *Prevotella* spp., *Finegodia magna*, *Streptococcus anginosus* i innych rzadkich gatunków.[77] Społeczności te są podobne do mikrobiomu jelitowego w okresie poporodowym.[73]

Niektórzy autorzy twierdzą, że podwyższone pH pochwy bez objawów bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) lub innej formy dysbiozy jest wskaźnikiem menopauzy.[78] Związek między poziomem estradiolu a pH jest dobrze udokumentowany.[79] Niemniej jednak proces ten jest bardziej złożony: w okresie okołomenopauzalnym poziom hormonów we krwi spada, co zmniejsza dominację pałeczek kwasu mlekowego i zwiększa różnorodność innych gatunków.[23] Po menopauzie błona śluzowa pochwy ponownie przechodzi w stan pozbawiony estrogenów, co prowadzi do ścieńczenia nabłonka. Z powodu spadku poziomu glikogenu, a co za tym idzie zmniejszenia liczby pałeczek kwasu mlekowego i podwyższonego pH, wzrasta różnorodność występujących gatunków.[68] Gliniewicz *i wsp*. opisali sześć klastrów ekologicznych u kobiet po menopauzie zgodnie z dominującymi gatunkami: *L. crispatus, L. iners, L. gasseri, Gardnerella* spp., *Bifidobacterium* spp. oraz współdominację kilku taksonów.[32] Wcześniejsze badania, które scharakteryzowały



Ry y po
zwrócić uwagę na brak pałeczek kwasu mlekowego oraz komórek nabłonka pośredniego i powierzchniowego.

W badaniach dotyczących mikrobioty pochwy u kobiet po menopauzie odnotowano związek między różnymi składami taksonomicznymi a objawami ze strony pochwy. Na przykład Brotman *i in*. stwierdzili, że mikrobiom pochwy zdominowany przez gatunki z rodzaju *Fannyhessia (Atopobium*) (CST IVB) był związany z łagodną lub umiarkowaną atrofią, podczas gdy dominacja gatunków z rodzaju *Streptococcus* i *Prevotella* (CST IVA) wiązała się z poważnymi objawami,[80] a Shen *i wsp*. stwierdzili, że kobiety po menopauzie z dominacją *L. gasseri/L. jensenii* w mikroflorze miały mniejszą suchość pochwy w porównaniu z innymi kobietami.[81]

Znaczenie mikrobiomu w kontekście nietrzymania moczu i innych objawów ze strony układu moczowego pozostaje niejasne.[23,81]

1.4
Normalna wydzielina z pochwy w czasie ciąży

Stan fizjologiczny ciąży wynika ze zmian hormonalnych związanych z modulacją immunologiczną, zmianami behawioralnymi, zmianami fizykochemicznymi w błonie śluzowej oraz zmianami w drogach rodnych. Czynniki te modulują mikrobiom pochwy, który różni się od mikrobiomu kobiet niebędących w ciąży.[73] Ilość wydzieliny z pochwy w czasie ciąży wzrasta, prawdopodobnie z powodu zwiększonego wysięku związanego z przekrwieniem pochwy. Płyn jest zazwyczaj biały lub żółtawy i ma konsystencję kremową.

W czasie ciąży przeważają zazwyczaj bakterie z rodzaju Lactobacillus.[61, 77] Wraz z postępem ciąży flora bakteryjna staje się bardziej stabilna i mniej zróżnicowana, co prawdopodobnie wynika ze wzrostu poziomu estrogenów.[23, 73, 82] Zmiany fizjologiczne zwiększają odkładanie się glikogenu, który ulega rozkładowi na kwas mlekowy, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia pH.[35, 61, 73, 83, 84] Aktywacja procesów prozapalnych oraz obecność kwasu D-mlekowego indukują autofagię bakterii.[61, 85] Zwiększony stosunek kwasu D- do L-mlekowego sprzyja ekspresji indukora metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej pochwy, co z kolei może aktywować metaloproteinazę macierzy 8, a następnie zaburzyć integralność szyjki macicy.[77, 86] Kwas mlekowy wzmacnia uwalnianie IL-1β i IL-8 z komórek nabłonka pochwy, co sugeruje synergiczną zależność między aktywacją zapalną u gospodarza a składem mikroflory.[77] Mechanizmy te zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia tlenowego zapalenia pochwy w czasie ciąży, hamują *E. coli* i stymulują dominację *L. crispatus*.[61,87,88] Badania pokazują, że oprócz dominacji *L. crispatus* wśród kobiet rasy kaukaskiej i azjatyckiej w ciąży, powszechne są również społeczności zdominowane przez *L. jensenii* i *L. gasseri*. U kobiet pochodzenia afroamerykańskiego mikrobiota pochwy w czasie ciąży jest częściej zdominowana przez *L. iners*.[77]

1.5
Czynniki wpływające na zmiany w składzie wydzieliny z pochwy

Stres

Stres wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia bakteryjnego zapalenia pochwy (BV).[89,90] Stres powoduje uwalnianie kortyzolu i noradrenaliny z kory nadnerczy. Kortyzol wpływa na poziom estrogenu i hamuje dojrzewanie komórek nabłonka pochwy. W konsekwencji, z powodu zmniejszenia ilości glikogenu, zmniejsza się odsetek pałeczek kwasu mlekowego, a tym samym wytwarzana jest mniejsza ilość kwasu mlekowego.[91-93] Kilka badań wykazało, że nawet przy jednoczesnym podawaniu z estrogenami kortyzol hamuje odkładanie się glikogenu.[89,93] Zmiana ta osłabia właściwości przeciwzapalne produktów zawierających pałeczki kwasu mlekowego i nasila reakcję prozapalną, co prowadzi do nadmiernego rozwoju bakterii fakultatywnie beztlenowych lub nasilenia objawów zapalenia sromu i pochwy.[91] Wzrost stężenia noradrenaliny nasila reakcję prozapalną i wpływa na stabilność mikrobioty.[94]

Aktywność seksualna

Badanie przeprowadzone wśród osób świadczących usługi seksualne wykazało, że niedawna aktywność seksualna wiąże się ze zwiększoną różnorodnością mikrobiomu.[95] Niektóre zachowania seksualne zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia BV.[60,96-99] Zidentyfikowane czynniki ryzyka obejmują: częstotliwość, zwiększoną liczbę partnerów seksualnych, seks waginalny bez zabezpieczenia lub kobiety mające partnerkę. Z drugiej strony stosowanie prezerwatyw jest czynnikiem ochronnym.[93, 100, 101]

Płukanie pochwy

U niektórych kobiet stosowanie płukania pochwy wiąże się ze zmianami w wydzielinie pochwowej, a mianowicie z bakteryjnym zapaleniem pochwy (BV). Mechaniczne płukanie pochwy zmniejsza liczebność bakterii, w tym pałeczek kwasu mlekowego.[93] Jednak hamowanie rozwoju bakterii nie zawsze jest główną przyczyną zaburzeń spowodowanych płukaniem pochwy; według Hesham *i wsp*. niektóre produkty (np. ocet) nie hamują wzrostu bakterii.[102] Niemniej jednak zaobserwowano zwiększoną indukcję śmierci komórek nabłonka pochwy, wywołaną reakcją prozapalną z podwyższonym poziomem IL-6 i IL-1β przy stosowaniu octu lub jodu.[93, 102] Płukanie pochwy hamowało wzrost *E. coli*. Jeśli obecnych jest więcej pałeczek kwasu mlekowego, obserwuje się mniejszą śmiertelność komórek nabłonka.[102] Niektórzy badacze zaobserwowali, że produkty, nawet te bez wpływu na pH pochwy, zwiększają różnorodność bakterii beztlenowych i sprzyjają występowaniu objawowej kandydozy.[103, 104] Jednak niektóre badania wykazały, że zaprzestanie stosowania płukania pochwy u kobiet z BV nie wystarcza do przywrócenia mikroflory zdominowanej przez pałeczki kwasu mlekowego.[105] Po dokładnej ocenie kontekstu kulturowego należy odradzać stosowanie płukania pochwy.

Palenie tytoniu

Palenie papierosów wiąże się z BV i większą częstością występowania CST-IV.[106] Może to wynikać raczej ze sprzyjania rozwojowi bakterii z rodzajów *Gardnerella* i *Mobiluncus*, a nie z uszczuplenia populacji pałeczek kwasu mlekowego.[(107)] Stężenie[amin biogennych, takich jak agmatyna, kadaveryna, putrescyna, tryptamina i tyramina, wpływających na zjadliwość patogenów zakaźnych i przyczyniających się do powstawania nieprzyjemnego zapachu z pochwy, było wyższe wśród palaczy papierosów.[108]

Dieta

W wielu badaniach analizowano związek między dietą a składem mikroflory pochwy. Związek między mikroflorą pochwy a spożyciem cukrów, błonnika, białka lub tłuszczów pozostaje niejasny, mimo że w niektórych badaniach wysunięto hipotezę, iż dieta bogata w skrobię zwiększa poziom glikogenu w pochwie, a tym samym może mieć pozytywny wpływ na bakterie z rodzaju Lactobacillus.[109, 110] Jednak wysoki ładunek glikemiczny powiązano z postępem bakteryjnego zapalenia pochwy (BV).[111] Ponadto Saraf *i wsp*. zauważyli, że dieta wysokotłuszczowa przyczynia się do wzrostu poziomu estrogenu, a w konsekwencji do wzrostu poziomu glikogenu w pochwie.[112] Z kolei Naggers *i wsp*. stwierdzili, że wysokie spożycie tłuszczów wiązało się z ciężką postacią BV.[112] Dieta wegetariańska może wiązać się z większą różnorodnością mikroorganizmów w pochwie.[109]

1.6
Różnice rasowe w składzie wydzieliny pochwowej i mikroflory pochwy

Powszechnie wiadomo, że skład bakteryjny pochwy różni się w zależności od rasy.
L. crispatus, L. jensenii i *L. gasseri* występują zazwyczaj częściej u kobiet rasy białej i azjatyckiej niż u kobiet rasy czarnej i latynoskiej.[113] U Afroamerykanek najczęstszym profilem jest dominacja *L. iners*, a następnie *Gardnerella* spp., bakterii związanych z bakteryjnym zapaleniem pochwy (BVAB) 1 oraz *L. crispatus*.[114] Podobny wzorzec zaobserwowano również wśród kobiet pochodzenia latynoskiego.[113] Skład flory pochwy u młodych kobiet rasy czarnej był powiązany z poziomem glikogenu, a nie z estradiolem i stresem psychospołecznym.[113] W związku z tym średnie pH pochwy jest również wyższe u tych

grupy.[24,115] Przyczyny tych różnic w składzie mikroflory pochwy pozostają w sferze spekulacji. Chociaż odnotowano różnice w składzie mikroflory pochwy między różnymi grupami etnicznymi lub rasowymi, związek między pochodzeniem etnicznym a składem mikroflory pochwy jest prawdopodobnie zakłócany przez inne czynniki, o których wiadomo, że mają na nią wpływ, w tym płukanie pochwy, relacje seksualne, praktyki kulturowe oraz inne czynniki omówione powyżej.

1.7
Podsumowanie i wnioski

Wydzielina z pochwy może być zarówno oznaką, jak i objawem. Omówione wcześniej cechy charakterystyczne wydzieliny obejmowały jej ilość, kolor, konsystencję, zapach oraz wartość pH. Nie ma jednolitego wzorca normalności dla wydzieliny z pochwy, ponieważ jej cechy zmieniają się w trakcie menstruacji, w zależności od stylu życia, z upływem czasu oraz różnią się w zależności od rasy. W rzeczywistości, biorąc pod uwagę istotną rolę hormonów płciowych w fizjologii pochwy, definiuje się różne stany normalne dla noworodka, dziewczynki przed okresem dojrzewania, kobiety niebędącej w ciąży w wieku rozrodczym oraz w fazie inwolucji po menopauzie. Pomiędzy nimi należy uwzględnić etapy przejściowe: dojrzewanie, ciążę, połóg i okres okołomenopauzalny. Przez dziesięciolecia niemal dogmatycznie zakładano, że w „zdrowej pochwie" dominują bakterie z rodzaju Lactobacillus. Jednak ostatnio wykazano, że znaczna liczba kobiet bez objawów ma mikroflorę, w której nie dominują bakterie z rodzaju Lactobacillus.[24]

Metody molekularne umożliwiające kompleksową charakterystykę mikrobiomu, metabolomu i proteomu pochwy pozwolą na lepsze zrozumienie składu i funkcji mikrobiomu pochwy zarówno w stanie zdrowia, jak i w przypadku chorób.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość dowodów	Siła zalecenia
Postrzegane zwiększenie wydzieliny niekoniecznie ma charakter patologiczny i nie powinno automatycznie skłaniać do leczenia.	4	C
Nie ma zaleceń dotyczących leczenia nieidealnej mikroflory pochwy w przypadku braku objawów.	5	D
Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych sprzyja eubiozie.	4	C

Bibliografia

1. Mitchell, H., Wypływ z pochwy – przyczyny, diagnostyka i leczenie. Bmj 2004, 328, (7451), 1306-8.
2. Rao, V. L.; Mahmood, T., Wydzielina z pochwy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2020, 30, (1), 11–18.
3. Eschenbach, D. A.; Thwin, S. S.; Patton, D. L.; Hooton, T. M.; Stapleton, A. E.; Agnew, K.; Winter, C.; Meier, A.; Stamm, W. E., Wpływ normalnego cyklu miesiączkowego na tkankę pochwy, wydzielinę i mikroflorę. *Clin Infect Dis* 2000, 30, (6), 901-7.
4. Karasz, A.; Anderson, M., Monologi o zapaleniu pochwy: doświadczenia kobiet związane z dolegliwościami pochwowymi w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej. *Soc Sci Med* 2003, 56, (5), 1013-21.

5. Anderson, M.; Karasz, A.; Friedland, S., Czy objawy pochwowe są kiedykolwiek normalne? przegląd literatury. *MedGenMed* 2004, 6, (4), 49.
6. Chaturvedi, S. K.; Chandra, P. S.; Issac, M. K.; Sudarshan, C. Y., Somatyzacja błędnie przypisywana niepatologiczej wydzielinie z pochwy. *J Psychosom Res* 1993, 37, (6), 575-9.
7. Owen, D. H.; Katz, D. F., Substancja imitująca wydzielinę pochwową. *Contraception* 1999, 59, (2), 91-5.
8. Dubinskaya, A.; Guthrie, T.; Anger, J. T.; Eilber, K. S.; Berman, J. R., Miejscowe pobudzenie narządów płciowych: mechanizmy nawilżania pochwy. *Current Sexual Health Reports* 2021, 13, (2), 45-53.
9. Huggins, G. R.; Preti, G., Zapachy i wydzieliny pochwowe. *Clin Obstet Gynecol* 1981, 24, (2), 355-77.
10. Kim, Y. E.; Kim, K.; Oh, H. B.; Lee, S. K.; Kang, D., Ilościowa analiza proteomiczna płynu szyjkowo-pochwowego u kobiet w ciąży, które urodziły w terminie i przedwcześnie. *Proteome Sci* 2021, 19, (1), 3.
11. Anderson, D. J.; Marathe, J.; Pudney, J., Struktura warstwy rogowej błony śluzowej pochwy u ludzi i jej rola w obronie immunologicznej. *Am J Reprod Immunol* 2014, 71, (6), 618-23.
12. Donders, G. G., Definicja i klasyfikacja nieprawidłowej flory pochwy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007, 21, (3), 355-73.
13. Givan, A. L.; White, H. D.; Stern, J. E.; Colby, E.; Gosselin, E. J.; Guyre, P. M.; Wira, C. R., Analiza cytometrii przepływowej leukocytów w kobiecym układzie rozrodczym: porównanie jajowodów, macicy, szyjki macicy i pochwy. *Am J Reprod Immunol* 1997, 38, (5), 350-9.
14. Monin, L.; Whettlock, E. M.; Male, V., Odpowiedzi immunologiczne w kobiecym układzie rozrodczym. *Immunology* 2020, 160, (2), 106-115.
15. Mancuso, A. C.; Ryan, G. L., Normalny stan zdrowia sromu i pochwy u nastolatek. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015, 28, (3), 132–5.
16. Moncla, B. J.; Chappell, C. A.; Debo, B. M.; Meyn, L. A., Wpływ hormonów i mikroflory pochwy na glikom żeńskiego układu rozrodczego: płyn szyjkowo-pochwowy. *PLoS One* 2016, 11, (7), e0158687.
17. Chappell, C. A.; Rohan, L. C.; Moncla, B. J.; Wang, L.; Meyn, L. A.; Bunge, K.; Hillier, S. L., Wpływ hormonów rozrodczych na właściwości fizyczne płynu szyjkowo-pochwowego. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 211, (3), 226.e1-7.
18. Nasioudis, D.; Beghini, J.; Bongiovanni, A. M.; Giraldo, P. C.; Linhares, I. M.; Witkin, S. S., α-amylaza w wydzielinie pochwowej: związek z warunkami sprzyjającymi dominacji Lactobacillus. *Reprod Sci* 2015, 22, (11), 1393-8.
19. Nunn, K. L.; Clair, G. C.; Adkins, J. N.; Engbrecht, K.; Fillmore, T.; Forney, L. J., Amylazy w ludzkiej pochwie. *mSphere* 2020, 5, (6).
20. Spear, G. T.; French, A. L.; Gilbert, D.; Zariffard, M. R.; Mirmonsef, P.; Sullivan, T. H.; Spear, W. W.; Landay, A.; Micci, S.; Lee, B. H.; Hamaker, B. R., Ludzka α-amylaza obecna w płynie śluzówkowym dolnych dróg rodnych przetwarza glikogen, aby wspierać kolonizację pochwy przez Lactobacillus. *J Infect Dis* 2014, 210, (7), 1019-28.
21. Linhares, I. M.; Sisti, G.; Minis, E.; de Freitas, G. B.; Moron, A. F.; Witkin, S. S., Wkład komórek nabłonkowych w mechanizmy obronne pochwy u ludzi. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (9), 30.
22. Dabee, S.; Barnabas, S. L.; Lennard, K. S.; Jaumdally, S. Z.; Gamieldien, H.; Balle, C.; Happel, A. U.; Murugan, B. D.; Williamson, A. L.; Mkhize, N.; Dietrich, J.; Lewis, D. A.; Chiodi, F.; Hope, T. J.; Shattock, R.; Gray, G.; Bekker, L. G.; Jaspan, H. B.; Passmore, J. S., Cechy charakterystyczne zdrowia narządów płciowych u południowoafrykańskich nastoletnich dziewcząt i młodych kobiet z grupy wysokiego ryzyka zakażenia wirusem HIV. *PLoS One* 2019, 14, (4), e0213975.
23. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: I. Rozwój badań, słownictwo, definiowanie „normy" i dynamika w ciągu całego życia kobiet. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
24. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Mikrobiom pochwy kobiet w wieku rozrodczym. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
25. Lamont, R. F.; Sobel, J. D.; Akins, R. A.; Hassan, S. S.; Chaiworapongsa, T.; Kusanovic, J. P.; Romero, R., Mikrobiom pochwy: nowe informacje na temat flory dróg rodnych uzyskane przy użyciu technik molekularnych. *Bjog* 2011, 118, (5), 533-49.
26. Kovachev, S., Czynniki obronne pałeczek kwasu mlekowego w pochwie. *Crit Rev Microbiol* 2018, 44, (1), 31–39.
27. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspan, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tached-jian, G., Zmieniające się aspekty bakteryjnego zapalenia pochwy: implikacje dla przenoszenia wirusa HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
28. Han, Y.; Liu, Z.; Chen, T., Rola dysbiozy mikroflory pochwy w chorobach ginekologicznych i potencjalne interwencje. *Front Microbiol* 2021, 12, 643422.
29. Petrova, M. I.; Reid, G.; Vaneechoutte, M.; Lebeer, S., Lactobacillus iners: przyjaciel czy wróg? *Trends Microbiol* 2017, 25, (3), 182–191.

30. Macklaim, J. M.; Gloor, G. B.; Anukam, K. C.; Cribby, S.; Reid, G., Na rozdrożu zdrowia i chorób pochwy, sekwencja genomu Lactobacillus iners AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4688-95.
31. Dominguez-Bello, M. G.; Costello, E. K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R., Sposób porodu kształtuje nabywanie i strukturę początkowej mikroflory w wielu siedliskach organizmu noworodków. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, (26), 11971-5.
32. Gliniewicz, K.; Schneider, G. M.; Ridenhour, B. J.; Williams, C. J.; Song, Y.; Farage, M. A.; Miller, K.; Forney, L. J., Porównanie mikrobiomów pochwy kobiet przed menopauzą i po menopauzie. *Front Microbiol* 2019, 10, 193.
33. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Społeczności bakteryjne u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy: analizy filogenetyczne o wysokiej rozdzielczości ujawniają związki mikrobioty z kryteriami klinicznymi. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
34. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., Mikrobiom pochwy: II. Zaburzenia równowagi mikrobiologicznej pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
35. Romero, R.; Hassan, S. S.; Gajer, P.; Tarca, A. L.; Fadrosh, D. W.; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, R. F.; Chaemsaithong, P.; Miranda, J.; Chaiworapongsa, T.; Ravel, J., Skład i stabilność mikrobioty pochwy u zdrowych kobiet w ciąży różni się od tej u kobiet niebędących w ciąży. *Microbiome* 2014, 2, (1), 4.
36. Chaban, B.; Links, M. G.; Jayaprakash, T. P.; Wagner, E. C.; Bourque, D. K.; Lohn, Z.; Albert, A. Y.; van Schalkwyk, J.; Reid, G.; Hemmingsen, S. M.; Hill, J. E.; Money, D. M., Charakterystyka mikrobioty pochwy zdrowych Kanadyjek w trakcie cyklu menstruacyjnego. *Microbiome* 2014, 2, 23.
37. Madere, F. S.; Monaco, C. L., Wirusom żeńskiego układu rozrodczego: zrozumienie dynamicznej roli wirusów w zdrowiu i chorobach ginekologicznych. *Curr Opin Virol* 2022, 52, 15-23.
38. Happel, A. U.; Balle, C.; Maust, B. S.; Konstantinus, I. N.; Gill, K.; Bekker, L. G.; Froissart, R.; Passmore, J. A.; Karaoz, U.; Varsani, A.; Jaspan, H., Obecność i utrzymywanie się domniemanych bakteriofagów litycznych i umiarkowanych w metagenomach pochwy u nastolatek z Republiki Południowej Afryki. *Viruses* 2021, 13, (12).
39. Jakobsen, R. R.; Haahr, T.; Humaidan, P.; Jensen, J. S.; Kot, W. P.; Castro-Mejia, J. L.; Deng, L.; Leser, T. D.; Nielsen, D. S., Charakterystyka wiromów DNA pochwy w stanie zdrowia i dysbiozy. *Viruses* 2020, 12, (10).
40. Van Belleghem, J. D.; Dąbrowska, K.; Vaneechoutte, M.; Barr, J. J.; Bollyky, P. L., Interakcje między bakteriofagami, bakteriami i układem odpornościowym ssaków. *Viruses* 2018, 11, (1).
41. Da Costa, A. C.; Moron, A. F.; Forney, L. J.; Linhares, I. M.; Sabino, E.; Costa, S. F.; Mendes-Correa, M. C.; Witkin, S. S., Identyfikacja bakteriofagów w pochwie kobiet w ciąży: badanie opisowe. *Bjog* 2021, 128, (6), 976-982.
42. Wylie, K. M.; Wylie, T. N.; Cahill, A. G.; Macones, G. A.; Tuuli, M. G.; Stout, M. J., Wirusom DNA eukariotów w pochwie a poród przedwczesny. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 219, (2), 189.e1–189.e12.
43. Wylie, K. M.; Mihindukulasuriya, K. A.; Zhou, Y.; Sodergren, E.; Storch, G. A.; Weinstock, G. M., Analiza metagenomiczna dwuniciowych wirusów DNA u zdrowych osób dorosłych. *BMC Biol* 2014, 12, 71.
44. Eskew, A. M.; Stout, M. J.; Bedrick, B. S.; Riley, J. K.; Omurtag, K. R.; Jimenez, P. T.; Odem, R. R.; Ratts, V. S.; Keller, S. L.; Jungheim, E. S.; Wylie, K. M., Związek między eukariotycznym wirusomem pochwy a profilaktycznym stosowaniem antybiotyków i wynikami reprodukcyjnymi w populacji z obniżoną płodnością poddanej zapłodnieniu in vitro: prospektywne badanie eksploracyjne. *Bjog* 2020, 127, (2), 208-216.
45. Cardenas, I.; Mor, G.; Aldo, P.; Lang, S. M.; Stabach, P.; Sharp, A.; Romero, R.; Mazaki-Tovi, S.; Gervasi, M.; Means, R. E., Wirusowe zakażenie łożyska zwiększa podatność na przedwczesny poród wywołany endotoksyną: hipoteza podwójnego uderzenia. *Am J Reprod Immunol* 2011, 65, (2), 110-7.
46. Sobel, J. D., Nawracająca kandydoza sromu i pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (1), 15-21.
47. Sobel, J. D., Kandydoza sromu i pochwy. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
48. Verma, A.; Gaffen, S. L.; Swidergall, M., Odporność wrodzona na zakażenia błon śluzowych wywołane przez Candida. *J Fungi (Basel)* 2017, 3, (4).
49. Rosati, D.; Bruno, M.; Jaeger, M.; Ten Oever, J.; Netea, M. G., Nawracająca kandydoza sromu i pochwy: perspektywa immunologiczna. *Microorganisms* 2020, 8, (2).
50. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Mikrobiota pochwy i czynniki behawioralne związane z wykrywaniem Candida albicans w narządach płciowych u kobiet w wieku rozrodczym. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
51. D'Enfert, C.; Kaune, A. K.; Alaban, L. R.; Chakraborty, S.; Cole, N.; Delavy, M.; Kosmala, D.; Marsaux, B.; Fróis-Martins, R.; Morelli, M.; Rosati, D.; Valentine, M.; Xie, Z.; Emritloll, Y.; Warn, P. A.; Bequet, F.; Bougnoux, M. E.; Bornes, S.; Gresnigt, M. S.; Hube, B.; Jacobsen, I. D.; Legrand, M.; Leibundgut-Landmann, S.; Manichanh, C.; Munro, C. A.; Netea, M. G.; Queiroz, K.; Roget, K.; Thomas, V.; Thoral, C.; Van den Abbeele, P.; Walker, A. W.; Brown, A. J. P., Wpływ interakcji grzyb-gospodarz-mikrobiota na zakażenia Candida albicans: aktualny stan wiedzy i nowe perspektywy. *FEMS Microbiol Rev* 2021, 45, (3).

52. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: III. Mikrobiom pochwy w różnych zaburzeniach układu moczowo-płciowego. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
53. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Kandydoza sromu i pochwy wywołana gatunkami Candida innymi niż albicans: nowe spostrzeżenia. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
54. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Zapalenie sromu i pochwy wywołane przez Candida inne niż albicans: doświadczenia terapeutyczne w ośrodku leczenia zapalenia pochwy trzeciego stopnia. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
55. Ray, D.; Goswami, R.; Banerjee, U.; Dadhwal, V.; Goswami, D.; Mandal, P.; Sreenivas, V.; Kochupillai, N., Częstość występowania Candida glabrata i jej reakcja na dopochwowe czopki z kwasem borowym w porównaniu z doustnym flukonazolem u pacjentek z cukrzycą i kandydozą sromu i pochwy. *Diabetes Care* 2007, 30, (2), 312-7.
56. Willems, H. M. E.; Ahmed, S. S.; Liu, J.; Xu, Z.; Peters, B. M., Kandydoza sromu i pochwy: aktualny stan wiedzy i palące pytania. *J Fungi (Basel)* 2020, 6, (1).
57. Bradley, F.; Birse, K.; Hasselrot, K.; Noël-Romas, L.; Introini, A.; Wefer, H.; Seifert, M.; Engstrand, L.; Tjernlund, A.; Brolid-en, K.; Burgener, A. D., Mikrobiom pochwy wzmacnia cykliczne zmiany związane z hormonami płciowymi w zapaleniu szyjki macicy i pochwy oraz zaburzeniach bariery nabłonkowej. *Am J Reprod Immunol* 2018, 80, (1), e12863.
58. Wira, C. R.; Rodriguez-Garcia, M.; Patel, M. V., Rola hormonów płciowych w ochronie immunologicznej żeńskiego układu rozrodczego. *Nat Rev Immunol* 2015, 15, (4), 217-30.
59. Krog, M. C.; Hugerth, L. W.; Fransson, E.; Bashir, Z.; Nyboe Andersen, A.; Edfeldt, G.; Engstrand, L.; Schuppe-Koistinen, I.; Nielsen, H. S., Mikrobiom zdrowych kobiet w różnych częściach ciała: wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych i cyklu menstruacyjnego. *Hum Reprod* 2022, 37, (7), 1525-1543.
60. Gajer, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Dynamika czasowa mikrobioty pochwy człowieka. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
61. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., Mikrośrodowisko pochwy: fizjologiczna rola pałeczek kwasu mlekowego. *Front Med* (Lausanne) 2018, 5, 181.
62. Jie, Z.; Chen, C.; Hao, L.; Li, F.; Song, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Tian, L.; Tong, X.; Cai, K.; Zhang, Z.; Ju, Y.; Yu, X.; Li, Y.; Zhou, H.; Lu, H.; Qiu, X.; Li, Q.; Liao, Y.; Zhou, D.; Lian, H.; Zuo, Y.; Chen, X.; Rao, W.; Ren, Y.; Wang, Y.; Zi, J.; Wang, R.; Liu, N.; Wu, J.; Zhang, W.; Liu, X.; Zong, Y.; Liu, W.; Xiao, L.; Hou, Y.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Dane dotyczące cyklu życiowego zarejestrowane w mikrobiomie pochwy i szyjki macicy wraz z danymi z wielu omik. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2021.
63. Balle, C.; Konstantinus, I. N.; Jaumdally, S. Z.; Havyarimana, E.; Lennard, K.; Esra, R.; Barnabas, S. L.; Happel, A. U.; Moodie, Z.; Gill, K.; Pidwell, T.; Karaoz, U.; Brodie, E.; Maseko, V.; Gamieldien, H.; Bosinger, S. E.; Myer, L.; Bekker, L. G.; Passmore, J. S.; Jaspan, H. B., Antykoncepcja hormonalna zmienia mikrobiotę pochwy i cytokiny u nastolatek z RPA w badaniu z randomizacją. *Nat Commun* 2020, 11, (1), 5578.
64. Bastianelli, C.; Farris, M.; Bianchi, P.; Benagiano, G., Wpływ różnych metod antykoncepcyjnych na mikrobiom pochwy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021, 14, (7), 821-836.
65. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Garland, S. M.; Bateson, D.; Tachedjian, G.; Masson, L.; Vodstrcil, L. A., Wpływ egzogennych steroidów płciowych na mikrobiotę pochwy: przegląd systematyczny. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 732423.
66. Bassis, C. M.; Allsworth, J. E.; Wahl, H. N.; Sack, D. E.; Young, V. B.; Bell, J. D., Wpływ antykoncepcji wewnątrzmacicznej na mikroflorę pochwy. *Contraception* 2017, 96, (3), 189–195.
67. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Objawy kliniczne i ocena atrofii sromowo-pochwowej po menopauzie. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
68. Godha, K.; Tucker, K. M.; Biehl, C.; Archer, D. F.; Mirkin, S., pH pochwy u ludzi i mikrobiota: aktualizacja. *Gynecol Endocrinol* 2018, 34, (6), 451-455.
69. Farage, M.; Maibach, H., Zmiany w sromie i pochwie w ciągu życia. Arch Gynecol Obstet 2006, 273, (4), 195-202.
70. Zuckerman, A.; Romano, M., Zalecenia kliniczne: zapalenie sromu i pochwy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016, 29, (6), 673-679.
71. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Mikrobiota pochwy nastoletnich dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki przypomina mikrobiotę kobiet w wieku rozrodczym. *mBio* 2015, 6, (2).
72. Biro, F. M.; Pinney, S. M.; Huang, B.; Baker, E. R.; Walt Chandler, D.; Dorn, L. D., Zmiany hormonalne u dziewcząt w okresie okołopokwitaniowym. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, (10), 3829-35.
73. Gupta, P.; Singh, M. P.; Goyal, K., Różnorodność mikrobiomu pochwy w ciąży: rozszyfrowanie niejasności. *Front Public Health* 2020, 8, 326.
74. Rasmussen, M. A.; Thorsen, J.; Dominguez-Bello, M. G.; Blaser, M. J.; Mortensen, M. S.; Brejnrod, A. D.; Shah, S. A.; Hjelmsø, M. H.; Lehtimäki, J.; Trivedi, U.; Bisgaard, H.; Sørensen, S. J.; Stokholm, J., Sukcesja ekologiczna w mikrobiocie pochwy podczas ciąży i porodu. *The ISME Journal* 2020, 14, (9), 2325-2335.

75. France, M. T.; Brown, S. E.; Rompalo, A. M.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Identyfikacja wspólnych szczepów bakteryjnych w mikrobiomie pochwy spokrewnionych i niespokrewnionych matek oraz córek w wieku rozrodczym z wykorzystaniem metagenomiki opartej na sekwencjonowaniu genomu. *PLOS ONE* 2022, 17, (10), e0275908.
76. Odogwu, N. M.; Onebunne, C. A.; Chen, J.; Ayeni, F. A.; Walther-Antonio, M. R. S.; Olayemi, O. O.; Chia, N.; Omigbodun, A. O., Lactobacillus crispatus rozwija się w środowisku hormonalnym ciąży w nigeryjskiej grupie pacjentek. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 18152.
77. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicoholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., Mikrobiom pochwy w czasie ciąży i w okresie poporodowym w populacji europejskiej. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
78. Lehtoranta, L.; Ala-Jaakkola, R.; Laitila, A.; Maukonen, J., Zdrowa mikroflora pochwy i wpływ probiotyków w całym okresie życia kobiety. *Front Microbiol* 2022, 13, 819958.
79. Caillouette, J. C.; Sharp, C. F., Jr.; Zimmerman, G. J.; Roy, S., pH pochwy jako wskaźnik obecności patogenów bakteryjnych i stanu menopauzy. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176, (6), 1270-5; dyskusja 1275-7.
80. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Związek między mikroflorą pochwy, stanem menopauzy i objawami atrofii sromowo-pochwowej. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
81. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Wpływ terapii niskimi dawkami estrogenu na mikrobiom pochwy u kobiet z zanikowym zapaleniem pochwy. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
82. Walther-António, M. R.; Jeraldo, P.; Berg Miller, M. E.; Yeoman, C. J.; Nelson, K. E.; Wilson, B. A.; White, B. A.; Chia, N.; Creedon, D. J., Wpływ ciąży na mikrobiom pochwy. *PLoS One* 2014, 9, (6), e98514.
83. Smith, S. B.; Ravel, J., Mikrobiota pochwy, obrona gospodarza i fizjologia rozrodcza. *J Physiol* 2017, 595, (2), 451-463.
84. Hay, P., Wydzielina z pochwy. *Medicine* 2018, 46, (6), 319-324.
85. Ramos Bde, A.; Kanninen, T. T.; Sisti, G.; Witkin, S. S., Mikroorganizmy w kobiecych drogach rodnych w czasie ciąży: tolerancja a patogeneza. *Am J Reprod Immunol* 2015, 73, (5), 383-9.
86. Witkin, S. S.; Mendes-Soares, H.; Linhares, I. M.; Jayaram, A.; Ledger, W. J.; Forney, L. J., Wpływ bakterii pochwowych oraz izomerów kwasu D- i L-mlekowego na induktor metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej pochwy: implikacje dla ochrony przed infekcjami górnych dróg rodnych. *mBio* 2013, 4, (4).
87. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Tlenowe zapalenie pochwy w ciąży. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
88. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bakteryjne zapalenie pochwy, tlenowe zapalenie pochwy, stan zapalny pochwy i poważne nieprawidłowości w badaniu cytologicznym. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
89. Nansel, T. R.; Riggs, M. A.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R.; Klebanoff, M. A., Związek między stresem psychospołecznym a bakteryjnym zapaleniem pochwy w badaniu kohortowym. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (2), 381-6.
90. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Postrzegany stres a molekularne bakteryjne zapalenie pochwy w długoterminowym badaniu flory pochwy przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Zdrowia. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
91. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., Stres psychospołeczny, poziom kortyzolu i utrzymanie zdrowia pochwy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018, 9, 568.
92. Padgett, D. A.; Glaser, R., Jak stres wpływa na odpowiedź immunologiczną. Trends Immunol 2003, 24, (8), 444-8.
93. Kwon, M. S.; Lee, H. K., Wzajemne oddziaływanie gospodarza i mikrobiomu kształtuje mikrośrodowisko pochwy. *Front Immunol* 2022, 13, 919728.
94. Witkin, S. S.; Linhares, I. M., Dlaczego bakterie z rodzaju Lactobacillus dominują w mikroflorze pochwy u kobiet? *Bjog* 2017, 124, (4), 606–611.
95. Sivro, A.; Mwatelah, R.; Kambaran, C.; Gebrebrhan, H.; Becker, M. G.; Ma, H.; Klatt, N. R.; Zevin, A. S.; King'ola, N.; Wambua, S.; Gichangi, P.; Cheuk, E.; McLaren, P. J.; Mishra, S.; Becker, M.; McKinnon, L. R., Praca seksualna wiąże się ze zwiększoną różnorodnością mikrobiomu pochwy u młodych kobiet z Mombasy w Kenii. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020, 85, (1), 79-87.
96. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Płeć jest związana z utrzymywaniem się nieoptymalnej mikroflory pochwy po leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: prospektywne badanie kohortowe. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
97. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K.; Tabrizi, S. N.; Garland, S. M.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Bulach, D. M.; Murray, G. L.; Bradshaw, C. S., Praktyki seksualne mają znaczący wpływ na mikrobiotę pochwy kobiet uprawiających seks z kobietami. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 19749.
98. Wessels, J. M.; Lajoie, J.; Vitali, D.; Omollo, K.; Kimani, J.; Oyugi, J.; Cheruiyot, J.; Kimani, M.; Mungai, J. N.; Akolo, M.; Stearns, J. C.; Surette, M. G.; Fowke, K. R.; Kaushic, C., Związek zachowań seksualnych wysokiego ryzyka z różnorodnością mikroflory pochwy i liczebnością Lactobacillus. *PLoS One* 2017, 12, (11), e0187612.
99. Schwebke, J. R.; Richey, C. M.; Weiss, H. L., Korelacja zachowań ze zmianami mikrobiologicznymi w florze pochwy. *J Infect Dis* 1999, 180, (5), 1632-6.

100. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Czynniki ryzyka związane z aktywnością seksualną a bakteryjne zapalenie pochwy: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
101. Vodstrcil, L. A.; Muzny, C. A.; Plummer, E. L.; Sobel, J. D.; Bradshaw, C. S., Bakteryjne zapalenie pochwy: czynniki sprzyjające nawrotom oraz wyzwania i możliwości związane z leczeniem partnerów. *BMC Med* 2021, 19, (1), 194.
102. Hesham, H.; Mitchell, A. J.; Bergerat, A.; Hung, K.; Mitchell, C. M., Wpływ produktów do płukania pochwy na bakterie Lactobacillus, Escherichia coli oraz reakcje immunologiczne nabłonka pochwy. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 23069.
103. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Wpływ dostępnego bez recepty produktu do płukania pochwy zawierającego kwas mlekowy na mikroflorę pochwy. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
104. Gondwe, T.; Ness, R.; Totten, P. A.; Astete, S.; Tang, G.; Gold, M. A.; Martin, D.; Haggerty, C. L., Nowe organizmy związane z bakteryjnym zapaleniem pochwy pośredniczą w związku między płukaniem pochwy a zapaleniem narządów miednicy mniejszej. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 439-444.
105. Brown, S. E.; He, X.; Shardell, M. D.; Ravel, J.; Ghanem, K. G.; Zenilman, J. M.; Brotman, R. M., Zaprzestanie stosowania płynów dopochwowych a bakteryjne zapalenie pochwy: ponowna analiza archiwalnych próbek. *Sex Transm Infect* 2022.
106. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Związek między paleniem papierosów a mikroflorą pochwy: badanie pilotażowe. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
107. Tužil, J.; Filková, B.; Malina, J.; Kerestes, J.; Doležal, T., Palenie tytoniu u kobiet z przewlekłymi dolegliwościami pochwowymi nie wiąże się ze zmniejszoną liczebnością bakterii z rodzaju Lactobacillus, ale sprzyja nadmiernemu rozrostowi bakterii z rodzajów Mobiluncus i Gardnerella – wtórna analiza danych z badania, w tym analiza mikrobiomu. *Ceska Gynekol* 2021, 86, (1), 22-29.
108. Nelson, T. M.; Borgogna, J. C.; Michalek, R. D.; Roberts, D. W.; Rath, J. M.; Glover, E. D.; Ravel, J.; Shardell, M. D.; Yeoman, C. J.; Brotman, R. M., Palenie papierosów wiąże się ze zmienionym profilem metabolomicznym dróg rodnych. *Sci Rep* 2018, 8, (1), 852.
109. Song, S. D.; Acharya, K. D.; Zhu, J. E.; Deveney, C. M.; Walther-Antonio, M. R. S.; Tetel, M. J.; Chia, N., Codzienne wahania mikroflory pochwy związane z naturalnym cyklem hormonalnym, środkami antykoncepcyjnymi, dietą i aktywnością fizyczną. mSphere 2020, 5, (4).
110. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Dominacja pałeczek kwasu mlekowego i pH pochwy: dlaczego mikrobiom pochwy człowieka jest wyjątkowy? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
111. Thoma, M. E.; Klebanoff, M. A.; Rovner, A. J.; Nansel, T. R.; Neggers, Y.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R., Bakteryjne zapalenie pochwy wiąże się ze zmiennością wskaźników żywieniowych. *J Nutr* 2011, 141, (9), 1698-704.
112. Saraf, V. S.; Sheikh, S. A.; Ahmad, A.; Gillevet, P. M.; Bokhari, H.; Javed, S., Mikrobiom pochwy: normalność a dysbioza. *Arch Microbiol* 2021, 203, (7), 3793-3802.
113. Nunn, K. L.; Ridenhour, B. J.; Chester, E. M.; Vitzthum, V. J.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Glikogen pochwy, a nie estradiol, jest powiązany ze składem bakteryjnej społeczności pochwy u czarnych nastoletnich kobiet. *J Adolesc Health* 2019, 65, (1), 130-138.
114. Fettweis, J. M.; Brooks, J. P.; Serrano, M. G.; Sheth, N. U.; Girerd, P. H.; Edwards, D. J.; Strauss, J. F.; The Vaginal Microbi-ome, C.; Jefferson, K. K.; Buck, G. A., Różnice w mikrobiomie pochwy u kobiet pochodzenia afroamerykańskiego w porównaniu z kobietami pochodzenia europejskiego. *Microbiology (Reading)* 2014, 160, (Pt 10), 2272-2282.
115. Sun, S.; Serrano, M. G.; Fettweis, J. M.; Basta, P.; Rosen, E.; Ludwig, K.; Sorgen, A. A.; Blakley, I. C.; Wu, M. C.; Dole, N.; Thorp, J. M.; Siega-Riz, A. M.; Buck, G. A.; Fodor, A. A.; Engel, S. M., Rasa, mikrobiom pochwy i samoistne porody przedwczesne. *mSystems* 2022, 7, (3), e0001722.

NARZĘDZIA DIAGNOSTYC

2

(kolejność alfabetyczna)
Ana Rita Silva
Carlos Sousa
Pedro Vieira-Baptista

2.1
Wprowadzenie

Rozpoznanie zapalenia pochwy często ustala się empirycznie, na podstawie objawów i samej obserwacji ginekologicznej, co często prowadzi do błędnej diagnozy i niewłaściwego leczenia. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia należy potwierdzić diagnozę, minimalizując w ten sposób wspomniane ryzyko.[1,2] Niemniej jednak badania diagnostyczne często nie są wykonywane. W badaniu przeprowadzonym w 2021 r. w Stanach Zjednoczonych wśród kobiet z objawami zapalenia pochwy wykazano, że pomiar pH, test zapachowy i badanie mikroskopowe preparatu mokrego (WMM) wykonano odpowiednio tylko w 15%, 21% i 17% przypadków.[3]

2.2
pH

Pomimo znacznych różnic etnicznych i geograficznych, a także w zależności od etapu cyklu życia kobiety, średnia wartość pH wynosi od 3,8 do 5,0.[4, 5] Pałeczki kwasu mlekowego, pod wpływem estrogenów, odpowiadają za utrzymanie niskiego pH, dlatego zaburzenia równowagi mikrobiologicznej związane ze zmniejszoną liczbą pałeczek kwasu mlekowego zazwyczaj wiążą się ze wzrostem pH.[6] Inne rodzaje, takie jak *Fannyhessea (Atopobium)*[7] , *Megasphaera* i *Leptotrichia*, są również bakteriami produkującymi kwas mlekowy i mogą przyczyniać się do obniżenia pH pochwy. Związek ten jest dwukierunkowy, ponieważ nie tylko bakterie modulują pH, ale również odwrotna zależność jest prawdziwa.[8]

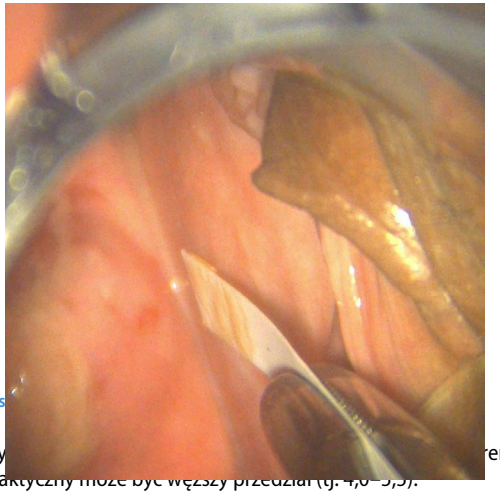
Niemniej jednak nie można zakładać, że „normalne" pH jest równoznaczne z brakiem „zapalenia pochwy". Na przykład *Candida* spp., która sama w sobie nie wpływa na pH pochwy, może występować w całym spektrum pH pochwy, a w przypadku innych schorzeń, takich jak bakteryjne zapalenie pochwy (BV), występuje nakładanie się normalnego i nieprawidłowego pH.[9]

Ocena pH pochwy nie ma znaczenia w przypadku obecności krwi, niedawnego kontaktu z nasieniem lub stosowania leków dopochwowych. U kobiet po menopauzie, które nie stosują hormonalnej terapii zastępczej, pH jest zazwyczaj podwyższone – co czyni je dobrym wskaźnikiem niedoboru estrogenów, ale ma ograniczoną wartość w diagnostyce zapalenia pochwy.

W przypadku podwyższonego pH należy rozważyć rozpoznanie BV, tlenowego zapalenia pochwy (AV)/łuszczącego się zapalenia pochwy (DIV), rzęsistkowicy, zanikowego zapalenia pochwy lub zapalenia szyjki macicy (*Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae*).[10] Chociaż kandydoza może wystąpić przy dowolnym pH, jest częstsza i daje więcej objawów przy pH ≤4,5.[8] W zakresie od normalnego do niskiego pH należy również rozważyć rozpoznanie cytolitycznego zapalenia pochwy (CV).[11]

Wartość pH stanowi jedno z czterech kryteriów Amsela stosowanych w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy (patrz sekcja 2.7). Chociaż czułość samego pomiaru pH (przy wartości granicznej 4,5) jest stosunkowo dobra w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy (79,0% [95% CI 72,08–84,95%]), specyficzność i wartość predykcyjna dodatnia są niskie (odpowiednio 56,4% [95% CI 52,22–60,43] i 34,2% [31,53–36,97]).[12] Nie jest to zaskakujące, biorąc pod uwagę nakładanie się sytuacji, w których występuje wysokie pH. Lepsze czułości można osiągnąć poprzez obniżenie wartości granicznej, ale prowadzi to do niedopuszczalnego spadku czułości i wartości predykcyjnej dodatniej.[12] Warto zauważyć, że wartość graniczna 4,5 nadal mieści się w normalnym zakresie pH pochwy, zwłaszcza w przypadku populacji osób rasy czarnej i latynoskiej.[5]

W celu wykonania pomiaru pasek pH o odpowiednim zakresie i podziałce można przyłożyć bezpośrednio na kilka sekund do ścianki pochwy lub do wydzieliny zebranej na łopatce (niezwilżonego) wziernika, unikając wydzieliny szyjki macicy. (Rysunek 2.1)



Ry

Alternatywnie wydzielinę można pobrać za pomocą niezwilżonej szpatułki lub wacika i przyłożyć do paska do pomiaru pH. Innym możliwym sposobem może być nałożenie próbki na szkiełko mikroskopowe i sprawdzenie pH na szkiełku przed dodaniem soli fizjologicznej.[13]Odczyt należy wykonać w ciągu 5 minut od pobrania. Jedno z badań sugeruje, że jeśli pH mierzy się po dodaniu soli fizjologicznej do próbki, rozsądne może być odjęcie 0,5 od odczytu pH, ale nie zalecamy takiego podejścia.[14]

W badaniach naukowych pożądana może być szeroka skala pH (tj. Mache-

rey ren, Niemcy]).[15,16] W praktyce klinicznej bardziej praktyczny może być węższy przedział (tj. 4,0–5,5).

Jedno z badań wykazało, że samodzielna ocena pH poprzez pobranie próbki palcem w rękawiczce i rozsmarowanie jej na szkiełku, do którego przymocowano pasek pH, pozwalała na skuteczne rozpoznanie nieprawidłowej mikroflory pochwy i została uznana za „łatwą" przez ponad 90% uczestniczących w badaniu kobiet.[17, 18] Inne badania wykazały, że pobieranie próbek przez pacjentki za pomocą wymazówki było również wykonalne zarówno u nastolatek, jak i u dorosłych kobiet i wykazywało odpowiednio umiarkowaną (κ Cohena 0,53) oraz niemal idealną zgodność (κ Cohena 0,90) z interpretacją lekarzy.[19,20]

Na rynku dostępnych jest kilka testów, których stosowanie zaleca się w przypadku wystąpienia objawów zapalenia pochwy.[21]Ich przydatność jest względna i opiera się na dychotomicznej i niewystarczającej koncepcji (kandydoza kontra bakteryjne zapalenie pochwy). Niektóre badania wskazują na bardzo dobrą skuteczność tych testów – zaskakująco przewyższającą skuteczność oceny pH dokonywanej przez lekarzy w warunkach badań klinicznych.[22]

Istnieją testy dostępne na rynku, takie jak FemExam® (Cooper Surgical, CT, USA) oraz QuickVue Advance pH and Amines® (Quidel Corporation, CA, USA), które oceniają pH wraz z obecnością określonych enzymów (patrz sekcja 2.8).[23, 24]

Rola pH pochwy jest ograniczona w warunkach, w których dostępne są mikroskop, posiewy i testy molekularne. Niemniej jednak w sytuacjach, w których nie są one dostępne, a rozpoznanie dysbiozy jest istotne (tj. w czasie ciąży), może to być przydatne.[8] Sugeruje się również, że może to być przydatne w „badaniach przesiewowych" w kierunku BV i/lub rzęsistkowicy w czasie ciąży.[25,26]

2.3
Test zapachowy

Test zapachowy stanowi kolejny z czterech elementów kryteriów Amsela. Wynik testu na aminy zapachowe uznaje się za dodatni, gdy po dodaniu kropli 10% roztworu wodorotlenku potasu (KOH) do próbki wydzieliny z pochwy pojawia się zapach rybny. W przypadkach, w których zapach rybny jest łatwo wyczuwalny, nie ma potrzeby dodawania KOH. Alkalizacja wydzieliny prowadzi do uwolnienia lotnych amin, które są postrzegane jako zapach zgniłego lub rybnego. Dodatni wynik testu zapachowego w dużym stopniu sugeruje BV i/lub rzęsistkowicę.

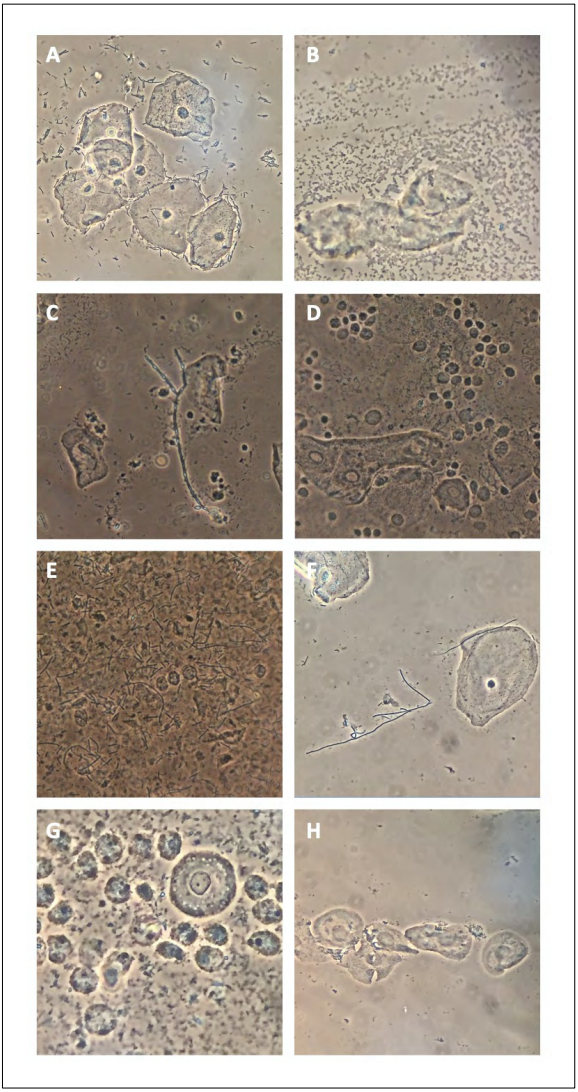
Należy pamiętać, że KOH jest substancją żrącą, dlatego należy obchodzić się z nim ostrożnie. Z tego powodu szkiełko nie powinno znajdować się zbyt blisko twarzy ani bezpośrednio pod nosem. Ponadto może ono uszkodzić obiektywy mikroskopu.[27]

Różne badania wykazały, że test wąchania charakteryzuje się doskonałą specyficznością (>90%), ale bardzo niską czułością (około 40%).[12, 28]

Współczynnik zgodności Cohena (kappa) między użytkownikami jest znaczny (0,68). Możliwe przyczyny rozbieżności obejmują różne stężenia KOH, opóźnienie w wykonaniu testu, niewystarczającą próbkę wydzieliny, zakłócenia spowodowane przez urządzenie do pobierania próbek (tj. wacik) oraz różne zdolności węchowe.[29] Istnieją dowody wskazujące na obiecujące wyniki w przypadku stosowania „elektronicznych nosów".[30,31]

2.4
Mikroskopia preparatów mokrych

WMM jest obecnie najważniejszym narzędziem w diagnostyce kobiet z objawami zapalenia sromu i pochwy, mimo że badanie to wykonuje jedynie niewielka liczba lekarzy.[3] Chociaż nie jest to badanie idealne, stanowi ono złoty standard w diagnostyce zapalenia sromu i pochwy (AV/DIV) oraz zapalenia szyjki macicy (CV) i wykazuje bardzo dobrą skuteczność w rozpoznawaniu bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) (czułość 82–100% i swoistość 93–97%). Skuteczność WMM w przypadku kandydozy wydaje się być bardziej rozbieżna w poszczególnych badaniach (czułość 44–78% i swoistość 75–89%). Ogólnie uważa się, że jest on niewystarczający do diagnozy rzęsistkowicy (czułość 25–82% i swoistość 98–100%). WMM może być bardzo przydatnym narzędziem do oceny „zakażeń mieszanych", obecności stanu zapalnego oraz stopnia dojrzałości błony śluzowej pochwy.[27]



Rysunek 2.2. Mikroskopia w preparacie mokrym (powiększenie 400x, kontrast fazowy).

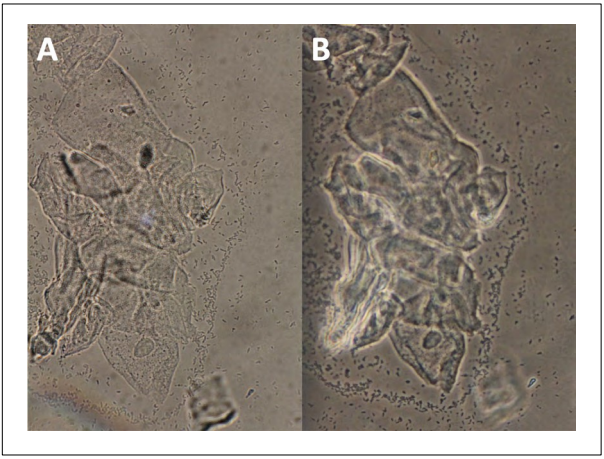
A – stan prawidłowy
B – Bakteryjne zapalenie pochwy C – Kandydoza
D – rzęsistkowica
E – zapalenie pochwy cytolityczne F – Leptothrix
G – Łuszczące się zapalenie pochwy (ciężkie tlenowe zapalenie pochwy) H – Atrofia pochwy

Poza inwestycją w mikroskop jest to niedroga technika, która często pozwala na natychmiastową diagnozę i odpowiednie leczenie. Wykazano, że zaledwie 10-godzinne szkolenie wystarcza do nabycia umiejętności wykonywania i prawidłowej interpretacji WMM.[32] ISSVD zaleca, aby wszyscy lekarze diagnozujący i leczący kobiety z objawami ze strony sromu i pochwy przeszli szkolenie z tej techniki.[27]

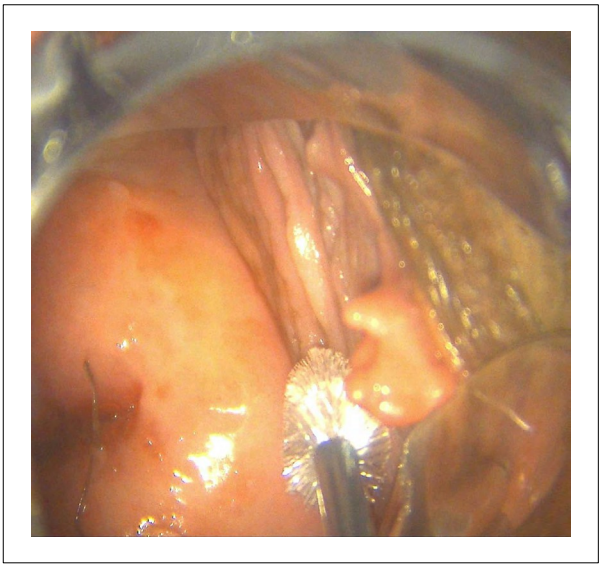
Szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki zapalenia pochwy metodą WMM zostaną przedstawione w sekcji poświęconej diagnostyce poszczególnych schorzeń i podsumowane w tabeli 2.1; przykłady można obejrzeć na rysunku 2.2.

Dalsze szczegóły dotyczące wykonywania i interpretacji WMM można znaleźć w publikacji „The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation", wydanej w 2021 roku.[27]

Zalecamy stosowanie kontrastu fazowego, pomimo początkowo wyższych nakładów inwestycyjnych, jakie się z tym wiążą. Ponieważ preparaty są zazwyczaj oceniane przy powiększeniu 400x, w celu zmniejszenia nakładów inwestycyjnych wystarczy, aby obiektyw 40x posiadał kontrast fazowy.[27] Zastosowanie kontrastu fazowego pozwala na lepszą identyfikację struktur grzybowych, a także komórek i mikroflory tła. (Rysunek 2.3)



Rysunek 2.3 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (powiększenie 400x); ziarnista mikroflora wskazująca na bakteryjne zapalenie pochwy.
A – Bez kontrastu fazowego B – Z kontrastem fazowym



Ryc. 2.4 Pobieranie próbki wydzieliny z pochwy do badania mikroskopowego w preparacie mokrym

Niemniej jednak nie rozwiązuje to problemu braku zgodności między obserwatorami w zakresie oceny stanu zapalnego.[33] Stosowanie KOH nie jest konieczne, jeśli używa się kontrastu fazowego.[27]

Próbkę najlepiej pobrać, gdy u kobiety występują objawy, a w ciągu ostatnich 48 godzin nie stosowała ona żadnych produktów dopochwowych, nie odbyła stosunku płciowego ani nie krwawiła.
72 godziny.[34] W przypadku kobiet, u których podejrzewa się bakteryjne zapalenie pochwy (BV), najlepszym momentem na badanie może być faza folikularna, natomiast w przypadku podejrzenia kandydozy lub zapalenia szyjki macicy (CV) lepszym wyborem może być faza lutealna.[35]

Nie ma zgody co do najlepszego miejsca pobrania próbki. Należy jednak unikać tylnego sklepienia pochwy, ponieważ jest ono bardziej narażone na kontakt z wydzieliną szyjki macicy, a tym samym charakteryzuje się wyższym pH i większą liczbą komórek zapalnych. Z tego samego powodu należy unikać dotykania szyjki macicy. (Ryc. 2.4)

Jedno z badań wykazało wyższą czułość w przypadku *Candida* spp. i BV, jeśli pobranie próbki odbywa się z dolnej jednej trzeciej pochwy; w przypadku CV najlepsze wyniki uzyskano przy pobieraniu próbki z przedniego sklepienia. Jednakże badanie
Badanie przeprowadzono głównie wśród kobiet bezobjawowych, a różnice te mogą mieć mniejsze znaczenie w przypadku kobiet z objawami.[36]

Nie ma badań potwierdzających zasadność stosowania samodzielnego pobierania próbek. Z wyjątkiem diagnostyki rzęsistkowicy, nie wydaje się, aby stosowanie wziernika do pobierania próbek miało jakiekolwiek zalety.

TABELA 2.1 Charakterystyka mikroskopowa preparatów mokrych w różnych stanach.
AV – tlenowe zapalenie pochwy, BV – bakteryjne zapalenie pochwy, DIV – złuszczające zapalenie pochwy, NAAT – testy amplifikacji kwasu nukleinowego

	Laktobakterie	Mikrobiota tła	Zapalenie	Komórki nabłonkowe	Inne/ uwagi
Kandydoza	Zazwyczaj występuje w stanie równowagi, ale może współistnieć z dowolnym typem mikroflory tła	Zazwyczaj dominują bakterie z rodzaju Lactobacillus	Brak lub łagodna/umiarkowana	Zgodnie z oczekiwanym dla stanu hormonalnego	Obecność blastospor Czasami obecna grzybnia (wskazująca na *C. albicans*)
Bakteryjne zapalenie pochwy	Brak lub niewielka ilość	Mikrobiota ziarnista Mogą występować zakrzywione, ruchliwe pałeczki (*Mobiluncus* spp.)	Brak	Znaczna część pokryta bakteriami (komórki wskazówkowe)	Możliwe „częściowe BV"
Rzęsistkowica	Zazwyczaj nieobecne lub rzadkie	Często występuje mikroflora ziarnista (BV)	Zazwyczaj obecne (umiarkowane/ciężkie) Często występują „toksyczne" (opuchnięte) leukocyty	Często występują komórki parazalowe i podstawowe	Obecność ruchliwych pierwotniaków (ich brak nie wyklucza hipotezy) Czasami obecne erytrocyty
Cytolityczne zapalenie pochwy	Obfite	Tylko pałeczki kwasu mlekowego	Brak	Różny stopień lizy komórkowej (gołe jądra i resztki cytoplazmy)	Ocena najlepiej w 2 fazie cyklu
Laktobaciloza / leptottriks	Obecność wydłużonych pałeczek kwasu mlekowego (8–15 razy większych od normalnych) Może współwystępować z normalnymi pałeczkami kwasu mlekowego	Zróżnicowana	Zmienna	Zmienna	Ocena najlepiej w drugiej fazie cyklu Może współwystępować z dowolnym innym typem mikroflory; termin „laktobaciloza" jest czasami stosowany do opisania zwiększonej liczby pałeczek kwasu mlekowego bez cytolizy
Tlenowe zapalenie pochwy / złuszczające zapalenie pochwy	Brak lub niewielka ilość	Dominacja ziarniaków (czasami w łańcuchach) lub małych pałeczek	Umiarkowane/ciężkie zapalenie Często obecne „toksyczne" leukocyty	Często obecne komórki przypodstawnikowe i podstawnikowe	W ciężkich postaciach należy wykluczyć rzęsistkowicę

Atrofia pochwy	Brak lub niewielka ilość	Brak lub obecność ziarniaków lub małych pałeczek	Brak	Głównie komórki parabasalne i podstawowe (zwykle w niewielkiej ilości)	Często obecne erytrocyty
Zanikowe zapalenie pochwy	Brak lub niewielka ilość	Brak lub obecność ziarniaków lub małych pałeczek	Umiarkowane/ciężkie zapalenie Często występują leukocyty „toksyczne"	Komórki przypodstawnicze i podstawnicze	Diagnoza różnicowa z AV/DIV, rzęsistkowicą i liszajem płaskim
Zapalenie szyjki macicy	Prawidłowe lub zmniejszone	Prawidłowe/mieszane	Umiarkowane/ciężkie Czasami z nitkami śluzu	Zgodnie z przewidywanym stanem hormonalnym	Test NAAT (*C. trachomatis* i *N. gonorrhoea*) konieczne w przypadku podejrzenia zapalenia szyjki macicy
Liszaj płaski	Często zmniejszone	Prawidłowy/mieszany/brak	Umiarkowane/ciężkie	Komórki przypodstawnicze, czasami z defektami ściany komórkowej	Częste zajęcie sromu

W związku z tym rezygnacja z użycia wziernika może być dobrym rozwiązaniem w przypadku kobiet cierpiących na vulvodynia lub inne przyczyny bólu sromu (np. opryszczka), u kobiet odmawiających badania wziernikiem oraz u dziewcząt. Jeśli stosuje się wziernik, powinien on być suchy.[37, 38]

Próbkę należy pobrać, unikając dotykania szyjki macicy lub zeskrobywania nabłonka pochwy. Można użyć kilku narzędzi, w tym szczoteczki do szyjki macicy, plastikowej szpatułki, wacika z dakronu, a nawet palca w rękawiczce bez talku.[39] Waciki bawełniane i drewniane szpatułki nie są idealne, ponieważ mogą pozostawiać włókna lub wchłaniać wodę.[27]

Preparat można wykonać albo poprzez nałożenie niewielkiej kropli roztworu soli fizjologicznej i dodanie do niej niewielkiej ilości wydzieliny, albo poprzez rozprowadzenie próbki na szkiełku, a następnie dodanie kropli roztworu soli fizjologicznej (pierwsza metoda może być preferowana w przypadku obfitej wydzieliny, ponieważ pomoże ją rozcieńczyć i umożliwi lepszą wizualizację jej składników przy mniejszym nakładaniu się). Następnie nakłada się szkiełko nakrywkowe i dociska je, aby uniknąć tworzenia się pęcherzyków powietrza, a nadmiar płynu usuwa się za pomocą papieru chłonnego. Niektórzy autorzy decydują się na przygotowanie kolejnego preparatu przy użyciu KOH. Jak wspomniano wcześniej, wydaje się to mniej istotne w przypadku stosowania kontrastu fazowego. Jeśli jednak zostanie to zastosowane, należy zachować szczególną ostrożność przy usuwaniu nadmiaru płynu, ponieważ może on uszkodzić soczewkę obiektywu.

Próbkę należy zbadać natychmiast, aby zwiększyć czułość wykrywania *T. vaginalis* (ogrzanie szkiełka może zwiększyć ruchliwość organizmów i ułatwić ich identyfikację).[40] Niemniej jednak możliwe jest również odłożenie badania na później. W takim przypadku próbkę rozprowadza się na szkiełku, pozostawia do wyschnięcia na powietrzu, a następnie ponownie nawilża.

2.5
Barwienie metodą Grama i inne techniki barwienia

Barwienie metodą Grama stosuje się w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy od prawie 60 lat.[41] Skala Nugenta, stosowana na preparatach barwionych metodą Grama, jest uważana za złoty standard w diagnostyce BV.[42] Pozwala ona na dokładną ocenę morfotypów bakterii tła, pomimo pewnych kontrowersji dotyczących tego, czy jest ona lepsza od WMM, ponieważ wiąże się z pewnym stopniem wypłukiwania bakterii tła podczas procesu utrwalania i barwienia.[43] Do oceny w skali Nugenta można wykorzystać próbki pobrane samodzielnie, które wykazują doskonałą zgodność z próbkami pobranymi przez lekarza.[44, 45] Aby uzyskać najlepsze wyniki, rozmaz powinien być równomiernie rozprowadzony i bardzo cienki, co ogranicza nakładanie się komórek.

W celu obliczenia wyniku w skali Nugenta przeprowadza się półilościową ocenę liczebności różnych morfotypów bakterii bezpośrednio w rozmazach wydzieliny z pochwy barwionych metodą Grama; ocenia się również obecność komórek nabłonkowych pokrytych bakteriami (komórek wskazujących) (tabela 2.2). Ta kwantyfikacja jest subiektywna: przedziały punktacji są stosunkowo wąskie, oceniana jest jedynie ograniczona liczba bakterii związanych z BV, a ocena opiera się na identyfikacji morfotypów bakteryjnych, a nie gatunków. Oceniane rodzaje bakterii to: 1) *Lactobacillus* spp., 2) *Gardnerella spp./Bacteroides* spp. oraz 3) *Mobiluncus* spp.[46] W przyszłości można to ulepszyć poprzez zastosowanie wielokrotnej fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* kwasu nukleinowego peptydowego, ukierunkowanej na różne oceniane gatunki bakterii, zamiast opierania się na identyfikacji morfologicznej.[47]

Morfotypy bakterii zlicza się przy użyciu obiektywu z immersją olejową (powiększenie 1000x). Wyniki uzyskane dla każdego z ocenianych morfotypów bakterii sumuje się, przy czym wynik całkowity w zakresie 0–3 uznaje się za prawidłowy (zdrowa mikroflora), a wynik 7 lub gorszy wskazuje na BV. Wynik 4–6 klasyfikuje się jako pośredni[48] , co stanowi kolejną wadę skali Nugenta, ponieważ nie odzwierciedla ona „częściowej" lub „łagodnej" postaci BV i nie ma dla niej konkretnego postępowania. (Tabela 2.2)

TABELA 2.2 Obliczanie wskaźnika Nugenta.
Ocenę przeprowadza się przy dużym powiększeniu.
Wynik 0–3: prawidłowy, 4–6: pośredni, >6: bakteryjne zapalenie pochwy

Wynik	Laktobakterie (pałeczki Gram-dodatnie)	*Gardnerella spp./Bacteroides* spp. (drobne, kokobacilli o zmiennej barwieniu Gram oraz zaokrąglone, pleomorficzne pałeczki Gram-ujemne)	*Mobiluncus* spp. (zakrzywione pałeczki Gram-ujemne)
0	>30	0	0
1	5–30	<1	1–5
2	1–4	1–4	>5
3	<1	5–30	--
4	0	>30	--

Skala Nugenta jest zazwyczaj stosowana w badaniach naukowych, jednak ze względu na to, że wynik nie jest łatwo dostępny, metoda ta jest czasochłonna, droższa od innych alternatyw (np. WMM, kryteria Amsela) oraz wymaga doświadczonego personelu i odpowiedniego zaplecza, często nie stanowi pierwszego wyboru w praktyce klinicznej.

W przyszłości kryteria kliniczne diagnozy AV/DIV i CV mogą zostać dalej rozwinięte i umożliwić dokładną diagnozę przy użyciu próbek barwionych metodą Grama. Ponadto sztuczna inteligencja może zostać zastosowana do barwienia metodą Grama i zwiększyć rolę tej techniki w ocenie kobiet z objawami sromowo-pochwowymi.[49]

Ciekawą alternatywą dla skali Nugenta są kryteria Isona i Hay'a, w których nie przeprowadza się ilościowej oceny morfotypów bakterii. Zamiast tego dokonuje się oceny relacji między liczbą bakterii (morfotypów pałeczek kwasu mlekowego, bakterii mieszanych i ziarniaków). Ponieważ ocena ma charakter względny, ani pole widzenia mikroskopu, ani „stężenie" próbek nie mają wpływu na wynik.[46,50] Ponadto zapewnia to bardziej kompleksową ocenę mikrobiomu pochwy, ponieważ obejmuje wzór z brakiem bakterii (stopień 0) oraz wzór zdominowany przez ziarniaki (stopień IV), co prawdopodobnie częściowo odpowiada AV/DIV. (Tabela 2.3)

TABELA 2.3 Kryteria Isona i Hay'a (na podstawie Ison *i in.*)[46]

Stopień 0	Brak pałeczek kwasu mlekowego lub innych mikroorganizmów
Stopień I	Tylko morfotypy *Lactobacillus* spp.
Stopień II	Zredukowany morfotyp *Lactobacillus* spp. z mieszanymi morfotypami bakteryjnymi
Stopień III	Mieszany typ morfologiczny bakterii z niewielką liczbą lub brakiem typów morfologicznych *Lactobacillus* spp.
Stopień IV	Wyłącznie gronkowce Gram-dodatnie

Ten system klasyfikacji można stosować w przypadku preparatów barwionych różnymi metodami, a także w przypadku niebarwionych rozmazów, jednak w tej dziedzinie konieczne są dalsze badania walidacyjne. Ta uproszczona ocena rozmazów barwionych metodą Grama może służyć jako alternatywa dla skali Nugenta; wykazano dobrą zgodność między tymi dwoma metodami.[51]

Chociaż barwienie metodą Grama nie jest obecnie pierwszą rekomendacją w diagnostyce zapalenia szyjki macicy, należy je rozważyć w przypadku pobrania próbki z kanału szyjki macicy i stwierdzenia znacznego stanu zapalnego (>30 leukocytów polimorfojądrowych/pole widzenia przy dużym powiększeniu), a zwłaszcza w sugerującym to kontekście klinicznym. W przypadkach rzęsistkowego zapalenia szyjki macicy można zaobserwować obecność Gram-ujemnych diplokoków. Niemniej jednak ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza infekcji i, jeśli jest to wskazane, należy wykonać badanie molekularne.

Chociaż badanie cytologiczne może dostarczyć przydatnych informacji dotyczących obecności mikroorganizmów i/lub stanu zapalnego, nie jest ono zalecane w przypadku kobiet z podejrzeniem zapalenia pochwy ze względu na niską czułość.[52] Swoistość w rozpoznawaniu kandydozy, rzęsistkowicy i bakteryjnego zapalenia pochwy jest zazwyczaj wysoka, ale czułość może wynosić odpowiednio zaledwie 25%, 61,4% i 55%. Jednym z możliwych wyjaśnień tej skuteczności może być fakt, że pobrana próbka pochodzi z szyjki macicy, a nie z pochwy. Wyniki mogą się różnić w przypadku cytologii konwencjonalnej i cytologii w płynie (wzrost w przypadku obecności *Candida* spp. i *T. vaginalis* oraz spadek w przypadku BV).[53, 54] Niemniej jednak może to wskazywać na rzadziej występujące diagnozy, takie jak obecność *C. trachomatis*, wirusa opryszczki pospolitej, wirusa cytomegalii, *Enterobius vermicularis lub Schistosoma* spp.[53]

2.6
Hodowle

Hodowle odgrywają rolę w diagnostyce zapalenia pochwy, zwłaszcza w przypadku kandydozy, dla której są uważane za złoty standard. Mimo to w większości przypadków ostrej kandydozy rutynowe wykonywanie hodowli może nie przynosić korzyści, o ile przeprowadza się badanie WMM i potwierdza ono diagnozę. Hodowle w kierunku *Candida* są obowiązkowe w przypadkach nawracającej kandydozy, podejrzenia kandydozy *wywołanej przez gatunki inne niż Candida albicans*, ujemnego wyniku badania mikroskopowego i objawów sugerujących kandydozę oraz w przypadkach niepowodzenia leczenia.[54, 55]

Badania wrażliwości na leki przeciwgrzybicze nie są rutynowo stosowane, częściowo dlatego, że nie są łatwo dostępne, ale należy je rozważyć w przypadku podejrzenia szczepu opornego. Należy wziąć pod uwagę, że pH, przy którym są one rutynowo wykonywane (zwykle 7,0), jest wyższe niż pH pochwy i nie odzwierciedla rzeczywistej wrażliwości w praktyce klinicznej. Wykazano, że minimalne stężenie hamujące (MIC) jest zwiększone przy niższym pH dla mikonazolu, klotrimazolu, flukonazolu i nystatyny.[56, 57]

Próbki do hodowli mikologicznych powinny być transportowane najlepiej przy użyciu środków transportowych (tj. Amies lub Stuart) i powinny być hodowane w ciągu nie więcej niż sześciu godzin.[58]

Wydaje się, że nie ma różnic między różnymi podłożami hodowlanymi (agar Sabourauda, podłoże Nickersona lub podłoże Microstix-Candida).[54]

Nie zalecamy rutynowych posiewów bakteryjnych w diagnostyce zapalenia pochwy, z wyjątkiem przypadków podejrzenia zakażenia paciorkowcami grupy A.[59] Ogólnie rzecz biorąc, wynik dodatni nie pozwala odróżnić kolonizacji od zakażenia. Niemniej jednak obecność *N. gonorrhea* powinna zawsze skłaniać do podjęcia leczenia, ponieważ bakteria ta jest zawsze chorobotwórcza. Z drugiej strony, dodatni wynik posiewu na obecność *Gardnerella* spp., czasami błędnie uważanej za substytut BV, nie jest przydatny ze względu na bardzo niską specyficzność: bakterię tę można wyhodować u ponad połowy zdrowych, bezobjawowych kobiet.[60]

Przydatność posiewów u kobiet z podejrzeniem AV/DIV ma również ograniczone znaczenie, ponieważ diagnozę ustala się na podstawie badania mikroskopowego.[61]

Hodowle stanowią jedną z metod diagnostycznych w przypadku rzęsistkowicy. Jako podłoże można wykorzystać podłoże Modified Diamond lub InPouch® TV (BioMed Diagnostics Inc., USA), które charakteryzują się podobną skutecznością.[62] Zgłaszane czułości i swoistości wynoszą odpowiednio od 44 do 96% oraz do 100%. [63–65] Hodowle są szczególnie przydatne w przypadkach podejrzenia oporności, ale nie są łatwo dostępne w handlu. Hodowle z wykorzystaniem pożywki Modified Diamond mogą trwać do siedmiu dni; w przypadku InPouch® TV większość wyników dodatnich można zidentyfikować w ciągu pierwszych trzech dni.[63]

Chociaż w diagnostyce rzeżączki zaleca się stosowanie metod molekularnych, w przypadku niepowodzenia leczenia należy przeprowadzić posiew próbki wydzieliny z kanału szyjki macicy w celu oceny wrażliwości na antybiotyki. Należy stosować podłoże selektywne dla *N. gonorrhoeae* (Thayer-Martin lub Martin-Lewis) wraz z podłożem ogólnym, takim jak agar z krwią i agar czekoladowy, ponieważ niektóre szczepy *N. gonorrhoeae* mogą być hamowane na podłożach selektywnych.[66]

2.7
Kryteria Amsela

W 1983 r. Amsel R *i wsp*. ocenili 397 kolejnych kobiet zgłaszających się do gabinetu ginekologicznego i zbadali różne kryteria rozpoznania „niespecyficznego zapalenia pochwy".[67] Później kryteria te stały się znane jako „kryteria Amsela", a „niespecyficzne zapalenie pochwy" jako BV.

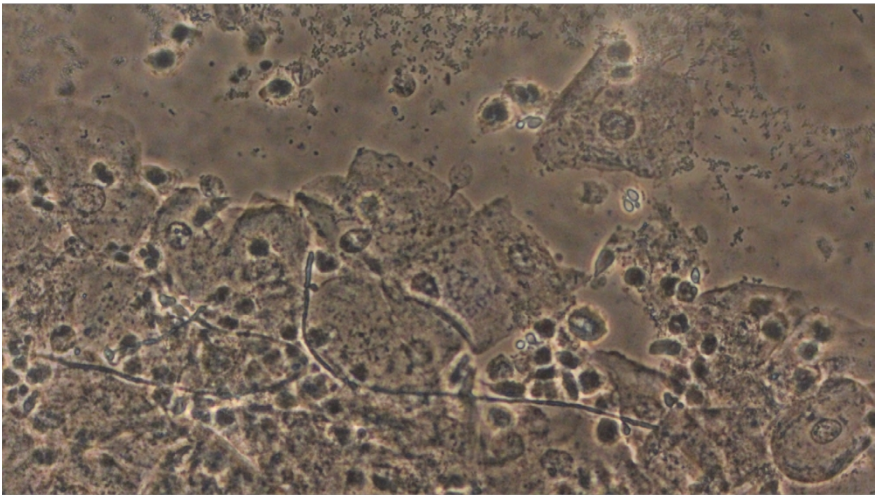
Obejmują one:

1. Cienka, szara lub biała, jednolita wydzielina pochwowa pokrywająca ścianki pochwy;
2. pH pochwy > 4,5;
3. Zapach rybny/zgniły (przed lub po dodaniu KOH [test zapachowy]);
4. Obecność komórek wskazujących w badaniu mikroskopowym preparatu mokrego.

Aby wynik został uznany za pozytywny, muszą być spełnione co najmniej trzy z czterech kryteriów.
Zakresy czułości podawane w różnych badaniach są bardzo szerokie (37–70%), natomiast czułość jest systematycznie bardzo wysoka.[42]

Kryteria te mają tę zaletę, że umożliwiają natychmiastowe postawienie diagnozy, są proste w zastosowaniu i niedrogie. Choć mogą one okazać się przydatne w praktyce klinicznej w sytuacji braku specjalistycznej wiedzy lub dostępu do mikroskopu lub innych badań (np. testów enzymatycznych lub molekularnych), ich zastosowanie wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Na przykład ocena charakterystyki wydzieliny z pochwy ma charakter subiektywny i może być zaburzona przez wcześniejsze stosowanie leków dopochwowych lub płukanek. Tradycyjnie uważano, że „normalne" pH wynosi poniżej 4,5, co obecnie jest kwestionowane; badanie opublikowane w 2021 r. wykazało, że przy zastosowaniu tej wartości granicznej czułość pH w diagnostyce BV wynosi 79%, ale swoistość wynosi jedynie 56%.[5, 12] Ponadto kryterium to ma bardzo ograniczoną wartość u kobiet po menopauzie, które nie stosują terapii hormonalnej z powodu menopauzy/atrofii. Odczyt pH na paskach papierowych jest również subiektywny, jak wspomniano wcześniej. To samo dotyczy oceny zapachu. Ponadto, biorąc pod uwagę mikrobiologiczną heterogeniczność BV, istnieje prawdopodobieństwo, że bakterie wytwarzające lotne aminy mogą nie być znacząco obecne.[68] Ocena komórek wskazówkowych wymaga dostępu do mikroskopu i umiejętności w zakresie jego obsługi – co w większości przypadków ogranicza stosowanie kryteriów Amsela do pozostałych trzech kryteriów. W tych okolicznościach czułość kryteriów Amsela może spaść nawet do 22,8%.[12] Z drugiej strony, jeśli dysponuje się wiedzą specjalistyczną w zakresie stosowania WMM, jest to doskonałe narzędzie do diagnozowania BV, pozwalające na ocenę nie tylko obecności komórek wskazujących, ale również mikroflory tła.[27]

Kryteria Amsela są nadal zalecane przez niektóre towarzystwa naukowe, jednak ich rola jest obecnie kwestionowana, a niektórzy uznają je za niewystarczające do postawienia ostatecznej diagnozy.[42,69-71] W przypadku ich stosowania należy pamiętać, że istnieje ryzyko przeoczenia „zakażeń mieszanych", zwłaszcza zakażeń bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) i rzęsistkowicy lub kandydozy (występujących współistniejąco z BV odpowiednio w 60–80% i 20–30% przypadków). (Rysunek 2.5)



Rysunek 2.5 [72] Badanie mikroskopowe preparatu mokrego z kontrastem fazowym (400x) wykazujące obecność „zakażenia mieszanego" (*Candida* spp. i bakteryjne zapalenie pochwy)

W ewentualnym (przyszłym) kontekście badań przesiewowych (np. w ciąży) zastosowanie tych kryteriów może okazać się trudniejsze, ponieważ ich skuteczność może być w tych okolicznościach mniejsza (brak znacznej wydzieliny, brak zapachu). Ograniczenia te odzwierciedlają częściowo złożoność BV, w której do tej pory nie udowodniono powszechnej obecności żadnego konkretnego izolowanego markera bakteryjnego – a różne bakterie i ich interakcje mogą prowadzić do różnych objawów klinicznych.[68]

2.8
Testy enzymatyczne

OSOM® BVBlue® (Sekisui Diagnostics, MA, USA) to dostępny na rynku chromogeniczny test enzymatyczny służący do diagnozowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV), którego czułość wynosi według doniesień 88–94%, a swoistość około 96%.[73, 74] Test ten pozwala na oznaczenie poziomu enzymu sialidazy w próbce wydzieliny z pochwy. Wyniki są dostępne w ciągu 10 minut. Wykazano, że samodzielne pobieranie próbek do testów na sialidazę jest specyficzne (90%), ale ma znacznie niższą czułość (40%).[19]

FemExam® (Cooper Surgical, CT, USA) to zestaw diagnostyczny składający się z dwóch plastikowych kartek o rozmiarze zbliżonym do karty kredytowej, przeznaczony do szybkiego i niedrogiego rozpoznawania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV). Pierwsza karta służy do oceny podwyższonego pH oraz obecności trimetyloaminy; druga karta mierzy aktywność iminopeptydazy prolinowej (PIP) u bakterii z rodzaju *Gardnerella* (omówione poniżej). Próbkę wydzieliny z pochwy wciera się w wyznaczone miejsce na kartach i widać wynik pozytywny dla pH, jeśli wynosi ono >4,7, oraz dla trimetyloaminy, jeśli zostanie wykryta (działając jako substytut pozytywnego testu zapachowego). Jedno z badań wykazało, że wynik pozytywny dla pH i trimetyloaminy miał czułość 71,4% (61,7–79,8) i swoistość 72,8% (63,7–80,7).[23] Karta 2 zestawu FemExam® ocenia aktywność PIP u *Gardnerella* spp. Jej czułość i swoistość dla

Czułość i swoistość testu w rozpoznawaniu BV wynoszą odpowiednio 70,0% (55,4–82,1) i 80,9% (69,1–71,6). Jeśli używa się obu kart, a wynik testu uznaje się za dodatni, gdy występują co najmniej dwie z trzech ocenianych zmiennych, czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 91,0% (83,1–96,0) i 61,5% (50,7–71,6).[23] Próbki można pobrać samodzielnie, a wyniki są dostępne w ciągu pięciu minut; nie zaleca się stosowania tego testu w przypadku obecności krwi.[23, 75]

QuickVue Advance pH and Amines® (Quidel Corp, San Diego, Kalifornia) ma zgłaszaną czułość 53% i swoistość 97%.[24] W tym teście wartość graniczna pH wynosi 4,5, a ocenianą aminą jest trimetyloamina.

Testy te mogą stanowić alternatywę w sytuacjach, gdy nie ma możliwości wykonania badania mikroskopowego, i sprawdzają się w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. Należy jednak pamiętać, że nie dostarczają one informacji dotyczących innych schorzeń, takich jak kandydoza czy rzęsistkowica, które często współwystępują z bakteryjnym zapaleniem pochwy.

2.9
Testy molekularne

Biorąc pod uwagę ograniczenia mikroskopii i testów wykonywanych w miejscu opieki oraz zgodnie z tendencjami obserwowanymi w innych dziedzinach medycyny, obserwuje się tendencję do stosowania testów molekularnych w diagnostyce. Pozwalają one na postawienie diagnozy w rozsądnym czasie (w ciągu kilku godzin), są precyzyjne i powtarzalne, umożliwiają badanie dużej liczby próbek oraz pozwalają na identyfikację mikroorganizmów trudnych do wykrycia. Ponadto w dziedzinie zdrowia kobiet rośnie zapotrzebowanie na samodzielne pobieranie próbek, a testy molekularne prawdopodobnie spełnią ten wymóg; istnieją już dane sugerujące, że podejście to nie ustępuje stosowaniu próbek pobranych przez lekarza.[76] Obecnie w większości placówek cena nadal stanowi ograniczenie dla ich powszechnego stosowania.

„Pierwszą generacją" testów molekularnych służących do diagnozowania zapalenia pochwy były testy oparte na bezpośrednim wykrywaniu sond. Są to sondy kwasu nukleinowego, które wiążą się z sekwencjami (zazwyczaj rybosomalnego RNA) charakterystycznymi dla docelowych mikroorganizmów obecnych w próbce wydzieliny z pochwy.

BD Affirm™ VPIII (BD Diagnostic Systems, Sparks, Maryland) to test oparty na sondach DNA, który wykrywa obecność gatunków *Candida* (w tym *C. albicans, C. glabrata, C. kefyr, C. krusei, C. parapsilosis* i *C. tropicalis*), *T. vaginalis* i *Gardnerella* spp. w próbkach z pochwy, dający wyniki w ciągu 45 minut.[77] Pobieranie próbek odbywa się zazwyczaj ze ścianek pochwy, ale sugeruje się, że jeśli zostanie przeprowadzone z pozostałości na łopatkach wziernika, skuteczność jest podobna.[78] Zgłaszana czułość i swoistość dla *Candida* spp. wynoszą odpowiednio 69,4–82,76% i 98,80–100%. [7779–81] Czułość w przypadku BV wynosi według doniesień od 75,9 do 96,2%, a swoistość od 60,6 do >95%.[27, 77, 81–83] Chociaż swoistość w przypadku rzęsistkowicy jest również wysoka, czułość jest niższa (46,3–100%).[77, 79, 84] Jedno z badań porównujące test Affirm™ VPIII z panelem pochwowym BD Max™ (Tabela 2.4) wykazało, że ten ostatni jest dokładniejszy: charakteryzuje się wyższą swoistością w przypadku BV i większą czułością na *Candida* spp., bez spadku swoistości.[77] Można go stosować u kobiet z objawami, wraz z badaniem pH i testem zapachowym, w celu uzyskania lepszych wyników.[42]

W przypadku testu Affirm™ VPIII rozpoznanie bakteryjnego zapalenia pochwy opiera się na wykryciu bakterii z rodzaju *Gardnerella* (wynik uznaje się za dodatni, jeśli ich liczba przekracza 5×10^5 jednostek tworzących kolonie [CFU] na mililitr). Chociaż skupienie się na jednym czynniku w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy wydaje się strategią o ograniczonym znaczeniu, wyniki są zadowalające.[41,85]

Chociaż jedno badanie wykazało, że skuteczność testu Affirm™ VPIII w diagnostyce BV wynosi

nie uległa zmianie u kobiet w ciąży[86], natomiast w innym badaniu, w którym wykorzystano wymazy z pochwy pobrane samodzielnie przez pacjentki, stwierdzono, że metoda ta charakteryzuje się niewystarczającą czułością w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy, kandydozy i rzęsistkowicy w okresie ciąży.[87]

Oprócz dostarczonych środków transportu, jako opcja została również zatwierdzona możliwość stosowania ESwab™ (Copan Diagnostics, Murrieta, CA).[88]

W ankiecie przeprowadzonej w 2018 r. wśród członków Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów 25% respondentów zaznaczyło, że stosuje ten test w swojej praktyce klinicznej.[89]

W ostatnim czasie na rynek weszły testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT), w tym reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR), które stanowią bardzo obiecujące metody w diagnostyce i leczeniu zapalenia pochwy. (Tabela 2.4) Od kilku lat są one uznawane za złoty standard w diagnostyce rzęsistkowicy.[42] Bardzo interesująca jest możliwość zastosowania podejścia molekularnego do jednoczesnego badania nie tylko rzęsistkowicy, ale także kandydozy i BV. W przypadku *T. vaginalis* i *Candida* spp. wyzwanie nie było zbyt duże (wymagano zidentyfikowania jednego gatunku lub rodzaju), co stanowiło wyraźny kontrast w stosunku do BV (złożonego schorzenia wywołanego przez wiele bakterii, dla którego nie ma specyficznego markera).[6] Podczas gdy prawidłowa identyfikacja bakterii lub innych mikroorganizmów jest prostym zadaniem dla testów NAAT, zdefiniowanie BV za pomocą tej technologii jest znacznie bardziej złożone: wymaga identyfikacji i ilościowego oznaczenia różnorodnych bakterii związanych z BV, a także pałeczek kwasu mlekowego, w celu oceny ich względnych proporcji.[90]

Istnieje kilka zatwierdzonych i dostępnych na rynku testów do izolowanej diagnostyki rzęsistkowicy (tj. Xpert® TV, Aptima TV[91, 92]) oraz BV (tj. test Allplex™ Bacterial Vaginosis, panel MDL OneSwab® BV AmpliSens®).[93-95]

Bardziej istotne dla praktyki klinicznej są testy, które pozwalają na jednoczesną diagnostykę BV, kandydozy i rzęsistkowicy. Znaleźliśmy dane dotyczące walidacji klinicznej dla:

- Allplex™ Vaginitis (Seegene, Seul, Korea);
- Zestaw do badań pochwy BD Max™ (Becton Dickinson, USA);
- Hologic Aptima® BV (Hologic, USA);
- NuSwab® VG (LabCorp, USA).

Innym dostępnym testem, dla którego nie udało nam się znaleźć opublikowanych danych walidacyjnych, jest Quest Diagnostics SureSwab® BV (Quest Diagnostics, USA).[96]

Ogólnie rzecz biorąc, dostępne testy wykazały doskonałą skuteczność w przypadku wszystkich trzech schorzeń. W jednym badaniu wykazano niższą czułość panelu BD Max™ Vaginal Panel, ale należy wziąć pod uwagę, że porównanie przeprowadzono w odniesieniu do sekwencjonowania amplikonów rybosomalnego RNA 16S, które obecnie nie jest znormalizowane.[97]

Van der Pol *i wsp*. wykazali bardzo wysoką zgodność w wykrywaniu *T. vaginalis* między panelem BD Max™ Vaginal Panel a testem BD Max™ CT/GC/TV.[98]

Zaletą tych testów jest to, że nie mają na nie wpływu obecność wielu infekcji ani wahania częstości występowania tych schorzeń.[16,76,79] Dane z praktyki klinicznej wskazują, że stosowanie testów NAAT może poprawić jakość opieki opartej na wartościach, a nawet doprowadzić do zmniejszenia ryzyka przedwczesnego porodu o 12% u kobiet w ciąży z objawami.[99] Podejście molekularne prowadzi do dokładniejszej diagnozy, zmniejszając zarówno liczbę przypadków braku diagnozy, jak i nadmiernej diagnozy, a w konsekwencji umożliwiając terminowe i prawidłowe leczenie.[100]

TABELA 2.4 Testy amplifikacji kwasu nukleinowego stosowane w diagnostyce zapalenia pochwy.
*Obliczono na podstawie danych zawartych w artykule.; § próbka pobrana przez lekarza; + próbka pobrana przez pacjentkę.

BV – bakteryjne zapalenie pochwy, BVAB – bakterie związane z bakteryjnym zapaleniem pochwy, NA – nie dotyczy; NAC – kandydoza wywołana *przez grzyby inne niż Candida albicans*

Test	Badanie	Bakteryjne zapalenie pochwy		Kandida		Rzęsistkowica		Notatki
		Czułość	Specyficzność	Czułość	Specyficzność	Czułość	Specyficzność	
Allplex™ Zapalenie pochwy (Seegene®, Seul, Korea)	Vieira-Baptista *i in.*[16]	91,7% (86,49–95,40%)	86,6% (83,57–89,24%)	Wszystkie gatunki 91,1% (82,23–96,08%) *C. albicans* 88,1% (77,82–94,70%) NAC 100% (85,18–100,00%)	Wszystkie gatunki 95,6% (93,65–97,12%) *C. albicans* 98,2% (96,83–99,11%) NAC 97,5% (95,73–98,38%)	94,4% (72,71–99,86%)	99,9% (99,25–100%)	- Jeden wymaz z górnej jednej trzeciej pochwy - NAC obejmuje: *C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. lusitaniae* i *C. dubliniensis* - Diagnoza BV oparta na ocenie: *Fannyhessea (Atopobium) vaginae, Gardnerella* spp., *Lactobacillus* spp., *Mobiluncus* spp
Aptima® CV/TV + **Aptima® BV** (Hologic, San Diego, USA)	Richter S *i in*[27]	90,0% (76,4–96,6%)	92,3% (81,3–97,5%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	- Grupa Candida obejmuje: *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis* - Wyróżnia: *C. glabrata* - Diagnoza BV oparta na ocenie *Lactobacillus* spp. *Gardnerella* spp. i *F. vaginae*
	Schwebke JR *i in.*[76]	95,0% (93,1–96,4%)§ 97,3% (95,8–98,2%)+	89,6% (87,1–91,6%)§ 85,8% (83,1–88,2%)+	Grupa Candida: 91,7% (88,7–94,0%)§ Grupa Candida: 92,9 (905,0–95,0%)+ *C. glabrata:* 84,7% (73,5–91,8%)§ *C. glabrata:* 86,2% (75,1–92,8%)+	Grupa Candida: 99,1% (98,4–99,5%)§ Grupa Candida: 98,7% (98,0–99,2%)+ *C. glabrata:* 95,1% (93,8–96,2%)§ *C. glabrata:* 98,9% (98,2–99,4%)+	96,5% (92,0–98,5%)§ 97,1% (92,9–98,9%)+	95,1% (93,8–96,2%)§ 98,9% (98,2–99,4%)+	

Panel BD Max™ do badań pochwy (Becton Dickinson, USA)	Sherrard J[103]	94,4% (86,2–98,4%)	79,0% (70,8–85,8%)	Wszystkie gatunki 86,4% (75,0–94,0%)	Wszystkie gatunki: 86% (79,1–91,4%)	77,8% (40,0–97,2%)	98,9% (96,2–99,9%)	- Jeden wymaz z pochwy - Grupa Candida obejmuje: *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis* i *C. dubliniensis*) - Oddzielnie identyfikuje: *C. glabrata* i *C. krusei* - Rozpoznanie BV na podstawie oceny obecności *L. crispatus* i *L. jensenii* oraz bakterii związanych z BV (*Gardnerella* spp., *F. vaginae, Megasphaera-1* i BVAB-2);
	Aguirre -Quiñonero *i in.*[104]	89,8% (85,0–93,1%)	96,5% (95,1–97,6%)	Wszystkie gatunki: 97,2% (94,8–98,5%) *C. glabrata:* 100% (85,7–100%) *C. krusei:* 83,3% (43,6–97,0%)	Wszystkie gatunki: 96,8% (95,3–97,9%) *C. glabrata*: 100% (99,6–100%) *C. krusei*: 100% (99,6–100%)	100% (79,6–100%)	100% (99,6–100%)	
	Van den Munckhof *i in.*[97]	63,9% (47,58–77,52%)	98,7% (93,17–99,78%)	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	Nie oceniono	
	Thompson A *i in.*[77]	96,2% (89,3–99,2%)	96,1% (89,8–98,7%)	Wszystkie gatunki: 98,4% (91,3–99,6%)	Wszystkie gatunki: 95,4% (90,3–98,3%)	87,5% (47,4–99,7%)*	100% (98–100%)*	
NuSwab® (LabCorp, Burlington , NC)	Danby C *i in*[105]	78,7% (67,7–87,3%)	97,6% (91,6–99,7%)	92,4% (83,2–97,5%)	100% (96,1–100%)	100% (79,4–100%)	100% (97,4–100%)	- Identyfikuje *C. albicans* i *C. glabrata* - Rozpoznanie BV na podstawie oceny obecności A. vaginae, BVAB 2 i *Megasphaera* spp.
	Cartwright C *i in.*[79]	96,9% (94,5–99,3%)	92,6% (87,7–97,5%)	97,7% (93,3–100%)	93,2% (86,8–99,6%)	98,1% (94,5–100%)	Nie obliczono	

Podejście molekularne nie jest pozbawione pułapek, w tym konieczności klinicznej weryfikacji wyników. Na przykład, podobnie jak w przypadku posiewów, pozwala ono na rozróżnienie *między* kolonizacją *a* zakażeniem w przypadkach, w których wykryto *Candida* spp. Podczas gdy wykrycie *T. vaginalis* z konieczności prowadzi do podjęcia leczenia, nie musi to mieć miejsca w przypadku BV. Objawy różnych schorzeń sromu i pochwy są zazwyczaj podobne i nakładają się na siebie, co może stanowić problem, zwłaszcza w kontekście tendencji do samodzielnego pobierania próbek: poważne schorzenia mogą zostać przeoczone, a objawy błędnie przypisane do tego, co da wynik pozytywny w badaniu molekularnym.

Ponadto spektrum zapalenia pochwy wykracza poza bakteryjne zapalenie pochwy (BV), rzęsistkowicę i kandydozę – platformy te będą musiały w przyszłości dostosować się do nowych warunków w miarę poszerzania się wiedzy w tej dziedzinie. Obecnie nie ma zatwierdzonych metod molekularnych do diagnostyki zapalenia szyjki macicy (CV). Diagnostyka molekularna zapalenia pochwy (AV) i zapalenia pochwy wywołanego przez inne czynniki (DIV) wydaje się wykonalna, ale nie została jeszcze zatwierdzona ani nie jest dostępna na rynku.[95]

Do diagnozowania czynników wywołujących zapalenie szyjki macicy należy stosować testy NAAT. Na rynku dostępne są różne platformy do wspólnego wykrywania *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* w tej samej próbce

Zalecenia

Zalecenie	Jakość	Siła dowodów zalecenia
Nie zaleca się empirycznego rozpoznawania zapalenia pochwy.	1b	A
Normalne pH nie wystarcza, aby wykluczyć zapalenie pochwy.	2b	B
Ocena pH pochwy nie jest przydatna w przypadku obecności krwi, niedawnego kontaktu z nasieniem lub stosowania leków dopochwowych, a także u kobiet po menopauzie, które nie stosują terapii hormonalnej.	4	C
W praktyce klinicznej można stosować wąską skalę przedziałów pH (tj. 4,0–5,5).	5	D
Można zastosować samodzielne pobieranie próbek do pomiaru pH pochwy.	3b	C
W przypadkach, w których łatwo wyczuwalny jest rybny zapach, nie ma potrzeby dodawania KOH.	5	D
Dodatni wynik testu zapachowego w znacznym stopniu wskazuje (ma wysoką wartość rozpoznawczą) na bakteryjne zapalenie pochwy i/lub rzęsistkowicę, ale jego czułość jest niska.	2a	B
Zastosowanie mikroskopii preparatu mokrego jest zalecane jako pierwszy krok w diagnostyce zapalenia pochwy.	2a	B
Wszyscy lekarze diagnozujący i leczący kobiety z objawami ze strony sromu i pochwy powinni przejść szkolenie z zakresu mikroskopii preparatów mokrych.	5	D
Za preferowaną metodę uważa się stosowanie kontrastu fazowego.	3b	C
Mikroskopia preparatów mokrych stanowi złoty standard w diagnostyce cytolitycznego zapalenia pochwy oraz tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy.	5	D
Próbkę do badania mikroskopowego należy pobrać w momencie wystąpienia objawów u kobiety, przy czym w ciągu ostatnich 48–72 godzin nie powinna ona stosować żadnych preparatów dopochwowych, nie powinna odbywać stosunku płciowego ani nie powinna wystąpić u niej krwawienie.	5	D
Podczas pobierania próbki z pochwy do badania mikroskopowego należy unikać tylnego sklepienia pochwy i dotykania szyjki macicy.	4	C
Stosowanie wziernika nie jest obowiązkowe podczas pobierania próbek do badania mikroskopowego.	4	C

Należy unikać stosowania wacików i drewnianych szpatułek do pobierania próbek do badań mikroskopowych.	5	D
Próbkę do badania mikroskopowego należy zbadać natychmiast, ale możliwe jest również odłożenie badania na później.	5	D
Skala Nugenta, stosowana w przypadku preparatów barwionych metodą Grama, jest uważana za złoty standard w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy.	1a	A
Kryteria Isona-Hay'a stanowią alternatywę w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy.	3b	C
Do oceny w skali Nugenta można wykorzystać samodzielne pobranie próbki.	4	C
Mikroskopia preparatów mokrych jest niezawodnym narzędziem w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy w praktyce klinicznej.	1b	A
Test Papanicolaou nie powinien być stosowany do diagnozowania zapalenia pochwy.	4	C
Posiewy są złotym standardem w diagnostyce kandydozy.	1a	A
W przypadku ostrej kandydozy można pominąć badania hodowlane, ale należy je wykonać w przypadkach przewlekłych/nawracających, przy niepowodzeniu leczenia, jeśli podejrzewa się gatunki *inne niż C. albicans* lub jeśli występują objawy, a wynik badania mikroskopowego jest ujemny.	5	D
Testy wrażliwości zaleca się wykonywać wyłącznie w przypadku podejrzenia oporności (Candida).	5	D
Próbki do posiewów mikologicznych powinny być transportowane najlepiej przy użyciu środków transportowych (np. Amies lub Stuart) i powinny zostać poddane hodowli w ciągu nie więcej niż sześciu godzin.	5	D
Wydaje się, że nie ma różnic między różnymi pożywkami (agar Sabourauda, pożywka Nickersona lub pożywka Microstix-Candida) dla Candida.	2b	B
Nie zaleca się rutynowych posiewów bakteryjnych w badaniach nad zapaleniem pochwy.	5	D
Nie zaleca się wykonywania posiewów w celu rozpoznania tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy.	4	C
W przypadku podejrzenia oporności można rozważyć wykonanie posiewu rzęsistki.	5	D
W praktyce klinicznej, w przypadku braku specjalistycznej wiedzy lub dostępności mikroskopu lub innych badań, można zastosować kryteria Amsela.	1b	A
Testy enzymatyczne do diagnostyki bakteryjnego zapalenia pochwy mogą być stosowane w warunkach, w których brakuje wiedzy specjalistycznej w zakresie mikroskopii.	4	C
Do diagnozowania kandydozy, rzęsistkowicy i bakteryjnego zapalenia pochwy można stosować zatwierdzone testy amplifikacji kwasu nukleinowego.	1b	A
Zatwierdzone testy amplifikacji kwasu nukleinowego są zalecane w diagnostyce zapalenia szyjki macicy.	1a	A
Sekwencjonowanie nowej generacji nie jest obecnie zalecane w diagnostyce zapalenia pochwy.	5	D

Bibliografia

1. Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Wartość predykcyjna klinicznej diagnozy zakażenia dolnych dróg rodnych u kobiet. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.
2. Cerca, N., Stawianie czoła wyzwaniom związanym z farmakoterapią bakteryjnego zapalenia pochwy. *Expert Opin Pharmacother* 2022, 1-3.
3. Hillier, S. L.; Austin, M.; Macio, I.; Meyn, L. A.; Badway, D.; Beigi, R., Diagnoza i leczenie zespołów upławów w praktyce ambulatoryjnej. *Clin Infect Dis* 2021, 72, (9), 1538-1543.
4. Carr, P. L.; Felsenstein, D.; Friedman, R. H., Ocena i leczenie zapalenia pochwy. *J Gen Intern Med* 1998, 13, (5), 335-46.
5. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Mikrobiom pochwy kobiet w wieku rozrodczym. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., Mikrobiom pochwy: II. Stany dysbiozy pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. Konschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reklasyfikacja Atopobium vaginae jako trzech nowych gatunków Fannyhessea: implikacje dla zrozumienia ich roli w bakteryjnym zapaleniu pochwy. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
8. Linhares, I. M.; Summers, P. R.; Larsen, B.; Giraldo, P. C.; Witkin, S. S., Współczesne perspektywy dotyczące pH pochwy i pałeczek kwasu mlekowego. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (2), 120.e1-5.
9. Benyas, D.; Sobel, J. D., Mieszane zapalenie pochwy spowodowane bakteryjnym zapaleniem pochwy i kandydozą. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
10. Pavletic, A. J.; Hawes, S. E.; Geske, J. A.; Bringe, K.; Polack, S. H., Doświadczenia z rutynowym badaniem pH pochwy w praktyce rodzinnej. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (2), 63-8.
11. Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolityczne zapalenie pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4, cz. 2), 1245–9.
12. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnoza bakteryjnego zapalenia pochwy: kliniczna czy mikroskopowa? Badanie przekrojowe. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
13. Donders, G.; Slabbaert, K.; Vancalsteren, K.; Pelckmans, S.; Bellen, G., Czy pH pochwy można zmierzyć na preparacie mokrym? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 146, (1), 100-3.
14. Bakir, S.; Elas, D.; Stockdale, C. K.; Zimmerman, M. B.; Hardy-Fairbanks, A., Dokładność badania pH pochwy przed i po dodaniu sterylnej soli fizjologicznej. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 181-185.
15. Donders, G. G.; Caeyers, T.; Tydhof, P.; Riphagen, I.; van den Bosch, T.; Bellen, G., Porównanie dwóch rodzajów pasków testowych do pomiaru pH pochwy w praktyce klinicznej. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 134, (2), 220-4.
16. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Walidacja kliniczna nowego testu molekularnego (Seegene Allplex™ Vaginitis) do diagnozowania zapalenia pochwy: badanie przekrojowe. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
17. Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Podwyższone pH pochwy u kobiet z Ugandy: co to oznacza? *Eur J Clin Microbiol Infect* Dis 2016, 35, (8), 1297-303.
18. Donders, G. G.; Andabati, G.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lulé, J., Akceptacja testów do samodzielnego wykonywania w kierunku podwyższonego pH pochwy w różnych grupach kobiet z Ugandy. *Int J STD AIDS* 2012, 23, (1), 30-5.
19. Huppert, J. S.; Hesse, E. A.; Bernard, M. C.; Bates, J. R.; Gaydos, C. A.; Kahn, J. A., Dokładność i zaufanie do samokontroli w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy. *J Adolesc Health* 2012, 51, (4), 400-5.
20. Roy, S.; Caillouette, J. C.; Faden, J. S.; Roy, T.; Ramos, D. E., Poprawa właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych: rola dostępnego bez recepty urządzenia do samodzielnego badania pH pochwy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003, 11, (4), 209-16.
21. Lin, Y. P.; Chen, W. C.; Cheng, C. M.; Shen, C. J., Wartość pH pochwy w diagnostyce klinicznej i leczeniu powszechnych zapaleń pochwy. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (11).
22. Shen, C. J.; Yang, C. Y.; Chen, H. Y.; Chen, W. C.; Chang, T. C.; Cheng, C. M., Ocena kliniczna zestawu do samodzielnego testowania w diagnostyce infekcji pochwy. *J Healthc Eng* 2021, 2021, 4948954.
23. West, B.; Morison, L.; Schim van der Loeff, M.; Gooding, E.; Awasana, A. A.; Demba, E.; Mayaud, P., Ocena nowego zestawu do szybkiej diagnostyki (FemExam) bakteryjnego zapalenia pochwy u pacjentek z zespołem upławów w Gambii. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (6), 483-9.
24. Charonis, G.; Larsson, P. G., Zastosowanie testu pH/zapachowego lub testu QuickVue Advanced pH and Amines w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy oraz profilaktyce poporodowego zapalenia narządów miednicy mniejszej. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85, (7), 837-43.
25. Gjerdingen, D.; Fontaine, P.; Bixby, M.; Santilli, J.; Welsh, J., Wpływ regularnych badań przesiewowych pH pochwy na diagnozę bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży. *J Fam Pract* 2000, 49, (1), 39-43.
26. Hosny, A.; El-Khayat, W.; Kashef, M. T.; Fakhry, M. N., Związek między przedwczesnym porodem a infekcjami dróg moczowo-płciowych wywołanymi przez Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis, pałeczki Gram-ujemne i bakterie z rodzaju Corynebacterium. *J Chin Med Assoc* 2017, 80, (9), 575-581.

27. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy – Wytyczne dotyczące mikroskopii preparatów mokrych z pochwy: sposób wykonywania, zastosowania i interpretacja. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
28. Modak, T.; Arora, P.; Agnes, C.; Ray, R.; Goswami, S.; Ghosh, P.; Das, N. K., Diagnoza bakteryjnego zapalenia pochwy w przypadkach nieprawidłowej wydzieliny z pochwy: porównanie kryteriów klinicznych i mikrobiologicznych. J Infect Dev Ctries 2011, 5, (5), 353-60.
29. Cohrssen, A.; Anderson, M.; Merrill, A.; McKee, D., Wiarygodność testu zapachowego w praktyce klinicznej. *J Am Board Fam Pract* 2005, 18, (6), 561-2.
30. Hay, P.; Tummon, A.; Ogunfile, M.; Adebiyi, A.; Adefowora, A., Ocena nowego testu diagnostycznego w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy: „elektroniczny nos". *Int J STD AIDS* 2003, 14, (2), 114–8.
31. Chandiok, S.; Crawley, B. A.; Oppenheim, B. A.; Chadwick, P. R.; Higgins, S.; Persaud, K. C., Badania przesiewowe w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy: nowatorskie zastosowanie technologii sztucznego nosa. *J Clin Pathol* 1997, 50, (9), 790-1.
32. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Wpływ krótkiego szkolenia na naukę mikroskopii płynów pochwowych (preparat mokry). *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
33. Donders, G. G.; Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Hallén, A.; van der Meijden, W.; Wölner-Hanssen, P., Zróżnicowanie w diagnozowaniu komórek wskazujących, klasyfikacji pałeczek kwasu mlekowego i białych krwinek w mokrych rozmazach z pochwy przy użyciu konwencjonalnego mikroskopu jasnego i mikroskopu z kontrastem fazowym. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 145, (1), 109-12.
34. Santiago, G. L.; Cools, P.; Verstraelen, H.; Trog, M.; Missine, G.; El Aila, N.; Verhelst, R.; Tency, I.; Claeys, G.; Temmerman, M.; Vaneechoutte, M., Badanie podłużne dynamiki mikroflory pochwy podczas dwóch kolejnych cykli menstruacyjnych. *PLoS One* 2011, 6, (11), e28180.
35. Morison, L.; Ekpo, G.; West, B.; Demba, E.; Mayaud, P.; Coleman, R.; Bailey, R.; Walraven, G., Bakteryjne zapalenie pochwy w kontekście cyklu menstruacyjnego, metod ochrony menstruacyjnej i stosunków płciowych u kobiet z wiejskich obszarów Gambii. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (3), 242-7.
36. Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Wpływ miejsca pobrania próbki na wynik badania mikroskopowego preparatu mokrego. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
37. Frobenius, W.; Bogdan, C., Wartość diagnostyczna upławów, preparatu świeżego i pH pochwy – aktualizacja podstaw ginekologii infekcyjnej. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015, 75, (4), 355–366.
38. Audisio, T.; Penacino, M.; Cannistraci, R.; Bertolotto, P., Wykrywanie bakteryjnego zapalenia pochwy, zakażenia Trichomonas vaginalis i zakażenia pochwy drożdżakami Candida: badanie porównawcze metod pobierania wydzieliny, z użyciem wziernika i bez niego, w czasie ciąży. *J Low Genit Tract Dis* 2005, 9, (4), 213-5.
39. Hemalatha, R.; Ramalaxmi, B. A.; Swetha, E.; Balakrishna, N.; Mastromarino, P., Ocena pH pochwy w celu wykrycia bakteryjnego zapalenia pochwy. *Indian J Med Res* 2013, 138, (3), 354-9.
40. Kissinger, P. J.; Dumestre, J.; Clark, R. A.; Wenthold, L.; Mohammed, H.; Hagensee, M. E.; Martin, D. H., Wymazy z pochwy a płukanie w wykrywaniu Trichomonas vaginalis i bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet zakażonych wirusem HIV. *Sex Transm Dis* 2005, 32, (4), 227-30.
41. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molekularna diagnostyka bakteryjnego zapalenia pochwy: aktualizacja. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
42. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Wytyczne dotyczące leczenia chorób przenoszonych drogą płciową, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
43. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Mikroskopia preparatu mokrego lepiej odzwierciedla funkcjonalną florę pałeczek kwasu mlekowego w pochwie niż barwienie metodą Grama. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
44. Camus, C.; Penaranda, G.; Khiri, H.; Camiade, S.; Molet, L.; Lebsir, M.; Plauzolles, A.; Chiche, L.; Blanc, B.; Quarello, E.; Hal-fon, P., Akceptowalność i skuteczność samodzielnego pobierania próbek z pochwy w kierunku infekcji narządów płciowych i bakteryjnego zapalenia pochwy: badanie przekrojowe. *PLoS One* 2021, 16, (11), e0260021.
45. Kashyap, B.; Singh, R.; Bhalla, P.; Arora, R.; Aggarwal, A., Wiarygodność wymazów z pochwy pobranych samodzielnie w porównaniu z wymazami pobranymi przez personel medyczny w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. *Int J STD AIDS* 2008, 19, (8), 510-3.
46. Ison, C. A.; Hay, P. E., Walidacja uproszczonej klasyfikacji rozmazów z pochwy barwionych metodą Grama do stosowania w klinikach medycyny układu moczowo-płciowego. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
47. Machado, A.; Cerca, N., Wielokrotna fluorescencyjna hybrydyzacja in situ kwasu peptydonukleinowego (PNA-FISH) w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. *Methods Mol Biol* 2017, 1616, 209-219.
48. Joesoef, M. R.; Hillier, S. L.; Josodiwondo, S.; Linnan, M., Powtarzalność systemu punktacji w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy metodą barwienia metodą Grama. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (8), 1730-1.
49. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Kryteria diagnostyczne tlenowego zapalenia pochwy łączące barwienie metodą Grama z cechami klinicznymi: badanie ustanawiające i prospektywna walidacja. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).

50. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhraeus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnoza bakteryjnego zapalenia pochwy: potrzeba walidacji obszaru obrazu mikroskopowego wykorzystywanego do oceny morfotypów bakterii. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
51. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwebke, J., Międzynarodowe badanie zmienności międzyobserwacyjnej w interpretacji kryteriów rozpoznania bakteryjnego zapalenia pochwy na podstawie wymazu z pochwy. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
52. Levi, A. W.; Harigopal, M.; Hui, P.; Schofield, K.; Chhieng, D. C., Porównanie testów Affirm VPIII i Papanicolaou w wykrywaniu zakaźnego zapalenia pochwy. *Am J Clin Pathol* 2011, 135, (3), 442-7.
53. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Znaczenie rozpoznania mikroorganizmów w badaniu cytologicznym. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
54. Sobel, J. D., Kandydoza sromu i pochwy. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961–71.
55. Farr, A.; Effendy, I.; Tirri, B. F.; Hof, H.; Mayser, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schäfer, A. P. A.; Willinger, B.; Mendling, W., Kandydoza sromu i pochwy (z wyłączeniem kandydozy śluzówkowo-skórnej): Wytyczne Niemieckiego (DGGG), Austriackiego (OEGGG) i Szwajcarskiego (SGGG) Towarzystwa Ginekologii i Położnictwa (poziom S2k, numer rejestru AWMF 015/072, wrzesień 2020 r.). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021, 81, (4), 398-421.
56. Liu, W.; Zhang, X.; Liu, Z.; Luo, X., Wpływ pH na wrażliwość pochwowej Candida albicans na leki przeciwgrzybicze. *Int J Gynaecol Obstet* 2011, 114, (3), 278-80.
57. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautemaa-Richardson, R.; Sobel, J. D., Wpływ pH na wrażliwość in vitro Candida glabrata i Candida albicans na 11 środków przeciwgrzybiczych oraz implikacje dla zastosowania klinicznego. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
58. Donders, G. G.; Bellen, G.; Mendling, W., Postępowanie w nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej jako chorobie przewlekłej. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 306-21.
59. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Zakażenie dróg rodnych wywołane przez GAS – wytyczne ISIDOG. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
60. Stockdale, C. K., Dodatni wynik posiewu na Gardnerella nie pozwala na rozpoznanie bakteryjnego zapalenia pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (4), 281-2.
61. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Tlenowe zapalenie pochwy: już nie jest zjawiskiem rzadkim. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
62. Levi, M. H.; Torres, J.; Piña, C.; Klein, R. S., Porównanie systemu hodowli InPouch TV i zmodyfikowanej pożywki Diamonda w wykrywaniu Trichomonas vaginalis. *J Clin Microbiol* 1997, 35, (12), 3308-10.
63. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Kandydoza, bakteryjne zapalenie pochwy, rzęsistkowica i inne schorzenia pochwy wpływające na srom. W: Vulvar Disease: Breaking the Myths, Bornstein, J., red. *Springer International Publishing: Cham,* 2019; str. 167-205.
64. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnoza Trichomonas vaginalis u nastoletnich kobiet: hodowla InPouch TV a mikroskopia w preparacie mokrym. *The Journal of adolescent health: oficjalna publikacja Towarzystwa Medycyny Młodzieżowej* 1998, 22, (3), 205-8.
65. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Współczesna diagnostyka zakażenia Trichomonas vaginalis. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
66. Ng, L. K; Martin, I. E., Diagnostyka laboratoryjna Neisseria gonorrhoeae. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005, 16, (1), 15-25.
67. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Niespecyficzne zapalenie pochwy. Kryteria diagnostyczne oraz powiązania mikrobiologiczne i epidemiologiczne. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.
68. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Społeczności bakteryjne u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy: analizy filogenetyczne o wysokiej rozdzielczości ujawniają powiązania mikrobioty z kryteriami klinicznymi. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
69. Van Schalkwyk, J.; Yudin, M. H., Zapalenie sromu i pochwy: badania przesiewowe i postępowanie w przypadku rzęsistkowicy, kandydozy sromu i pochwy oraz bakteryjnego zapalenia pochwy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015, 37, (3), 266-274.
70. Keane, F. E.; Maw, R.; Pritchard, C.; Ison, C. A., Metody stosowane przez kliniki medycyny układu moczowo-płciowego w Wielkiej Brytanii w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (2), 155-7.
71. Brusselaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Dysbioza pochwy a ryzyko zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego i raka szyjki macicy: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
72. Sobel, J. D.; Subramanian, C.; Foxman, B.; Fairfax, M.; Gygax, S. E., Mieszane zapalenie pochwy – więcej niż koinfekcja i implikacje terapeutyczne. *Curr Infect Dis Rep* 2013, 15, (2), 104-8.
73. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., Ocena testu punktowego BVBlue oraz kryteriów klinicznych i laboratoryjnych w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (3), 1304-8.
74. Sumeksri, P.; Koprasert, C.; Panichkul, S., Test BVBLUE w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet w ciąży korzystających z opieki przedporodowej w szpitalu Phramongkutklao. *J Med Assoc Thai* 2005, 88 Suppl 3, S7-13.

75. Miller, L., Czy stosowanie karty do badania Fem Exam może ułatwić rozpoznanie bakteryjnego zapalenia pochwy w dniu aborcji, aby zapobiec poporodowemu zapaleniu błony śluzowej macicy? *Obstetrics & Gynecology* 2001, 97, (4), 58S-59S.
76. Schwebke, J. R.; Taylor, S. N.; Ackerman, R.; Schlaberg, R.; Quigley, N. B.; Gaydos, C. A.; Chavoustie, S. E.; Nyirjesy, P.; Remil-lard, C. V.; Estes, P.; McKinney, B.; Getman, D. K.; Clark, C., Walidacja kliniczna testów Aptima Bacterial Vaginosis i Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis: Wyniki prospektywnego wieloośrodkowego badania klinicznego. *J Clin Microbiol* 2020, 58, (2).
77. Thompson, A.; Timm, K.; Borders, N.; Montoya, L.; Culbreath, K., Skuteczność diagnostyczna dwóch testów molekularnych w wykrywaniu zapalenia pochwy u kobiet z objawami. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (1), 39-44.
78. Mulhem, E.; Boyanton, B. L., Jr.; Robinson-Dunn, B.; Ebert, C.; Dzebo, R., Skuteczność testu Affirm VP-III z wykorzystaniem pozostałości wydzieliny pochwowej pobranej za pomocą wziernika w celu scharakteryzowania zapalenia pochwy u kobiet z objawami. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (4), 344-6.
79. Cartwright, C. P.; Lembke, B. D.; Ramachandran, K.; Body, B. A.; Nye, M. B.; Rivers, C. A.; Schwebke, J. R., Porównanie testów amplifikacji kwasu nukleinowego z testem BD Affirm VP-III w diagnostyce zapalenia pochwy u kobiet z objawami. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3694-9.
80. Brown, H. L.; Fuller, D. D.; Jasper, L. T.; Davis, T. E.; Wright, J. D., Ocena kliniczna testu Affirm VPIII w wykrywaniu i identyfikacji Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis oraz gatunków Candida w zapaleniu pochwy/waginozie. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 17-21.
81. Byun, S. W.; Park, Y. J.; Hur, S. Y., Test identyfikacji drobnoustrojów Affirm VPIII może być stosowany do wykrywania zakażeń drobnoustrojowych wywołanych przez Gardnerella vaginalis, Candida albicans i Trichomonas vaginalis u kobiet w Korei. *J Obstet Gynaecol Res* 2016, 42, (4), 422-6.
82. Sheiness, D.; Dix, K.; Watanabe, S.; Hillier, S. L., Wysokie stężenia Gardnerella vaginalis wykrywane za pomocą sondy oligonukleotydowej w połączeniu z podwyższonym pH jako wskaźnik diagnostyczny bakteryjnego zapalenia pochwy. *J Clin Microbiol* 1992, 30, (3), 642-8.
83. Gazi, H.; Degerli, K.; Kurt, O.; Teker, A.; Uyar, Y.; Caglar, H.; Kurutepe, S.; Surucuoglu, S., Zastosowanie testu hybrydyzacji DNA do diagnozowania bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet z objawami sugerującymi infekcję. *Apmis* 2006, 114, (11), 784-7.
84. Andrea, S. B.; Chapin, K. C., Porównanie testu amplifikacji transkrypcyjnej Aptima Trichomonas vaginalis i testu BD affirm VPIII w wykrywaniu T. vaginalis u kobiet z objawami: parametry wydajnościowe i implikacje epidemiologiczne. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (3), 866-9.
85. Richter, S. S.; Otiso, J.; Goje, O. J.; Vogel, S.; Aebly, J.; Keller, G.; Van Heule, H.; Wehn, D.; Stephens, A. L.; Zanotti, S.; Johnson, T.; Leal, S. M.; Procop, G. W., Prospektywna ocena testów molekularnych w diagnostyce zapalenia pochwy. *J Clin Microbiol* 2019, 58, (1).
86. Witt, A.; Petricevic, L.; Kaufmann, U.; Gregor, H.; Kiss, H., Test hybrydyzacji DNA: szybkie narzędzie diagnostyczne do wykluczenia bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet w ciąży z objawami sugerującymi infekcję. *J Clin Microbiol* 2002, 40, (8), 3057-9.
87. Dessai, F.; Nyirenda, M.; Sebitloane, M.; Abbai, N., Ocena diagnostyczna testu BD Affirm VPIII jako testu punktowego do diagnozowania bakteryjnego zapalenia pochwy, rzęsistkowicy i kandydozy. *Int J STD AIDS* 2020, 31, (4), 303-311.
88. Rivers, C. A.; Lee, J. Y.; Sharples, N.; Ledeboer, N. A.; Schwebke, J. R., ESwab jako opcjonalne urządzenie do pobierania próbek do stosowania z systemem testów mikrobiologicznych Affirm VPIII. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (5), 1698-700.
89. Rompalo, A. M.; Castleberry, N.; Widdice, L.; Schulkin, J.; Gaydos, C. A., Wzorce stosowania testów punktowych wśród położników i ginekologów w Stanach Zjednoczonych. *Sex Health* 2018, 15, (4), 318-324.
90. Brotman, R. M.; Ravel, J., Gotowi czy nie: diagnostyka molekularna bakteryjnego zapalenia pochwy. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (1), 44-6.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Ocena kliniczna testu Cepheid Xpert TV do wykrywania Trichomonas vaginalis na próbkach pobranych prospektywnie od mężczyzn i kobiet. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. De Salazar, A.; Espadafor, B.; Fuentes-López, A.; Barrientos-Durán, A.; Salvador, L.; Álvarez, M.; García, F., Porównanie testów Aptima (Hologic) i Allplex STI Essential Assay (Seegene) w diagnostyce zakażeń przenoszonych drogą płciową. *PLoS One* 2019, 14, (9), e0222439.
93. Drew, R. J.; Murphy, T.; Broderick, D.; O'Gorman, J.; Eogan, M., Algorytm interpretacji do diagnostyki molekularnej bakteryjnego zapalenia pochwy w szpitalu położniczym z wykorzystaniem uczenia maszynowego: badanie weryfikujące koncepcję. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020, 96, (2), 114950.
94. Hilbert, D. W.; Smith, W. L.; Chadwick, S. G.; Toner, G.; Mordechai, E.; Adelson, M. E.; Aguin, T. J.; Sobel, J. D.; Gygax, S. E., Opracowanie i walidacja wysoce dokładnego ilościowego testu PCR w czasie rzeczywistym do diagnostyki bakteryjnego zapalenia pochwy. *J Clin Microbiol* 2016, 54, (4), 1017-24.
95. Rumyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnoza tlenowego zapalenia pochwy za pomocą ilościowego testu PCR w czasie rzeczywistym. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
96. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwebke, J. R., Diagnoza i leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy: Podsumowanie dowodów zweryfikowanych na potrzeby wytycznych dotyczących leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową opracowanych przez Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) na rok 2021. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl_2), S144-s151.

97. Van den Munckhof, E. H. A.; van Sitter, R. L.; Boers, K. E.; Lamont, R. F.; Te Witt, R.; le Cessie, S.; Knetsch, C. W.; van Doorn, L. J.; Quint, W. G. V.; Molijn, A.; Leverstein-van Hall, M. A., Porównanie kryteriów Amsela, skali Nugenta, posiewu oraz dwóch oznaczonych CE-IVD ilościowych testów PCR w czasie rzeczywistym z analizą mikrobioty w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 959-966.
98. Van Der Pol, B.; Daniel, G.; Kodsi, S.; Paradis, S.; Cooper, C. K., Badania molekularne w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową z wykorzystaniem próbek pobranych wcześniej w celu rozpoznania zapalenia pochwy. *Clin Infect Dis* 2019, 68, (3), 375-381.
99. Ackerman, S. J.; Knight, T.; Wahl, P. M.; Cartwright, C. P., Korzystanie z opieki zdrowotnej i koszty po zastosowaniu testów z sondami molekularnymi z amplifikacją w porównaniu z testami bez amplifikacji u pacjentek z objawami i podejrzeniem zapalenia sromu i pochwy: populacja pacjentek korzystających z prywatnego ubezpieczenia zdrowotnego w USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019, 11, 179-189.
100. Broache, M.; Cammarata, C. L.; Stonebraker, E.; Eckert, K.; Van Der Pol, B.; Taylor, S. N., Skuteczność panelu testów pochwowych w porównaniu z kliniczną diagnozą zapalenia pochwy. *Obstet Gynecol* 2021, 138, (6), 853-859.
101. Lynch, T.; Peirano, G.; Lloyd, T.; Read, R.; Carter, J.; Chu, A.; Shaman, J. A.; Jarvis, J. P.; Diamond, E.; Ijaz, U. Z.; Church, D., Diagnostyka molekularna zapalenia pochwy: porównanie metod ilościowego PCR i profilowania mikrobiomu z aktualną oceną mikroskopową. *J Clin Microbiol* 2019, 57, (9).
102. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnoza zapalenia pochwy: czas na poprawę i dalsze działania. DST – *J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1–3.
103. Sherrard, J., Ocena panelu BD MAX™ Vaginal Panel w wykrywaniu infekcji pochwy w placówce zdrowia seksualnego w Wielkiej Brytanii. *Int J STD AIDS* 2019, 30, (4), 411-414.
104. Aguirre-Quiñonero, A.; Castillo-Sedano, I. S.; Calvo-Muro, F.; Canut-Blasco, A., Dokładność panelu BD MAX™ vaginal w diagnostyce zakaźnego zapalenia pochwy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 877-882.
105. Danby, C. S.; Althouse, A. D.; Hillier, S. L.; Wiesenfeld, H. C., Testy amplifikacji kwasu nukleinowego w porównaniu z hodowlami, barwieniem metodą Grama i mikroskopią w diagnostyce zapalenia pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (1), 76-80.

BAKTERYJNE ZAPALENIE POC

3

(kolejność alfabetyczna)

Jacob Bornstein
Catriona Bradshaw
Erica Plummer
Koray Gorkem Sacinti
Francesco de Seta
Ryan Sobel
Colleen K. Stockdale
Gary Ventolini
Hans Verstraelen Pedro
Vieira-Baptista

3.1 Wprowadzenie

Kobiece drogi rodne stanowią strukturę tkankową regulowaną hormonalnie, w której hormony estrogenowe wywierają wpływ na odżywianie i dojrzewanie nabłonka. Jeszcze zanim pochwę zaczęto postrzegać jako ekosystem z własnymi społecznościami mikroorganizmów, obserwacje mikroskopowe i badania hodowlane wskazywały, że kolonizacja pałeczek kwasu mlekowego była obfita po zasiedleniu organizmu niemowlęcia, następnie malała aż do okresu dojrzewania, nasilała się w okresie rozrodczym, a w okresie menopauzy ponownie malała. Nowoczesne metody molekularne otworzyły szereg nowych możliwości w zakresie charakterystyki mikroflory pochwy (VMB), pozwalając nam nie tylko ustalić, jakie mikroorganizmy są obecne, ale także zacząć rozumieć ich właściwości funkcjonalne. [1, 2]

Coraz więcej dowodów wskazuje, że mikroflora jelitowa o niskiej różnorodności, zdominowana przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus*, wiąże się z mniejszym stanem zapalnym i ma działanie ochronne. Z drugiej strony, mikroflora pochwy o większej różnorodności, w której nie dominują *Lactobacillus* spp. (czasami określana jako „dysbiotyczna"), wiąże się z ryzykiem infekcji (w tym zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności [HIV]) oraz, prawdopodobnie, powikłań położniczych.[3-5] Dysbioza pochwy może mieć charakter fizjologiczny u niektórych kobiet lub patologiczny, w zależności od wzajemnego oddziaływania czynników metabolicznych i mikrobiologicznych.[6]

Zespół kliniczny znany obecnie jako bakteryjne zapalenie pochwy (BV), w którym występuje wiele różnych gatunków bakterii, różniących się w zależności od kobiety, jest przedmiotem szeroko zakrojonych badań od sześćdziesięciu lat. BV to zaburzenie mikrobiomu pochwy o charakterze polimikrobiologicznym, charakteryzujące się brakiem ochronnych bakterii z rodzaju Lactobacillus. Do najczęściej wykrywanych taksonów bakteryjnych należą: *Gardnerella* spp., *Mycoplasma hominis, Fannyhessea (Atopobium) vaginae, Bacteroides, Clostridiale, Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp. oraz inne, które zostały opisane i mogą powodować dysbiozę. Dysbioza może powstać, gdy warunki zakłócają, modyfikują, redukują, blokują, powodują fluktuacje lub wyczerpują dominujące bakterie z rodzaju Lactobacillus.[7]

Częstość występowania tych społeczności bakteryjnych, charakteryzujących się niedoborem bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, różni się w zależności od kobiety, a badania epidemiologiczne wskazują na ich związek ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych skutków zdrowotnych: przedwczesnego porodu i urodzenia (PTB), przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM), zapalenia błon płodowych i łożyska, zapalenia pępowiny, zakażeń poporodowych oraz zwiększonego ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową (STI).[4, 5] Mechanizmy leżące u podstaw tych powiązań nie zostały jeszcze szczegółowo opisane, a niewiele badań wykazało związki przyczynowo-skutkowe. Pomimo postępów w zrozumieniu BV, pozostaje to stanem enigmatycznym. Chociaż związane z nim objawy kliniczne są stosunkowo nieskomplikowane i łatwe do zmierzenia, fakt, że nie wszystkie objawy występują u wszystkich kobiet z rozpoznaniem BV, pozostaje problematyczny. Nie jest to zaskakujące, biorąc pod uwagę złożoność mikrobiomu pochwy, odporność gospodarza oraz zmienność indywidualnych reakcji na potencjalne mediatory zapalne wytwarzane przez szereg mikroorganizmów.[8]

Wykazano już wyraźny związek między wysoką różnorodnością mikroflory pochwy (VMB/BV), w której nie dominują bakterie z rodzaju *Lactobacillus,* a szeregiem niekorzystnych skutków dla zdrowia seksualnego i reprodukcyjnego kobiet. Sugeruje to, że leczenie lub zapobieganie dysbiozie pochwy/BV może poprawić stan zdrowia kobiet.

3.2
Etiologia i patofizjologia

BV uznaje się za dysbiozę wielobakteryjną mikroflory pochwy. Optymalna mikroflora pochwy u kobiet w wieku rozrodczym jest zazwyczaj zdominowana przez pałeczki kwasu mlekowego, które utrzymują pH pochwy poniżej 4,7. Natomiast BV charakteryzuje się wzrostem liczby bakterii fakultatywnie i ściśle beztlenowych, zmniejszeniem ilości pożytecznych pałeczek kwasu mlekowego oraz odpowiadającym temu wzrostem pH pochwy.[9-14] Chociaż dokładne czynniki etiologiczne odpowiedzialne za BV nie są znane, badania hodowlane, a ostatnio także badania molekularne, pozwoliły zidentyfikować dużą liczbę bakterii związanych z BV, określanych zbiorczo jako bakterie związane z BV (BVAB). Organizmy te obejmują między innymi *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp., *F. vaginae, Mobiluncus* spp., *Megasphaera* spp. oraz *Sneathia* spp.[11, 12, 15–17] Warto zauważyć, że uważa się, iż określone gatunki z rodzaju *Gardnerella* odgrywają kluczową rolę w patogenezie BV, potencjalnie jako organizmy założycielskie lub inicjujące.[18–21] Do niedawna *Gardnerella vaginalis* była jedynym gatunkiem występującym w rodzaju *Gardnerella*. W 2019 r. zaproponowano trzynaście gatunków *Gardnerella*;[22] trzy nowe gatunki (*G. swidsinskii, G. piotii i G. leopoldii*) otrzymały oficjalny status taksonomiczny, a opis *G. vaginalis* został zawężony i zmieniony. Aby odzwierciedlić aktualną taksonomię, poniżej zamiast *G. vaginalis* będzie używane określenie *Gardnerella* spp. Ponadto niedawno *Atopobium vaginae* zostało przeklasyfikowane do nowego rodzaju *Fannyhessea*.[23]

Wykazano, że bakterie z rodzaju *Gardnerella* przylegają do komórek nabłonka pochwy i inicjują tworzenie biofilmu, co uważa się za kluczowy czynnik w patogenezie BV.[24-26] Bakterie z rodzaju *Gardnerella* są często dominującym gatunkiem obecnym w biofilmach związanych z BV i wykazują zdolność do tworzenia biofilmu w środowisku kwaśnym,[27] co dodatkowo potwierdza ich rolę jako integralnego organizmu biorącego udział w inicjacji BV. Istnieją jednak synergiczne relacje między *Gardnerella* spp. a innymi bakteriami wywołującymi BV (BVAB).[18] Postawiono hipotezę, że *Gardnerella* spp. obniża potencjał redoks środowiska pochwy, co sprzyja rozwojowi bakterii beztlenowych, w tym *Prevotella* spp. i *F. vaginae*.[18, 20] Wytwarzanie aminokwasów przez *Gardnerella* spp. fur-

Ponadto sprzyja to rozwojowi bakterii z rodzaju *Prevotella*, które z kolei wytwarzają amoniak, co z kolei sprzyja rozwojowi bakterii z rodzaju *Gardnerella*.[28] Co więcej, obok bakterii z rodzaju *Gardnerella* w biofilmach związanych z bakteryjnym zapaleniem pochwy występują również bakterie z rodzaju *F. vaginae* i *Prevotella*.[29] Wytwarzanie czynników wirulencji (np. sialidazy) przez *Gardnerella* spp. i *Prevotella* spp. powoduje degradację ochronnej błony śluzowej szyjki macicy i pochwy, co dodatkowo sprzyja tworzeniu się biofilmu i ułatwia przyczepianie się innych bakterii wywołujących BV (BVAB),[29-31] co przyczynia się do powstawania objawów i następstw BV.[32] Złuszczanie komórek nabłonka pochwy powoduje powstawanie komórek wskazówkowych charakterystycznych dla BV,[33] a zwiększone obciążenie bakteriami beztlenowymi wiąże się z wytwarzaniem amin, co przyczynia się do powstawania nieprzyjemnie pachnącej wydzieliny obserwowanej w BV.[34-36]

Co istotne, nie jest do końca jasne, co wywołuje dysbiozę pochwy obserwowaną w przypadku BV. Nie wiadomo, czy BV wynika z zakażenia pojedynczym organizmem (np. konkretnym gatunkiem z rodzaju *Gardnerella*) czy też konsorcjum wielu mikroorganizmów, czy też jest konsekwencją nadmiernego namnażania się BVAB w odpowiedzi na określone czynniki związane z gospodarzem lub zachowaniem.[37] Co istotne, zarówno dane epidemiologiczne, jak i molekularne wskazują, że przenoszenie drogą płciową ma związek zarówno z zakażeniem, jak i nawrotami BV.[38-45] Profil epidemiologiczny BV jest podobny do profilu chorób przenoszonych drogą płciową; metaanaliza 43 badań wykazała, że BV wiązało się z nieregularnym stosowaniem prezerwatyw, a także z nowymi i zwiększoną liczbą partnerów seksualnych.[46] BV wiąże się z wczesnym rozpoczęciem aktywności seksualnej,[47,48] i rzadko występuje u kobiet bez historii kontaktów seksualnych, zarówno z penetracją, jak i bez.[48] Ponadto czynniki ryzyka zakażenia BV wśród kobiet mających partnerki obejmują posiadanie partnerki seksualnej z historią BV, objawami BV lub mikrobiologicznie potwierdzonym BV.[39, 45] BV wiąże się również z innymi praktykami behawioralnymi, w tym paleniem tytoniu [49–52] oraz płukaniem pochwy [53–56]

3.3
Częstość występowania i epidemiologia

Globalne i regionalne szacunki dotyczące częstości występowania bakteryjnego zapalenia pochwy

Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) znacznie się różni w poszczególnych krajach oraz w różnych grupach populacyjnych, a na jej poziom wpływają różnice w metodach diagnostycznych i pobierania próbek. W niedawnym przeglądzie systematycznym i metaanalizie (122 publikacje, do 2017 r.) wykazano, że globalna częstość występowania BV wśród kobiet w wieku rozrodczym w populacji ogólnej była wysoka i wynosiła od 23 do 29%, przy czym odnotowano znaczne różnice między grupami rasowymi.[57] Łączne szacunki według regionów geograficznych obejmowały: Europę i Azję Środkową – 23%; Azję Wschodnią i region Pacyfiku – 24%; Amerykę Łacińską i Karaiby – 24%; Bliski Wschód i Afrykę Północną – 25%; Afrykę Subsaharyjską – 25%; Amerykę Północną – 27%; Azję Południową – 29%).[57] W Afryce Subsaharyjskiej częstość występowania BV była niższa w Afryce Zachodniej i Środkowej (20,6%; 95% przedział ufności [CI], 6,1–40,6%) niż w Afryce Południowej i Wschodniej (33,3%; 95% CI 17,4–51,5%), chociaż różnica ta nie była statystycznie istotna. W przeglądzie stwierdzono, że częstość występowania BV różniła się w zależności od pochodzenia etnicznego w określonych regionach geograficznych. Na przykład w Ameryce Północnej ogólna częstość występowania BV wynosiła 27% (95% CI 24–31%), ale szacunki częstości występowania były wyższe wśród kobiet rasy czarnej i latynoskiej (odpowiednio 33% i 31%) w porównaniu z kobietami rasy białej i azjatyckiej (odpowiednio 23% i 11%).[57] Ogólnie rzecz biorąc, w niniejszej metaanalizie częstość występowania BV była około dwukrotnie wyższa wśród populacji z przewagą osób rasy czarnej w porównaniu z populacjami z przewagą osób innych ras (46,5%; 95% CI 37,5–55,6% *vs.* 21,3%;
95% CI 16,7–26,3%; $p < 0,001$).[57]

W metaanalizie obejmującej kobiety uczestniczące w badaniach dotyczących profilaktyki HIV (n = 18) w trzech głównych regionach i grupach populacyjnych w Afryce Subsaharyjskiej (społeczności lokalne w RPA, społeczności lokalne w Afryce Południowej i Wschodniej oraz populacje wysokiego ryzyka w Afryce Wschodniej) podano zbiorcze szacunki dotyczące częstości występowania BV przekraczające 30%.[58] Wśród osób w wieku od 15 do 24 lat w populacjach społecznościowych w RPA szacunkowa częstość występowania BV wyniosła 42,1% (95% CI 35,6–49,0%), w populacjach klinicznych i społecznościowych w Afryce Południowej i Wschodniej wyniosła 35,2% (95% CI 27,7–43,6%), a w populacjach wysokiego ryzyka w Afryce Wschodniej częstość występowania BV wynosiła 49,5% (95% CI 42,2–56,8%). Częstość występowania była podobna wśród kobiet w wieku od 25 do 49 lat, przy dużej heterogeniczności między badaniami.[58]

Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy wśród kobiet w ciąży

Przeprowadzono trzy szeroko zakrojone metaanalizy dotyczące częstości występowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) u kobiet w ciąży. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie częstości występowania malarii, chorób przenoszonych drogą płciową oraz BV wśród kobiet w ciąży korzystających z opieki przedporodowej w Afryce Subsaharyjskiej w latach 1990–2011 (340 904 kobiet) obciążenie związane z BV było wyższe niż w przypadku jakiejkolwiek choroby przenoszonej drogą płciową.[59] Łączny szacowany wskaźnik częstości występowania BV w Afryce Wschodniej i Południowej wyniósł 50,8% (43,3–58,4%; n = 4280), a w Afryce Zachodniej i Środkowej – 37,6% (18,0–57,2%; n = 1208).[59] Najnowsza metaanaliza częstości występowania BV w czasie ciąży w Afryce Subsaharyjskiej, obejmująca publikacje z lat 2015–2020 (48 badań, n = 5042 kobiety), dała zbiorcze oszacowanie częstości występowania BV na poziomie 36,6% (27,1–46,6%).[60] Łączne szacunki częstości występowania BV wahały się od 28,5% (24,5–32,8%, n=1030) w Afryce Wschodniej do 52,4% (33,5–70,9%, n=2305) w Afryce Południowej.[60] Analiza podgrup kobiet w ciąży w szeroko zakrojonej globalnej metaanalizie przeprowadzonej przez Peeblesa *i wsp.* przedstawiła również dane spoza Afryki, gdzie zbiorcze szacunki częstości występowania BV u kobiet w ciąży wahały się od 11,7% w Azji Południowej (95% CI 9,0–14,7%) do 33,2% w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (95% CI 14,8–54,7%). W Stanach Zjednoczonych potwierdzono dysproporcje rasowe i etniczne obserwowane u kobiet niebędących w ciąży. Częstość występowania BV była najwyższa wśród kobiet w ciąży rasy czarnej (49,0%; 95% CI 40,2–57,8%) i pochodzenia latynoskiego (42,7%; 95% CI 36,4–49,1%), a najniższa wśród
Kobiety w ciąży pochodzenia azjatyckiego (20,3%; 95% CI 5,4–41,2%) oraz kobiety w ciąży rasy białej (19,9%; 95% CI 8,0–35,5%).[61]
Ogólnie rzecz biorąc, dostępnych jest niewiele zbiorczych szacunków dotyczących częstości występowania BV u kobiet w ciąży na Bliskim Wschodzie, ale w przeglądzie systematycznym i metaanalizie częstości występowania BV w Iranie, obejmującej badania do 2017 r., częstość występowania BV u kobiet w ciąży oszacowano na 16,5% (95% CI 12,5–21,6%), w porównaniu z 28% (95% CI 15,1–45,9%) u kobiet niebędących w ciąży.[62]

Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy wśród innych populacji/podgrup kobiet

Szacunki dotyczące częstości występowania BV są ogólnie wysokie u kobiet mających partnerki. W przeglądzie systematycznym częstości występowania BV wśród lesbijek BV było najczęściej zgłaszaną infekcją narządów płciowych, a częstość występowania wahała się od 25,7 do 42,8%.[63]

Peebles *i wsp*. przeprowadzili analizę podgrup w ramach swojej globalnej metaanalizy i stwierdzili, że częstość występowania BV była o około 20% wyższa (33,5%; 95% CI 30,5–40,7%) u kobiet mających partnerki niż u kobiet z populacji ogólnej (p = 0,007).[61] Peebles *i wsp*. również un-

przeprowadzono analizę podgrupową dotyczącą częstości występowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) wśród kobiet żyjących z HIV (dwa badania z Azji Południowo-Wschodniej i cztery z Afryki Subsaharyjskiej). W porównaniu z kobietami z ogółu populacji częstość występowania BV była również wyższa wśród kobiet żyjących z HIV (35,6%; 95% CI 25,7–46,2% *vs.* 25,6; 95% CI 22,6–28,7%; p= 0,054).[61]

W niedawnym przeglądzie systematycznym i metaanalizie kobiet poddanych zapłodnieniu *in vitro* (IVF) stwierdzono, że ogólna częstość występowania dysbiozy pochwy (BV w badaniu mikroskopowym lub dysbioza w badaniach molekularnych, w tym qPCR, sekwencjonowanie genu 16S rRNA i profilowanie interspace) wynosiła 18% (95% CI 17–19%) (644/3543), przy znacznej heterogeniczności między badaniami (częstość występowania wahała się od 4 do 44%).[64]Co istotne, nie stwierdzono istotnej różnicy w współczynniku częstości występowania BV między metodą mikroskopową a metodami molekularnymi (0,87; 95% CI 0,74–1,02). W badaniach opartych na mikroskopii (n = 13) stwierdzono ogólną częstość występowania wynoszącą 17% (517/3091), a w badaniach wykorzystujących metody molekularne częstość ta wyniosła 19% (171/889).[64]

Chociaż na obecne metody diagnostyczne BV ma wpływ status menopauzalny, metaanaliza wszystkich opublikowanych badań dotyczących częstości występowania BV u kobiet po menopauzie do 2020 r. wykazała, że częstość występowania BV wahała się od 2,0 do 57,1%, przy szacunkowej wartości podsumowującej wynoszącej 16,93% (95% CI 8,5–27,4%). Występowała znaczna heterogeniczność między badaniami, a ich jakość była bardzo zróżnicowana.[65]

3.4
Czynniki ryzyka

W tabeli 3.1 wymieniono typowe czynniki ryzyka bakteryjnego zapalenia pochwy (BV). BV występuje częściej wśród kobiet pochodzenia afroamerykańskiego.[66] Choroba ta ma podłoże seksualne, w tym związana jest z aktywnością seksualną zarówno z partnerami płci męskiej, jak i żeńskiej. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Fethers *i in*. stwierdzili, że kontakty seksualne z nowymi oraz wieloma partnerami płci męskiej i żeńskiej wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia BV.[46] W dalszych badaniach odnotowano, że BV występuje bardzo często (25–50 procent) u kobiet uprawiających seks z kobietami i wiąże się z posiadaniem partnerki z objawowym BV, wspólnym używaniem zabawek erotycznych oraz rosnącą liczbą partnerek seksualnych.[39, 45, 67–70]

Wydaje się, że obecność chorób przenoszonych drogą płciową wiąże się ze zwiększoną częstością występowania BV, a obecność BV może być również czynnikiem ryzyka zakażenia wirusem HIV i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. [71–78]

Inne zidentyfikowane czynniki ryzyka to nieregularne stosowanie prezerwatyw, palenie papierosów, płukanie pochwy oraz otyłość.[50, 53, 55, 79–83] Doniesiono, że palenie tytoniu w przeszłości lub obecnie zmienia środowisko pochwy, zwiększając zjadliwość bakterii, a także sprzyja powstawaniu środowiska antyestrogenowego poprzez zwiększenie stężenia amin w pochwie.[84] Płukanie pochwy wiąże się ze zmianami środowiska pochwy i optymalnej mikroflory pochwy, sprzyjając w ten sposób zwiększonemu ryzyku BV.[85-87] Jednak zaprzestanie płukania pochwy nie wydaje się sprzyjać powrotowi do mikroflory pochwy zdominowanej przez pałeczki kwasu mlekowego.[88]

Stosowanie miedzianych wkładek domacicznych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem BV.[85]

TABELA 3.1 Czynniki ryzyka bakteryjnego zapalenia pochwy. **HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; BV – bakteryjne zapalenie pochwy; STI – infekcja przenoszona drogą płciową**
Rasa afroamerykańska
Aktywność seksualna z partnerami płci męskiej i żeńskiej
Wielu partnerów seksualnych
Nowy partner seksualny
Partnerka seksualna z objawami BV
Wspólne używanie zabawek erotycznych
Miedziane wkładki domaciczne
Płukanie pochwy
Palenie papierosów
Otyłość
Nieregularne stosowanie prezerwatyw
Przebyte lub współistniejące zakażenia przenoszone drogą płciową

3,5
Powikłania

Do głównych następstw BV należą: zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu, poporodowego zapalenia błony śluzowej macicy, zapalenia tkanki łącznej w okolicy szyjki macicy po histerektomii, infekcji poaborcyjnej, zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID) oraz chorób przenoszonych drogą płciową (w tym zwiększone ryzyko zakażenia i przeniesienia wirusa HIV).

Poród przedwczesny

Chociaż bakteryjne zapalenie pochwy (BV) wiąże się z przedwczesnym porodem (PTB) i zwiększonym ryzykiem wczesnej utraty ciąży, wczesne wykrywanie i leczenie kobiet bezobjawowych nie wpłynęło na te wskaźniki.

W metaanalizie z 2020 r. dotyczącej wyników ciąży w zależności od mikroflory pochwy w Afryce Subsaharyjskiej wykazano, że związek między BV a przedwczesnym porodem nie był systematycznie zgłaszany (wynik pozytywny w siedmiu z dziewięciu badań).[86] W innej niedawnej metaanalizie obejmującej 44 badania nie stwierdzono różnicy w częstości występowania przedwczesnego porodu i powiązanych wyników w związku z leczeniem kobiet z BV bez objawów w ogólnej populacji położniczej.[87] W związku z tym Amerykańska Grupa Robocza ds. Usług Prewencyjnych (United States Preventative Services Task Force) odradza badania przesiewowe w kierunku BV u kobiet w ciąży, które nie są narażone na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego, i stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów, aby ocenić korzyści i szkody wynikające z badań przesiewowych w kierunku BV u kobiet w ciąży narażonych na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego.[88]

Zapalenie błony śluzowej macicy/gorączka poporodowa

Podobnie jak w przypadku przedwczesnego porodu, bakteryjne zapalenie pochwy wiąże się z niekorzystnymi powikłaniami poporodowymi, w tym zapaleniem błony śluzowej macicy i gorączką poporodową. W przeglądzie systematycznym Cochrane stwierdzono, że profilaktyka antybiotykowa stosowana w drugim lub trzecim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko poporodowego zapalenia błony śluzowej macicy, gdy jest rutynowo podawana wszystkim kobietom w ciąży.[89] Jednak autorzy zauważyli

znaczne odchylenie wynikające z niewielkiej liczby badań dostępnych do analizy oraz wysokiego odsetka pacjentek, z którymi utracono kontakt w trakcie obserwacji, i stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów przemawiających za rutynowym stosowaniem antybiotyków w czasie ciąży w celu zapobiegania zakaźnym powikłaniom.

Zapalenie tkanki łącznej mankietu pochwowego po histerektomii

Zakażenie bakteryjne pochwy jest główną przyczyną zachorowalności z gorączką, w tym zapalenia tkanki łącznej mankietu pochwowego i ropnia miednicy po całkowitej histerektomii.[90] W związku z tym obecny standard terapii obejmuje oczyszczanie pochwy heksachlorofenem lub jodopovidonem, oprócz standardowego przygotowania chirurgicznego i profilaktycznego stosowania antybiotyków.[90] Pomimo tych środków infekcje związane z zakażeniem pochwy utrzymują się i nadal istnieje potrzeba poprawy antyseptyki pochwy przed histerektomią.

Zakażenie poaborcyjne

Czynniki ryzyka zakażenia poaborcyjnego obejmują historię PID, zakażenia dolnych dróg rodnych, BV oraz wiek poniżej 20 lat.[91] Podobnie jak w przypadku histerektomii, zakażenie bakteryjne pochwy jest główną przyczyną zachorowalności z gorączką w przypadku operacyjnych zabiegów pochwowych, pomimo obecnego standardu leczenia mającego na celu zmniejszenie obciążenia bakteryjnego (w tym profilaktycznych antybiotyków i standardowego przygotowania do zabiegu).

Zapalna choroba narządów miednicy

Zespół zapalenia narządów miednicy ma etiologię wielobakteryjną. Bakterioza pochwowa (według skali Nugenta) wiąże się zarówno z klinicznymi, jak i bezobjawowymi zakażeniami narządów miednicy.[92, 93]

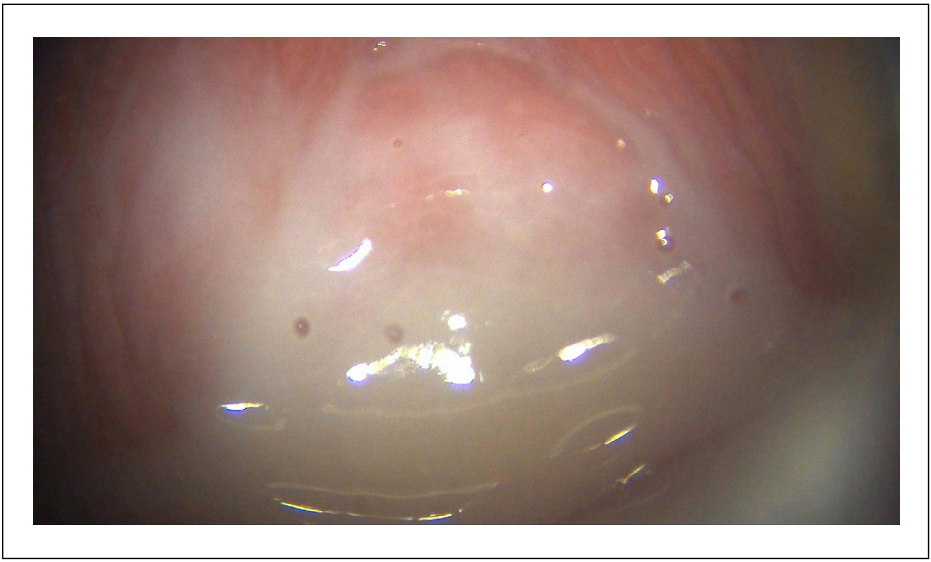
Inne zakażenia przenoszone drogą płciową

BV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem HIV i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.[76–7894] Uważa się, że zmiany w mikrośrodowisku pochwy, spowodowane brakiem pałeczek kwasu mlekowego wytwarzających nadtlenek wodoru u kobiet z BV, zwiększają ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi drogą płciową. BV często występuje jako współzakażenie z chorobami przenoszonymi drogą płciową szyjki macicy i pochwy.[95,96] Schwebke *i wsp*. przeprowadzili randomizowane badanie porównujące żel metronidazolowy *z* obserwacją u kobiet z bezobjawowym BV i stwierdzili znacznie mniej przypadków *chlamydiozy* w grupie leczonej (1,58 *vs.* 2,29 na osobę-rok).[95]

3.6
Objawy

W co najmniej połowie przypadków bakteryjne zapalenie pochwy (BV) przebiega bezobjawowo, choć nadal stanowi jedną z głównych przyczyn objawów ze strony sromu i pochwy na całym świecie.[97] W odróżnieniu od infekcji pochwy wywoływanych przez pojedyncze patogeny, BV uważa się w rzeczywistości za zbiór typowych objawów klinicznych, które mogą być wywoływane przez wiele różnych gatunków i społeczności bakterii, przy czym różne gatunki bakterii wykazują odmienne powiązania z występującymi objawami, co wyjaśnia znaczną zmienność obrazu klinicznego.[8,16] Kluczowe objawy BV, jeśli występują, nie wydają się wynikać przede wszystkim ze stanu zapalnego, ale raczej ze strategii bakteryjnych stosowanych przez mikrobiotę BV w celu kolonizacji niszy pochwowej. Rozpad szkieletu białkowego, a także powłoki cukrowej

Uważa się, że rozkład mucyn szyjki macicy pod wpływem działania bakteryjnych mukinaz stanowi przynajmniej częściową przyczynę upławów w tym schorzeniu.[98] Pacjentki z objawami bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) często skarżą się na obfite upławy, które są rzadkie, mają barwę od białawą do szarawą, a czasami są opisywane jako pieniste.[99] (Ryc. 3.1)



Ryc. 3.1 Typowa wydzielina związana z bakteryjnym zapaleniem pochwy

Wytwarzanie poliamin biogenicznych przez niektóre gatunki bakterii związane z bakteryjnym zapaleniem pochwy (BV) wiąże się z „rybim zapachem" lub „rybą pachnącą" wydzieliną z pochwy, co stanowi dość charakterystyczny objaw BV.[100,101] Pacjentki z objawami mogą opisywać jeszcze silniejszy zapach po stosunku płciowym, a niektóre z nich odczuwają, że zapach ten jest bardziej wyczuwalny również w trakcie miesiączki i po jej zakończeniu. Co istotne, brak odczuwalnego zapachu u pacjentek z objawami sromowo-pochwowymi sprawia, że rozpoznanie BV jest raczej mało prawdopodobne.[101] Z drugiej strony, objawy inne niż upławy o rybim zapachu, takie jak swędzenie, dyspareunia i bolesne oddawanie moczu, nie są typowe dla BV, choć takie dolegliwości mogą występować w przypadku mieszanego zapalenia pochwy, tj. połączenia BV i sromowo-pochwowej kandydozy.[102] Dla lekarza prowadzącego u pacjentek z BV zazwyczaj nie ma jawnych, a nawet dostrzegalnych objawów choroby, choć typowa „wydzielina" i „zapach" mogą być również widoczne jako objawy w badaniu klinicznym.

3,7
Diagnoza

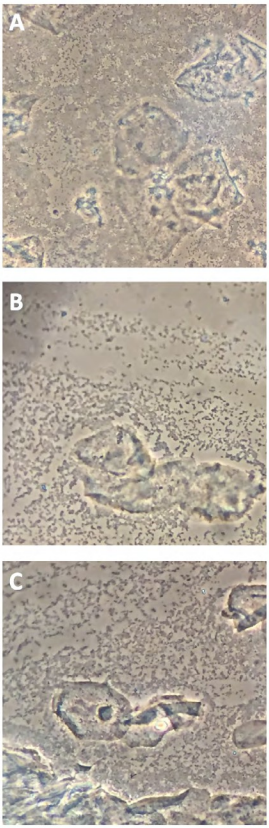
Chociaż wywiad z pacjentką i objawy, w szczególności „rybi zapach" lub „rybia wydzielina z pochwy", mogą w dużym stopniu sugerować BV, ostateczna diagnoza będzie opierać się na potwierdzeniu mikrobiologicznym, oprócz obrazu klinicznego. W tym celu dostępnych jest kilka testów punktowych (POCT) oraz testów laboratoryjnych do diagnozy BV.

Diagnoza kliniczna

W praktyce klinicznej kryteria diagnostyczne opisane pierwotnie przez Amsela *i wsp*. okazały się użytecznym narzędziem diagnostycznym.[33] Kliniczną diagnozę BV zgodnie z kryteriami Amsela stawia się zazwyczaj, jeśli występują trzy z czterech następujących objawów: (1) lepka i jednorodna szaro-biała wydzielina z pochwy; (2) pH pochwy przekraczające wartość 4,5; (3) obecność tzw. komórek wskazówkowych (komórek nabłonka pochwy z tak grubą warstwą BVAB, że ich obrzeża są niewyraźne) w preparacie na solance (ryc. 3.2); oraz (4) rybny lub aminowy zapach po dodaniu 10% roztworu wodorotlenku potasu (dodatni wynik testu wąchania).[33]

Pomimo powszechnego stosowania kryteria Amsela są krytykowane, zwłaszcza dlatego, że wygląd wydzieliny oraz, w pewnym stopniu, ocena zapachu są zazwyczaj subiektywne, trudne do ujednolicenia, a co za tym idzie podatne na błędy
diagnozy. Sugeruje się jednak, że podejście Amsela można uprościć do zmodyfikowanego połączenia zaledwie dwóch kryteriów, bez znaczącej utraty ogólnej czułości i swoistości.[103–105] W szczególności podwyższone pH pochwy (>4,5) jest konsekwentnie uznawane za najbardziej czułe spośród wszystkich kryteriów Amsela. Należy pamiętać, że wiele innych czynników może wpływać na pH pochwy i/lub zakłócać jego ocenę, w szczególności miesiączka/krew (nawet jeśli nie jest to widoczne w badaniu klinicznym), ale także nasienie, a także wszelkie wprowadzone produkty (lubrykanty, kremy, czopki itp.). Takie czynniki zakłócające zazwyczaj powodują wzrost pH, a tym samym zagrażają raczej swoistości, a nie czułości diagnostycznej. Umieszczenie paska pH blisko zewnętrznego *ujścia* szyjki macicy i blisko wypływu śluzu szyjkowego może również zafałszować obraz. Z kolei obecność komórek wskazówkowych jest uważana za najbardziej specyficzny czynnik prognostyczny BV.[97] Kryterium komórek wskazujących jest często definiowane jako obecność komórek wskazujących stanowiących ≥20% komórek nabłonkowych w badaniu mikroskopowym, chociaż próg 20% nie został pierwotnie wspomniany przez Amsela *i wsp*., ale dodany później w celu zwiększenia specyficzności i ogólnej dokładności.[33, 104, 106]

Podejście Amsela spotkało się również z krytyką ze względu na niską czułość w porównaniu z diagnostyką BV opartą na barwieniu metodą Grama lub diagnostyką molekularną. W różnych badaniach porównawczych odnotowano szeroki zakres czułości i swoistości, przy czym w jednym badaniu czułość wynosiła zaledwie 37%, a w innym aż
98,2% w przypadku obecności komórek wskazówkowych w badaniu preparatu mokrego.[103,107] Oczywiste jest, że skuteczność kryteriów Amsela, niezależnie od tego, czy zostały zmodyfikowane, czy nie, w dużym stopniu zależy od doświadczenia osoby oceniającej, czasu i sprzętu. Ponadto należy przyznać, że kryteria Amsela nie



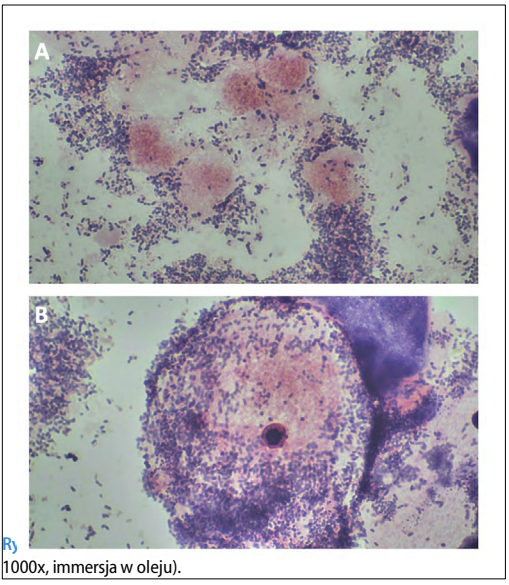
Ry
pre
kor
A–C bakteryjne zapalenie pochwy. Brak pałeczek kwasu mlekowego, ziarnista mikroflora oraz obecność komórek wskazujących (widocznych w A)

została opracowana jako narzędzie przesiewowe, ale raczej jako pomoc diagnostyczna w przypadku objawów sromowo-pochwowych sugerujących BV. Ogólnie rzecz biorąc, przy braku molekularnych lub biochemicznych testów POCT, kryteria kliniczne Amsela pozostają najlepszą opcją do badania BV w gabinecie. Diagnozę kliniczną BV można szybko uzyskać przy bardzo niskich kosztach, ale wymaga to dostępu do mikroskopu i umiejętności w zakresie mikroskopii. Jeśli te ostatnie są dostępne, diagnozę można ustalić za pomocą mikroskopii preparatów mokrych, przy czułości i swoistości wynoszącej odpowiednio 82–100% i 93–97%.[108]

Diagnoza na podstawie barwienia metodą Grama

Diagnoza oparta na barwieniu metodą Grama jest podstawą diagnostyki BV, zwłaszcza w warunkach badawczych, i jest powszechnie uznawana za złoty standard w tym zakresie. (Ryc. 3.3)

Podejście to ma kilka zalet, w tym wysoką częstotliwość wyników nadających się do interpretacji, trwałą dokumentację oraz niskie koszty. Rozmazy z pochwy barwione metodą Grama mogą być również wielokrotnie lub niezależnie oceniane przez więcej niż jednego eksperta, co zwiększa wiarygodność diagnostyczną.[97] Diagnoza BV metodą barwienia Grama wymaga jednak specjalistycznego wyposażenia laboratoryjnego oraz znacznych umiejętności, doświadczenia i czasu. Najczęściej stosowaną metodą opartą na barwieniu metodą Grama jest system punktacji opracowany przez Nugenta *i wsp*.[14] W skrócie, system punktacji Nugenta uwzględnia trzy morfotypy komórek bakteryjnych – to znaczy morfotypy *Lactobacillus* spp.



Ry
1000x, immersja w oleju).

A i B – Bakteryjne zapalenie pochwy (komórka wskazówkowa widoczna na zdjęciu B)

(duże pałeczki Gram-dodatnie), morfotypy z rodzajów *Gardnerella* i *Bacteroides* (małe pałeczki o zmiennej barwieniu Gram lub Gram-ujemne) oraz zakrzywione pałeczki o zmiennej barwieniu Gram (takie jak *Mobiluncus* spp.). Chociaż od tego czasu klasyfikacja taksonomiczna tych morfotypów została zrewidowana, ogólne podejście pozostaje aktualne.[109] W szczególności Srinivasan *i in*. stwierdzili, że „morfotyp Bacteroides" był reprezentowany głównie przez *Prevotella* spp. i *Porphyromonas* spp., podczas gdy morfotypy *Mobiluncus* spp. są bardziej prawdopodobne w przypadku BVAB1 (*Candidatus* Lachnocurva *vaginae*).[109110] Na podstawie liczebności każdego z wyżej wymienionych morfotypów w polu widzenia pod olejem, ocenianej w skali od 0 do 4+, uzyskuje się wynik podsumowujący, który odpowiada ogólnemu wynikowi Nugenta (Zob. sekcja 2.5 i tabela 2.2).

Diagnozę BV przyjmuje się, gdy uzyskany wynik wynosi 7 lub więcej. Wynik wynoszący 4–6 odpowiada pośredniej mikroflorze pochwy, a wynik 0–3 uznaje się za mikroflorę bez BV. Hay i Ison opracowali podobny, uproszczony system punktacji, znany jako kryteria Isona-Hay'a, w którym rozmazy ocenia się jakościowo jako prawidłowe (stopień

I), pośredni (stopień II) lub zgodny z BV (stopień III), uzupełniony dodatkowo o dwa kolejne stopnie, tj. stopień 0 dla komórek nabłonkowych bez obecności bakterii oraz stopień IV dla samych pałeczek Gram-dodatnich. Kryteria Isona-Hay'a wykazują podobną skuteczność, ale są stosowane rzadziej niż system Nugenta.[111]

Ogólnie rzecz biorąc, system punktacji Nugenta stosowany w przypadku rozmazów z pochwy barwionych metodą Grama charakteryzuje się wysokim stopniem dokładności i wiarygodności, a także wysoką powtarzalnością wyników zarówno w obrębie jednego obserwatora, jak i między różnymi obserwatorami. Nie oznacza to jednak, że system punktacji Nugenta jest pozbawiony wad. Po pierwsze, niepokój budzi wyraźny brak znormalizowanych warunków przedanalitycznych i analitycznych. Forsum *i in*. donoszą w tym kontekście o: różnych urządzeniach i procedurach pobierania próbek, różnych sposobach rozcierania próbki z pochwy na szkiełku mikroskopowym, a co za tym idzie o zmiennej jednorodności próbki i grubości rozmazy, różnych metodach i czasie utrwalania oraz różnicach w polu widzenia przy dużym powiększeniu i immersji olejowej przy powiększeniu ×1000, z których wszystkie mogą wpływać na interpretację barwienia metodą Grama.[112–114] Po drugie, nie zaproponowano żadnych jednoznacznych kryteriów pozwalających na rozróżnienie trzech podstawowych morfotypów uwzględnionych w systemie punktacji Nugenta.[114] Można tu dodać, że znaczenie pośredniej kategorii Nugenta (wyniki od 4 do 6) lub stopnia II w klasyfikacji Ison-Hay pozostaje nieokreślone, chociaż badania sugerują, że około jedna trzecia do połowy kobiet z tej kategorii faktycznie cierpi na BV.[21, 115]

Hodowle

Hodowla *Gardnerella* spp. nie odgrywa żadnej roli w diagnostyce BV. Większość laboratoriów przekazuje lekarzowi, który pobrał wymaz z pochwy, wyniki analizy barwienia metodą Grama, a także wyniki hodowli na podłożach ogólnych i bardziej specyficznych. Dodatni wynik hodowli *Gardnerella* spp. *sam w sobie* nie dostarcza żadnych informacji na temat stanu mikroflory pochwy, ponieważ *Gardnerella* spp. jest powszechnie częścią tej mikroflory, również u kobiet, które nie cierpią na BV lub mają mikroflorę pośrednią.

Testy wykonywane w miejscu opieki (nie molekularne)

Ponieważ najczęściej stosowane metody diagnostyczne, takie jak metoda Amsela i Nugenta, wymagają czasu, umiejętności, sprzętu i doświadczenia, wielu pracowników służby zdrowia dostrzega wyraźną potrzebę wprowadzenia szybkich testów POCT. Opracowano i wprowadzono na rynek kilka takich testów, głównie w Stanach Zjednoczonych, choć żaden z nich nie jest powszechnie stosowany. W idealnym przypadku testy POCT umożliwiałyby również diagnozowanie na podstawie wymazów z pochwy pobranych samodzielnie, a nawet samodzielną diagnozę. Komercjalne testy POCT zazwyczaj opierają się na wykrywaniu metabolitów, a konkretnie biogenicznych poliamin, takich jak trimetyloamina, lub krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), albo na wykrywaniu enzymów: aminopeptydazy prolinowej i sialidazy, wytwarzanych przez niektóre bakterie u kobiet z BV.[21, 97] Do lepiej udokumentowanych testów POCT w tym zakresie należą test OSOM BV Blue (Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA, USA) oraz karta FemExam (Cooper Surgical, Shelton, CT, USA).

Test OSOM BV Blue to chromogeniczny test paskowy oparty na pomiarze stężenia sialidazy w wydzielinie pochwowej. Test jest wyjątkowo szybki – wyniki są dostępne w ciągu 10 minut – i dość dokładny, z czułością wynoszącą od 88 do 94% oraz swoistością od 91 do 98% w porównaniu z kryteriami Nugenta i Amsela.[21, 97]

Z kolei karta FemExam to test POCT składający się z dwóch plastikowych kart, jednej do oceny pH i wykrywania trimetyloaminy, a drugiej do pomiaru aminopeptydazy prolinowej.

Karta FemExam działa jeszcze szybciej niż test OSOM BV Blue – wyniki są dostępne w ciągu dwóch minut – i charakteryzuje się porównywalną czułością (91%), jednak znacznie niższą swoistością (szacowaną na 61%).[21,97]

Diagnostyka molekularna

W ciągu ostatnich dwóch dekad badania nad mikrobiomem pochwy i BV uległy znaczącej zmianie w kierunku technik charakterystyki molekularnej, głównie opartych na genie 16S rRNA, a w mniejszym stopniu na metodach opartych na amplifikacji genu cpn60, takich jak sekwencjonowanie nowej generacji. Techniki molekularne prawdopodobnie zastąpią w przyszłości istniejące gabinetowe i laboratoryjne metody diagnostyki BV. Obecne testy diagnostyki molekularnej można ogólnie podzielić na testy z bezpośrednią sondą oraz techniki amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT).[21] Ich stosowanie zaleca się wyłącznie u kobiet z objawami.[116]

W testach z bezpośrednią sondą wykorzystuje się sondy DNA, które wiążą się bezpośrednio z sekwencjami bakteryjnymi, tj. bez pośredniego etapu amplifikacji. Najbardziej znanym przykładem testu z bezpośrednią sondą stosowanego w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) jest tzw. test Affirm VPIII (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA), który pozwala uzyskać wyniki w czasie krótszym niż jedna godzina. Test ten jest skierowany konkretnie *przeciwko Gardnerella* spp. i ma granicę wykrywalności wynoszącą $5x10^5$ jednostek tworzących kolonie/ml płynu pochwowego. Test Affirm VPIII wypada dobrze w porównaniu z wykrywaniem komórek wskazówkowych, wykazując czułość 90% i swoistość 97%, a także w porównaniu z diagnozą BV opartą na skali Nugenta, gdzie czułość wynosi 94%, a swoistość 81%. Powiązany test tej samej firmy, test identyfikacji drobnoustrojów Affirm VPIII (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA), pozwala na jednoczesną diagnozę innych częstych przyczyn zapalenia pochwy, takich jak *Candida* spp. i *Trichomonas vaginalis*.[21]

Testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) obejmują natomiast etap amplifikacji, w którym określona sekwencja kwasu nukleinowego jest wykładniczo powielana za pomocą enzymów, a następnie wykrywana za pomocą sond DNA. Dzięki temu testy NAAT charakteryzują się bardzo niskimi granicami wykrywalności i teoretycznie są w stanie wykryć nawet pojedynczy organizm w próbce.[21] Na rynku dostępnych jest kilka takich testów. Te testy NAAT do diagnostyki BV zazwyczaj są ukierunkowane na wiele gatunków związanych z BV (czynniki predykcyjne dodatnie), a większość z nich na co najmniej jeden gatunek *Lactobacillus* spp. z pochwy jako czynniki predykcyjne ujemne. Niektóre z tych testów posiadają dane potwierdzające zasadność stosowania samodzielnego pobierania próbek. (Tabela 3.2)

Diagnoza różnicowa

Podwyższone pH nie jest specyficzne dla BV; można je również stwierdzić w przypadkach rzęsistkowicy, atrofii pochwy oraz tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy (AV/DIV).

Ponadto u pacjentek z rzęsistkowicą, zanikiem pochwy oraz atrofią pochwy i pochwowym zapaleniem błony śluzowej (AV/DIV) często występują objawy i zmiany wskazujące na stan zapalny pochwy oraz bolesny stosunek płciowy. U kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy (BV) zazwyczaj brakuje tych objawów i oznak zapalenia. Co więcej, w przypadku zaniku pochwy lub AV/DIV często obserwuje się zwiększoną liczbę komórek parabasowych, co można łatwo wykryć w preparacie z mokrego rozmaz

Czasami u pacjentek mogą występować „zakażenia" mieszane, takie jak na przykład BV i *Trichomonas vaginalis* lub *Candida* spp.

TABELA 3.2 Dostępne na rynku testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) w kierunku BV (na podstawie Coleman *i in.* oraz Muzny C *i in.*[21, 117]). Nie wymieniono wszystkich dostępnych testów, a nie wszystkie wymienione testy są powszechnie dostępne.

BVAB – bakterie związane z bakteryjnym zapaleniem pochwy. [a] W porównaniu z połączeniem skali Nugenta i kryteriów Amsela; [b] W porównaniu ze skalą Nugenta; [c] Próbka pobrana przez lekarza (podobne dane dla próbek pobranych samodzielnie); [d] W porównaniu z testem BD Max™ Vaginal Panel; [e] informacja przekazana osobiście przez Barbarę Van Der Pol

	Gardnerella spp.	*F.vaginae*	*Mobilluncus* spp.	*Megasphaera*	BVAB	*Lactobacillus*	Czułość (%) (95% CI)	Czułość (%) (95% CI)
NuSwab® (Laboratory Corporation of America Holdings, NC, USA)		x		x	x	x	96.7[a]	92,2[a]
Zestaw do badań pochwy BD Max™ (Becton Dickinson, MD, USA)	x	x		x	x	x	90,5[a] (88,3–92,2)	85,8 [a] (83–88,3)
MDL BV Panel (Laboratorium Diagnostyki Medycznej, NJ, USA)	x	x		x	x	x	99[a]	94[a]
Allplex™ Vaginitis (Seegene, Seul, Korea)	x	x	x			x	91,7[b] (86,49–95,40)	86,6[b] (83,57–89,24)
Aptima® BV (Hologic, MA, USA)	x	x				x	95,0a[c] (93,1–96,4)	89,6[a,c] (87,1–91,6)
Xpert® Xpress MVP (Cepheid, Kalifornia, USA)[e]		x		x	x		93,8[c,d] (91,5–95,5%)	93,8% [c,d] (92,0–95,3)

3,8
Leczenie

Cele leczenia obejmują złagodzenie objawów, zapobieganie i kontrolę zakażeń po zabiegach chirurgicznych oraz ograniczenie chorób przenoszonych drogą płciową. W przypadku kobiet niebędących w ciąży do potwierdzonych korzyści leczenia należy złagodzenie objawów ze strony sromu i pochwy. Obecnie nie ma dowodów pozwalających zalecić leczenie bezobjawowym kobietom niebędącym w ciąży.[81] Bakterioza pochwowa (BV) może ustąpić samoistnie bez leczenia zarówno u kobiet w ciąży, jak i niebędących w ciąży.[118, 119] Badania przesiewowe i leczenie można jednak rozważyć w grupach wysokiego ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową, ponieważ

wykazano, że zwiększa ryzyko zakażenia wirusem HIV, HPV, wirusem opryszczki pospolitej (HSV) typu 2, T. *vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhea* i *Mycoplasma genitalium*.

Zasady leczenia kobiet niebędących w ciąży; dobór leków, dawkowanie, działania niepożądane i skuteczność

Uzasadnienie wyboru leku powinno opierać się na opłacalności, dostępności alternatywnych środków, działaniach niepożądanych oraz czynnikach związanych z pacjentem (prośba pacjenta, historia wcześniejszych reakcji na leczenie). W leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy dostępne są doustne i miejscowe antybiotyki (metronidazol, klindamycyna, tinidazol i seknidazol) oraz środki antyseptyczne (chlorek dequalinium). (Tabela 3.3) Chociaż wskaźniki wyleczenia wynoszą około 80% dla wszystkich leków i metod, nawroty są częste.[120] Gdy metronidazol lub klindamycyna nie są dostępne, dopuszczalnymi alternatywami są chlorek dequalinium, tinidazol lub seknidazol.

Leczenie doustne a leczenie dopochwowe

Zarówno metronidazol, jak i klindamycyna są dostępne w postaci doustnej i dopochwowej. Leczenie doustne powoduje większe ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle głowy, nudności, bóle brzucha i biegunkę. Stężenie leku w pochwie osiągnięte dzięki stosowaniu miejscowemu może być nawet 30-krotnie wyższe niż w przypadku leków doustnych. Skutkuje to wskaźnikami wyleczenia porównywalnymi lub nieco wyższymi od tych uzyskiwanych przy stosowaniu doustnym, przy dodatkowej korzyści w postaci mniejszej liczby działań niepożądanych. [120]

Metronidazol

Dawkowanie: 500 mg metronidazolu doustnie dwa razy dziennie przez siedem dni lub 0,75% żel metronidazolu dopochwowo raz dziennie przez pięć dni. [116,121] Dostępny jest nowy żel metronidazolu o stężeniu 1,3% w dawce jednorazowej.[122] Sugerujemy jednak kuracje wielodniowe, ponieważ nie wiadomo, czy jednodniowa dawka 1,3% jest tak samo skuteczna jak wielodniowe schematy doustne lub dopochwowe.

Działania niepożądane: Metaliczny posmak, nudności, neutropenia, podwyższony współczynnik INR u pacjentów przyjmujących antagonistów witaminy K (np. warfarynę), neuropatia obwodowa oraz kandydoza to potencjalne działania niepożądane związane ze stosowaniem metronidazolu doustnego i dopochwowego.[123] Alergia na metronidazol występuje rzadko i objawia się wysypką, pokrzywką oraz świądem. W porównaniu z klindamycyną metronidazol rzadziej wiąże się z zakażeniem *Clostridioides difficile*.[124]

Skuteczność: W większości badań porównawczych, w których stosowano schematy dawkowania doustnego w podzielonych dawkach przez tydzień, uzyskano wskaźniki wyleczenia powyżej 90% w pierwszym tygodniu i do 80% w czwartym tygodniu (według kryteriów Amsela).[120, 125-127]

Uwagi szczególne:

- Istnieje mniej dowodów na to, że kontynuowanie leczenia po upływie siedmiu dni jest korzystne.[81]
- W randomizowanym badaniu kontrolowanym wykazano znaczną korzyść terapeutyczną stosowania nowego emulgelu dopochwowego zawierającego nanocząsteczki lipidowe z metronidazolem w leczeniu BV.[128]

Klindamycyna

Lekarze powinni być świadomi potencjalnych interakcji lekowych i upewnić się, że antybiotyk jest skuteczny; interakcje lekowe mogą wystąpić, gdy jakakolwiek forma klindamycyny jest stosowana z lekami

leki wpływające na funkcjonowanie CYP3A4 (klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna, tamoksyfen, glikokortykoidy itp.).

Dawkowanie: Zalecany schemat leczenia to 5 g 2% kremu z klindamycyną podawanego dopochwowo przez siedem dni. Alternatywami są klindamycyna w dawce 300 mg dwa razy dziennie doustnie przez siedem dni lub czopki dopochwowe z klindamycyną w dawce 100 mg przez trzy dni.[116,129] W niektórych krajach dostępny jest preparat w postaci 2% kremu dopochwowego z fosforanem klindamycyny; jest to preparat o przedłużonym uwalnianiu, stosowany w pojedynczej dawce.[130]

Działania niepożądane: Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nadmierny rozrost drożdżaków z rodzaju *Candida* oraz działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego; rzadko zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Skuteczność: Metaanaliza badań randomizowanych, zarówno porównawczych, jak i kontrolowanych placebo, wykazała skuteczność schematów leczenia klindamycyną podawaną doustnie i dopochwowo.[120]

Uwagi szczególne:

- Krem z klindamycyną ma bazę olejową i może osłabiać prezerwatywy lateksowe oraz diafragmy przez pięć dni po zastosowaniu.

Przegląd terapii drugiego rzutu i alternatywnych

Chlorek dequalinium

Dawkowanie: Zalecany schemat to jedna tabletka dopochwowa 10 mg dziennie przez sześć dni.

Działania niepożądane: Większość działań niepożądanych stanowiły reakcje miejscowe, w tym świąd sromu i pochwy, upławy oraz uczucie pieczenia. Chlorek dequalinium, w przeciwieństwie do antybiotyków, jest mniej toksyczny dla pałeczek kwasu mlekowego i nie zwiększa ryzyka wystąpienia kandydozy.[131]

Skuteczność: W jednym z raportów wskaźnik wyleczeń był nie gorszy od tych osiągniętych przy stosowaniu klindamycyny.[132] Nie przewiduje się, aby bakterie mogły nabyć oporność na ten lek, a ponadto jest on skuteczny przeciwko przyczynom zapalenia pochwy innym niż BV, co sprawia, że jest przynajmniej częściowo korzystny w przypadku zakażeń „mieszanych". Niemniej jednak długoterminowe badania dotyczące nawrotów są obecnie ograniczone. Dekwalinium nie jest dostępne na całym świecie, w tym w Stanach Zjednoczonych.

Tinidazol

Tinidazol jest nitroimidazolem drugiej generacji, który można stosować zamiast metronidazolu lub klindamycyny, jeśli leki te są niedostępne lub nie są tolerowane.[133] Charakteryzuje się wydłużonym okresem półtrwania (12–14 godzin).

Dawkowanie: Zalecamy przyjmowanie 1 g doustnie raz dziennie przez pięć dni. Skuteczność jest nieco wyższa, a działania niepożądane nieco mniejsze niż w przypadku tinidazolu w dawce 2 g doustnie dziennie przez dwa dni.[134]

Działania niepożądane: Najczęściej zgłaszane objawy to metaliczny posmak, nudności i zmęczenie; są one porównywalne z działaniem metronidazolu podawanego doustnie.[135]

Skuteczność: Podobna do metronidazolu.

Seknidazol

Seknidazol jest antybiotykiem z grupy nitroimidazoli, charakteryzującym się dłuższym okresem półtrwania (17–19 godzin) niż metronidazol; stosuje się go jako zamiennik metronidazolu w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy.

Dawkowanie: Seknidazol podaje się doustnie w postaci pojedynczej saszetki zawierającej 2 g granulatu, który można rozpuścić w porcji budyniu, musie jabłkowym lub jogurcie.[136, 137]

Działania niepożądane: Leczenie seknidazolem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kandydozy, nudności, biegunki i bólu brzucha.[138]

Skuteczność: Chociaż pojedyncza dawka seknidazolu była lepsza od placebo i podobna do metronidazolu, nie ma dowodów na to, że jest lepsza od leczenia wielokrotnymi dawkami metronidazolu.[138,139]

Skoncentrowane oceny terapii eksperymentalnych/badawczych

Nie zaleca się stosowania kremów zawierających potrójną sulfonamidę, tetracykliny, erytromycyny, azytromycyny, ampicyliny, amoksycyliny, 5% żelu dopochwowego z monolauryną, kwasu borowego dopochwowego, kwasu mlekowego lub żelu z kwasem octowym. Są one znacznie mniej skuteczne niż metronidazol lub klindamycyna. [81, 140-148]

Chociaż badania dotyczące stosowania bakterii z rodzaju Lactobacillus, estriolu i żelu sacharozowego jako uzupełnienia antybiotyków są ograniczone, nie ma wystarczających dowodów, aby uwzględnić te metody w wytycznych dotyczących leczenia.[149]

Niedawna metaanaliza trzech randomizowanych badań kontrolowanych wykazała, że nowy lek, żel Astodrimer 1%, jest skuteczniejszy od placebo i bezpieczny w leczeniu BV.[150] Przyszłe badania powinny porównać go z leczeniem antybiotykami.

Skuteczność probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy

Probiotyki stosowane jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego mogą przynosić krótkoterminowe korzyści w leczeniu nawracających infekcji pochwy u kobiet. W niektórych badaniach probiotyki zmniejszały odsetek nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) oraz częstotliwość występowania działań niepożądanych, a także zwiększały odsetek wyleczeń z BV w porównaniu z antybiotykami.[151] Nie ma jednak wystarczających dowodów na to, że same probiotyki skutecznie leczą ostry, objawowy przebieg BV.[152, 153]

U kobiet w ciąży doustne preparaty probiotyczne nie zapobiegają BV.[154] Probiotyki dopochwowe, w tym pałeczki kwasu mlekowego, mogą potencjalnie leczyć i zapobiegać BV.[155] Jednak kapsułki z probiotykami dopochwowymi nie zwiększają wskaźników wyleczenia BV ani nie zmniejszają nawrotów.[156]

Obserwacja

Jeśli objawy ustąpią, po sporadycznych zakażeniach nie ma potrzeby dalszej obserwacji.

Schematy leczenia w okresie ciąży i karmienia piersią

Metronidazol w dawce 500 mg doustnie dwa razy dziennie przez siedem dni, metronidazol w dawce 250 mg doustnie trzy razy dziennie przez siedem dni lub klindamycyna w dawce 300 mg doustnie dwa razy dziennie przez siedem dni są skuteczne i nie wiążą się z żadnymi istotnymi powikłaniami płodowymi ani położniczymi. [157-159]

Leczenie miejscowe nie ustępuje skutecznością leczeniu doustnemu w zakresie leczenia lub zapobiegania niekorzystnym skutkom BV. Terapia miejscowa obejmuje stosowanie żelu metronidazolu 0,75% dopochwowo raz dziennie przez pięć dni lub kremu klindamycyny 2% dopochwowo przez siedem nocy.

Kobietom karmiącym piersią zalecamy przede wszystkim metronidazol w dawce 500 mg doustnie dwa razy dziennie przez siedem dni lub żel metronidazolowy 0,75% w dawce 5 g dopochwowo raz dziennie przez pięć dni. Klindamycyna może mieć niekorzystny wpływ na mikroflorę przewodu pokarmowego niemowląt karmionych piersią.

W badaniach na modelach zwierzęcych nie wykryto obecności wysokich dawek chlorku dequalinium w krwiobiegu. Badania z wykorzystaniem innych czwartorzędowych związków amoniowych nie wykazały toksyczności dla zarodka i płodu. W związku z tym uważa się, że lek jest bezpieczny zarówno w okresie ciąży, jak i karmienia piersią, jednak dane na ten temat są ograniczone.[132]

Uwagi szczególne:

- Chociaż niektórzy autorzy zgłaszali w przeszłości obawy dotyczące teratogenności związane ze stosowaniem metronidazolu w pierwszym trymestrze ciąży, metaanaliza wykazała, że nie ma związku między ekspozycją na metronidazol w pierwszym trymestrze a wadami wrodzonymi.[160]
- Wskaźnik kolonizacji pochwy przez pałeczki kwasu mlekowego był niski u kobiet w ciąży z prawidłową mikroflorą pochwy, u których występowało ryzyko przedwczesnego porodu, po dwóch miesiącach doustnej suplementacji *L. reuteri* RC-14 i *L. rhamnosus* GR-1.[161]

Poradnictwo i wsparcie w leczeniu kobiet z niepłodnością

U osób z niepłodnością jajowodową częstość występowania BV jest znacznie zwiększona, a BV wiąże się z wczesnymi poronieniami samoistnymi. Niemniej jednak dane były bardzo niskiej jakości, a niejednoznaczne wyniki sugerują potrzebę przeprowadzenia dalszych badań.[162]
Obecnie nie można sformułować zalecenia dotyczącego badań przesiewowych w kierunku BV przed rozpoczęciem leczenia niepłodności.[163,164]

Badania przesiewowe i leczenie bezobjawowego bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży

Aby uniknąć przedwczesnego porodu i związanych z nim powikłań, nie zalecamy rutynowych badań przesiewowych ani leczenia kobiet w ciąży z bezobjawowym BV. Chociaż wczesna diagnoza i leczenie bezobjawowych kobiet w ciąży z historią przedwczesnego porodu może mieć zalety, nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać to jako standard. [88, 89, 157, 165-168]

Podejście do strategii badań przesiewowych przedoperacyjnych w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy

Zalecamy antybiotykoterapię przed zabiegiem przezpochwowym u kobiet z potwierdzonym BV. Alternatywne metody leczenia są identyczne jak te dostępne dla kobiet z objawami, które nie są w ciąży.[169-174]

Postępowanie z partnerami seksualnymi

Metaanaliza wykazała, że leczenie antybiotykami męskich partnerów seksualnych nie zwiększało odsetka klinowego lub objawowego wyleczenia, ani nie zmniejszało odsetka nawrotów

w trakcie czterotygodniowego okresu badania.[175] Jednak aktywność seksualna z nieleczonym stałym partnerem seksualnym po zakończeniu leczenia BV wiązała się z rozwojem nieoptymalnego mikrobiomu pochwy.[176] W niedawnym, szeroko zakrojonym, randomizowanym badaniu kontrolowanym dotyczącym leczenia męskich partnerów seksualnych kobiet z nawracającą BV stosowanie doustnego metronidazolu nie zmniejszyło częstości nawrotów.[177] Niedawno Plummer *i wsp*. wykazali, że równoczesne leczenie partnerów płci męskiej kobiet z nawracającym BV, przy użyciu doustnego metronidazolu i 2% kremu z klindamycyną stosowanego miejscowo na skórę prącia, w obu przypadkach dwa razy dziennie przez siedem dni, było nie tylko dobrze tolerowane, ale także prowadziło do wyższych niż oczekiwano wskaźników wyleczenia.[178]

Pomimo braku danych można rozważyć leczenie partnerek kobiet z BV, ponieważ istnieje wysoki stopień zgodności co do statusu BV, nawet jeśli przebiega on bezobjawowo.[179]

Postępowanie w przypadku nawracającego i opornego na leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy

Nawracające zapalenie pochwy bakteryjne definiuje się jako potwierdzoną diagnozę tej choroby występującą co najmniej trzy razy w ciągu jednego roku.[180]

W ciągu 12 miesięcy po skutecznym leczeniu BV u ponad połowy kobiet dochodzi do nawrotu.[181] Brakuje wytycznych dotyczących optymalnego leczenia kobiet z nawracającym BV.[182] Zalecamy zapobieganie nawrotom objawów za pomocą żelu metronidazolu 0,75% stosowanego dwa razy w tygodniu przez 4–6 miesięcy, bezpośrednio po skutecznej terapii indukcyjnej. Jest to jeden z najczęściej stosowanych schematów leczenia; w jednym z badań wykazano 70-procentowy wskaźnik skuteczności podczas stosowania tego profilaktycznego schematu podtrzymującego. Jednak nawrót może nadal wystąpić po odstawieniu leku, a kandydoza jest powszechna podczas stosowania tego schematu leczenia.[183]

U kobiet zakażonych wirusem HIV-1 comiesięczna kuracja obejmująca 2 g metronidazolu podawanego doustnie oraz 150 mg flukonazolu podawanego doustnie okazała się skuteczna w ograniczaniu nawrotów, a ryzyko wystąpienia kandydozy było również niższe niż w grupie otrzymującej placebo.[184] W innym badaniu, przeprowadzonym wśród kobiet bez zakażenia wirusem HIV, z nawracającym BV, wykazano, że schemat potrójnej fazy, składający się z doustnej indukcji metronidazolem lub tinidazolem, a następnie 30 kolejnych dni stosowania dopochwowego kwasu borowego, a następnie stosowania dopochwowego metronidazolu dwa razy w tygodniu, wykazuje skuteczność terapeutyczną wynoszącą 65% po 28 tygodniach, ale 50% wskaźnik niepowodzeń po zaprzestaniu stosowania leków podczas obserwacji po 36 tygodniach.[185] Terapię trójfazową udoskonalono poprzez jednoczesne stosowanie dopochwowego kwasu borowego z doustnym nitroimidazolem, a następnie dwa razy w tygodniu dopochwowego żelu metronidazolowego.[186]

Nawroty BV i niepowodzenia terapeutyczne mogą być związane z niezdolnością do wyeliminowania biofilmu. Kwas borowy do stosowania dopochwowego jest jednym z leków zdolnych do wyeliminowania biofilmu; inne to tobramycyna, oktenidyna i retrocyklina.[187] Przy przepisywaniu kwasu borowego należy ostrzec kobiety przed toksycznością w przypadku połknięcia; najlepiej podawać kwas borowy w postaci preparatu sporządzonego na zamówienie, a nie kupionego bez recepty. W jednym z badań, po skutecznym leczeniu BV, stosowanie tabletek dopochwowych z kwasem askorbinowym w dawce 250 mg sześć razy w miesiącu przez sześć miesięcy zmniejszyło prawdopodobieństwo nawrotu z 32,4% do 16,2% (p=0,024).[188] Potrzebne są jednak dalsze dane. Zaproponowano mechaniczne usuwanie biofilmu za pomocą kwaśnych, antyseptycznych lub dezynfekujących płynów do płukania pochwy, ale nie zostało to odpowiednio zbadane.[186, 189]

Zastosowanie preparatu *L. crispatus* CTV-05 (Lactin-V) po miejscowym leczeniu metronidazolem doprowadziło do znacznego zmniejszenia częstości nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy w porównaniu z placebo po 12 tygodniach, jednak mimo tych obiecujących wyników preparat ten nie jest dostępny w sprzedaży.[190]

Pomysł wykorzystania probiotyków do przywrócenia zdrowia pochwy jest intuicyjny i kuszący, ale nie został potwierdzony odpowiednimi dowodami. Nie wpływa on na wskaźnik wyleczeń, chociaż może wydłużyć okres między nawrotami nawet o 50%. [191][192] Brak przywrócenia mikroflory pochwy za pomocą probiotyków może być związany ze stosowaniem niewystarczającej liczby gatunków oraz niepowodzeniem w kolonizacji pochwy przez egzogenne bakterie z rodzaju Lactobacillus. Sugerowano również doustne spożywanie preparatów jogurtowych, ale nie zostało to odpowiednio zbadane.[193] Sama złożona pigułka antykoncepcyjna nie zmniejsza prawdopodobieństwa nawrotu BV; stosowanie dopochwowego pierścienia antykoncepcyjnego może sprzyjać korzystnemu mikrobiomowi po skutecznym leczeniu.[194] Inne czynniki ryzyka, które warto uwzględnić, to rzucenie palenia, stosowanie prezerwatyw oraz usunięcie wkładek domacicznych.

Oporna bakteryjna kolpitis (BV) jest rzadziej występującym problemem i wynika najczęściej z oporności drobnoustrojów na antybiotyki. Częściej występuje u kobiet nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych oraz w przypadku stosowania terapii jednodawkowej. Obecnie brakuje wytycznych dotyczących postępowania w przypadku opornej bakteryjnej kolpitis. Możliwe strategie mogą obejmować zapewnienie przestrzegania zaleceń, zmianę pierwotnej drogi podania leku oraz stosowanie wyłącznie schematów wielodawkowych. W przypadku niepowodzenia należy spróbować zmienić klasę leków. Jeśli odpowiedź nadal jest niewystarczająca, można spróbować zwiększyć dawkę (zwykle preparatów dopochwowych, ponieważ w przypadku podania doustnego mogą wystąpić problemy związane z tolerancją i bezpieczeństwem) lub zastosować terapię skojarzoną, w tym dopochwowy kwas borowy.[182]

TABELA 3.3 Algorytm leczenia BV z uwzględnieniem leków pierwszego rzutu, drugiego rzutu oraz alternatywnych w obecnej praktyce klinicznej

Leki pierwszego rzutu	Tabletki metronidazolu	500 mg doustnie dwa razy dziennie przez 7 dni
	Żel metronidazolowy 0,75%	5 g dopochwowo raz dziennie przez 5 dni
	Krem z klindamycyną 2%	5 g dopochwowo raz dziennie przez 7 dni
Leki drugiej linii	Tinidazol	1 g doustnie raz dziennie przez 5 dni
	Tinidazol	2 g doustnie raz dziennie przez 2 dni
	Klindamycyna	300 mg doustnie 2 razy dziennie przez 7 dni
	Klindamycyna	100 mg czopki dopochwowe raz dziennie przez 3 dni
	Seknidazol	2 g doustnie, dawka jednorazowa (rozpuszczona w porcji budyniu, musu jabłkowego lub jogurtu)
Alternatywy	Chlorek dequalinium	Tabletki 10 mg dopochwowo raz dziennie przez 6 dni
	Krem z 2% fosforanem klindamycyny	Pojedyncza dawka dopochwowa
	Żel metronidazolowy 1,3%	Pojedyncza dawka dopochwowa
Nawracające BV	Żel metronidazolowy 0,75%	2 razy w tygodniu przez 4–6 miesięcy
	Schemat potrójnej fazy: nitroimidazol doustny, kwas borowy dopochwowy i metronidazol dopochwowy	Nitroimidazol doustny raz dziennie przez 7 dni Kwas borowy dopochwowy raz dziennie przez 3 tygodnie Żel dopochwowy z metronidazolem dwa razy w tygodniu przez 16 tygodni
	2 g metronidazolu + 150 mg flukonazolu	Raz w miesiącu
BV w okresie ciąży i laktacji	Tabletki metronidazolu	500 mg doustnie dwa razy dziennie przez 7 dni 250 mg doustnie 3 razy dziennie przez 7 dni
	Kapsułki klindamycyny	300 mg doustnie dwa razy dziennie przez 7 dni
	Żel metronidazolowy 0,75%	5 g dopochwowo raz dziennie przez 5 dni
	Krem z klindamycyną 2%	5 g dopochwowo raz dziennie przez 7 dni

3.9
Sytuacje szczególne

Okres niemowlęcy

W wyniku obszernego przeglądu literatury nie znaleziono żadnych konkretnych informacji dotyczących BV u niemowląt na stronie . Nie jest to zaskakujące, ponieważ BV stanowi zaburzenie prawidłowej mikroflory pochwy (VMB) po pierwszej miesiączce, która u niemowląt nie jest jeszcze ukształtowana. W związku z tym BV nie jest schorzeniem zwykle kojarzonym z okresem niemowlęcym.

Kobiety po menopauzie

W wyniku obszernego przeglądu literatury stwierdzono brak wiarygodnych danych dotyczących częstości występowania BV u kobiet po menopauzie. Nie jest to zaskakujące, ponieważ BV stanowi zaburzenie prawidłowej mikroflory pochwy, która często nie występuje u kobiet po menopauzie, zwłaszcza u tych, które nie są poddawane terapii estrogenowej. Brak miejscowego estrogenu w pochwie, zwłaszcza u kobiet, które nie są świeżo po menopauzie, spowoduje takie zmiany, jak wzrost pH, utrata pałeczek kwasu mlekowego i suchość pochwy, co doprowadzi do obrazu dysbiozy zarówno w badaniu mokrym, jak i w skali Nugenta. Ponadto może minąć wiele lat od wystąpienia braku miesiączki, zanim pojawią się zmiany w mikroflorze pochwy, niezależnie od wieku, w którym nastąpiła menopauza, czy jej czasu trwania. Istotne są również zmiany w dobrze znanych czynnikach związanych ze stylem życia, które wpływają na występowanie BV, takich jak aktywność seksualna, częstotliwość stosunków, liczba partnerów oraz brak stosowania środków antykoncepcyjnych.

Można by oczekiwać, że u kobiet po menopauzie o prawidłowym mikrobiomie, niezależnie od tego, czy stosują suplementację estrogenową, czy nie, częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) będzie podobna jak u kobiet przed menopauzą. Jednak w przeglądzie systematycznym i metaanalizie BV u kobiet po menopauzie przeprowadzonej przez Stewart L *i wsp*. szacunki częstości występowania wahały się od 2,0 do 57,1%, a ogólny szacunek częstości występowania wyniósł 16,93% (95% CI 8,45–27,4%; I2 = 97,9%; $p< 0,01$), ale z wyraźną heterogenicznością. Ocena ta opierała się na łącznie 328 artykułach w pełnym tekście, które poddano ocenie pod kątem kwalifikowalności, przy czym tylko 13 badań uznano za kwalifikujące się do włączenia do przeglądu. Ponadto tylko trzy badania skupiały się na kobietach po menopauzie, podczas gdy wszystkie pozostałe badania obejmowały dorosłe kobiety w każdym wieku, a żadne z badań nie zawierało obliczeń dotyczących wielkości próby. Ponadto zidentyfikowano tylko jedno badanie populacyjne, a zbiorcze oszacowanie charakteryzowało się znaczną heterogenicznością. Wszystkie te ograniczenia potwierdzają niedobór wiarygodnych danych dotyczących częstości występowania BV w populacji kobiet po menopauzie.[65]

Na koniec należy również uwzględnić narzędzia stosowane w diagnostyce BV. Skale Nugenta i kryteria Amsela zostały opracowane w celu diagnozowania BV u kobiet przed menopauzą i nie potwierdzono, czy testy te są wiarygodne w diagnozowaniu BV u kobiet po menopauzie. W związku z tym nie ma pewności, czy badania wykorzystujące te testy do diagnozowania BV zapewniają dokładne wskaźniki w populacji kobiet po menopauzie. Nie przeprowadzono badań molekularnych u kobiet po menopauzie, które pozwoliłyby ocenić ilość i tożsamość podejrzanych patogenów.[195]

Immunosupresja

Immunosupresja to powszechnie stosowany termin, który ma charakter niespecyficzny i rzadko jest określany ilościowo, co sprawia, że ujednolicenie kryteriów badawczych służących do oceny jej wpływu na przebieg chorób stanowi wyzwanie. Poza złożonymi powiązaniami między bakteryjnym zapaleniem pochwy (BV) a HIV, dane dotyczące BV w populacji osób z obniżoną odpornością są ograniczone; jednak ogólnie rzecz biorąc, BV nie stanowi powszechnego problemu u pacjentów z obniżoną odpornością. W niewielkim badaniu przeprowadzonym przez Demirbilek M. *i wsp*., z wykorzystaniem skali Nugenta, zdiagnozowano BV u 42% biorczyń przeszczepu nerki w porównaniu z 9% zdrowych kobiet.[196] Murphy *i wsp*. dokonali przeglądu związku między odpornością gospodarza, środowiskiem a ryzykiem BV i doszli do wniosku, że osoby z wariacjami genetycznymi obniżającymi wrodzoną odpowiedź immunologiczną błon śluzowych są narażone na większe ryzyko rozwoju BV.[84] Od dawna wiadomo, że kobiety zakażone wirusem HIV, u których choroba nie jest dobrze kontrolowana, są narażone na zwiększone ryzyko BV z powodu zmian w odporności błon śluzowych.[72] W przeglądzie dotyczącym związku mikrobiomu pochwy z różnymi zaburzeniami układu moczowo-płciowego de Seta *i wsp*. zauważyli, że liczne badania przekrojowe wykazały, iż niezależnie od zmiennych behawioralnych, HIV często koreluje z obecnością BV. Autorzy wysunęli hipotezę, że pałeczki kwasu mlekowego wytwarzające nadtlenek wodoru chronią przed zakażeniem wirusem HIV dzięki zmniejszonemu rekrutowaniu komórek CD4+ do błony śluzowej pochwy. Ponadto w dysbiotycznym mikrobiomie pochwy odnotowano zwiększoną replikację wirusa HIV-1 z powodu obecności czynnika indukującego HIV (HIF) w wydzielinach pochwowych.[5] Onderdonk AB *i wsp*. dokonali przeglądu mikrobiomu człowieka podczas BV i odnotowali zwiększone ryzyko zakażenia wirusem HIV u kobiet z BV z powodu niższych poziomów czynników przeciwwirusowych, takich jak inhibitor proteazy leukocytowej wydzielniczej (SLPI). Stwierdzili również, że kobiety z BV, w porównaniu z grupą kontrolną, miały wydzieliny szyjkowo-pochwowe o niższej wrodzonej aktywności przeciwko HIV. [8]

Pomimo tych powiązań między bakteryjnym zapaleniem pochwy a HIV, występowanie tej choroby, a nawet jej nawracające postacie, nie jest uznawane za wskazanie do przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku HIV.

Bakteryjne zapalenie pochwy w ciąży

Dysbiotyczna mikroflora pochwy jest powiązana z niekorzystnymi wynikami ciąży, w tym przedwczesnym porodem (PTB), przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (PROM), ograniczeniem wzrostu płodu/niską masą urodzeniową, poronieniem, porodem martwym, a także z zakażeniami noworodkowymi i poporodowymi.[4, 86] Niemniej jednak nie można zakładać, że dysbiotyczna mikroflora jest równoznaczna z BV.

Dominacja bakterii z rodzaju Lactobacillus i wynikające z niej niskie pH poza okresem ciąży to cecha charakterystyczna wyłącznie dla kobiet, której nie wykazują inne ssaki, w tym inne naczelne. U tych gatunków dominacja pałeczek kwasu mlekowego obserwowana jest jedynie w czasie ciąży, co doprowadziło do powstania teorii, że cecha ta jest niezbędna do pomyślnego przebiegu ciąży (pozostawiając bez odpowiedzi pytanie, dlaczego u większości kobiet w wieku rozrodczym dominują pałeczki kwasu mlekowego, nawet poza okresem ciąży).[197]

Ciąże zakończone pomyślnym wynikiem charakteryzu j ą się zazwyczaj dominacją bakterii z rodzaju Lactobacillus już od wczesnego etapu, stabilną mikroflorą oraz niską różnorodnością przez cały okres ciąży.[198-200] Profil ten wynika najprawdopodobniej ze znacznego wzrostu stężenia estrogenów we krwi w tym okresie. Przejście od mniej do bardziej korzystnej mikroflory jest bardziej widoczne u kobiet pochodzenia afrykańskiego, które w okresie niebędącym ciążą częściej mają mikroflorę pochwy, w której nie dominują bakterie z rodzaju Lactobacillus.[200] Pomyślny przebieg ciąży wiąże się z dominacją bakterii z rodzaju Lactobacillus, a niekoniecznie z konkretnym gatunkiem w obrębie tego rodzaju.[201]

Niemniej jednak nie udowodniono związku między PTB a BV, a metaanaliza w różnych populacjach nie wykazała wyraźnego powiązania.[86, 87]

To samo dotyczy niskiej masy urodzeniowej niemowląt, która w metaanalizie z 2020 r. badań przeprowadzonych wśród kobiet z Afryki Subsaharyjskiej została odnotowana w dwóch z sześciu badań; przedwczesne pęknięcie błon płodowych odnotowano w dwóch z czterech badań, a żadne nie wykazało związku z poronieniem.[86]

W 2020 r., w oparciu o dostępne dowody (przegląd 44 badań), Amerykańska Grupa Robocza ds. Usług Prewencyjnych (US Preventive Services Task Force) wydała zalecenie dotyczące badań przesiewowych w kierunku BV u ciężarnych nastolatek i kobiet. Stwierdzono, że w populacji ogólnej nie ma korzyści z badań przesiewowych i leczenia bezobjawowego BV; jednak u kobiet z wcześniejszym PTB wyniki były niespójne – trzy badania wykazały korzyści, podczas gdy dwa nie wykazały. Kwestia tego, czy należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku BV u kobiet bezobjawowych, pozostaje bez odpowiedzi.[87]

Część tych rozbieżności może wynikać z kryteriów diagnostycznych i badań stosowanych w rozpoznawaniu BV (tj. podwyższonego pH traktowanego jako wskaźnik zastępczy BV), wieku ciążowego w momencie postawienia diagnozy oraz ocenianego wyniku (tj. wczesnego lub późnego porodu przedwczesnego).

3.10
Perspektywy na przyszłość

BV to dziedzina, w której wciąż pozostaje wiele do zrobienia, w tym lepsze zrozumienie jej etiologii i powikłań. Na przykład BV jest schorzeniem wyraźnie związanym z płcią, ale nie jest definiowane jako choroba przenoszona drogą płciową. Jedną z interesujących teorii, którą warto zbadać w przyszłości, jest to, że przyczyną BV może być fag, co wyjaśniałoby jego „przenoszenie".[202]

Panuje powszechna opinia, że choć bakteryjne zapalenie pochwy (BV) jest schorzeniem często występującym, nie stanowi ono idealnego ani optymalnego stanu mikroflory pochwy. Większość kobiet z BV nie wykazuje żadnych objawów, jednak schorzenie to może mimo wszystko stanowić pewną wadę. Lepsze zrozumienie związku między BV a chorobami przenoszonymi drogą płciową (w tym zakażeniem HPV i wynikającą z niego dysplazją szyjki macicy), niepłodnością oraz powikłaniami położniczymi ma zasadnicze znaczenie dla sformułowania zaleceń dotyczących ewentualnych badań przesiewowych i leczenia w populacjach bezobjawowych.[163] Związek niekoniecznie musi być relacją przyczynowo-skutkową. Ponadto, nawet jeśli rzeczywiście jest to relacja typu przyczynowo-skutkowego, jej kierunek nie zawsze jest oczywisty: na przykład nadal nie jest jasne, czy dysbioza jest czynnikiem ryzyka zakażenia HPV, czy też zakażenie HPV prowadzi do zmian w mikrobiocie szyjki macicy i pochwy.[203]

Podobnie jak w przypadku innych „zapaleń pochwy" ogólnie, należy podważyć i zmienić założenie, że diagnoza empiryczna jest łatwa i nie wymaga żadnych badań.[204] Podejście to należy zastąpić standardowym stosowaniem mikroskopii preparatów mokrych w gabinecie lub, w przypadku braku odpowiedniej wiedzy specjalistycznej, stosowaniem kryteriów Amsela lub barwienia metodą Grama i skali Nugenta (pomimo opóźnienia w uzyskaniu diagnozy). Chociaż testy wykonywane w miejscu opieki wydają się rozsądną opcją pośrednią, testy molekularne prawdopodobnie będą stanowić główną część przyszłej diagnostyki zapalenia pochwy. Testy te charakteryzują się dobrą skutecznością i są już dostępne na rynku, pomimo braku powszechnego dostępu i znacznych kosztów z nimi związanych. Otwierają one nowe perspektywy, w tym „profilowanie" BV (tj. ryzyko związane z BV może być różne w zależności od konkretnych obecnych bakterii – lub nawet kladów), a w przyszłości bardzo prawdopodobne jest, że badania oporności na antybiotyki będą pos-

możliwe.[205, 206] Testy molekularne mogą stać się złotym standardem w diagnostyce BV. Zanim jednak będzie można to założyć, konieczne będzie osiągnięcie porozumienia co do profilu (lub profili) bakteryjnego „molekularnego BV".[207]

Dostępne metody leczenia są bardzo skuteczne w leczeniu ostrych epizodów, jednak nawrót choroby jest częstym zjawiskiem. Aby zmniejszyć odsetek nawrotów, potrzebne są nowe podejścia terapeutyczne, prawdopodobnie ukierunkowane na biofilm. Chociaż stosowanie probiotyków wydaje się z teoretycznego punktu widzenia logicznym rozwiązaniem, dostępne wyniki nie są obiecujące (więcej szczegółów w rozdziale 10).[208]

Bardzo obiecującym obszarem w dziedzinie leczenia jest przeszczep mikrobiomu pochwy. Koncepcja przeszczepiania mikrobiomu pochwy od zdrowych kobiet do kobiet z oporną na leczenie BV jest nadal w fazie badań, ale wyniki są zachęcające.[209, 210]

Kwestia ustalenia zestawów kluczowych wyników, które mają być oceniane w badaniach, również zasługuje na uwagę w najbliższej przyszłości. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badań zarówno w perspektywie krótkoterminowej, jak i średnio- oraz długoterminowej, a także przeprowadzenie metaanalizy charakteryzującej się mniejszym zróżnicowaniem.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość dowodów	Siła zalecenia
Obecnie nie zaleca się badań przesiewowych i leczenia bakteryjnego zapalenia pochwy w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi.	1a	A
Kryteria Amsela mogą być przydatne w praktyce klinicznej w przypadku braku specjalistycznej wiedzy lub dostępności mikroskopu lub innych badań.	1b	A
Kryteria Amsela nie nadają się do badań przesiewowych w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy.	2b	C
Skala Nugenta jest złotym standardem w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy.	2a	B
Kryteria Ison-Hay'a mogą być stosowane jako alternatywa dla skali Nugenta.	4	C
Mikroskopia preparatów mokrych jest dobrym narzędziem do diagnostyki bakteryjnego zapalenia pochwy w gabinecie lekarskim.	2b	B
Hodowli nie należy stosować do diagnozowania bakteryjnego zapalenia pochwy.	4	D
Do diagnozowania bakteryjnego zapalenia pochwy można stosować testy punktowe, takie jak test OSOM BV Blue i karta FexEx-am.	3b	C
Do diagnostyki bakteryjnego zapalenia pochwy (a także kandydozy i rzęsistkowicy) można stosować bezpośrednie testy z użyciem sond DNA (Affirm VP).	2b	B
Do diagnozowania bakteryjnego zapalenia pochwy zaleca się testy amplifikacji kwasu nukleinowego (Allplex vaginitis, BD Max vaginal panel, NuSwab, MDL BV panel).	2b	B
Nie ma dowodów pozwalających zalecić leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy u bezobjawowych kobiet niebędących w ciąży.	2b	B
Nie ma dowodów pozwalających zalecić badania przesiewowe i leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy przed zabiegami wspomagającymi płodność.	2b	B

U kobiet z grupy wysokiego ryzyka zakażeń przenoszonych drogą płciową można rozważyć badania przesiewowe i leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy.	4	C
Przed zabiegiem chirurgicznym wykonywanym drogą pochwową zaleca się leczenie bezobjawowego bakteryjnego zapalenia pochwy.	2b	B
Metronidazol lub klindamycyna podawane miejscowo lub doustnie są uważane za leki pierwszego rzutu w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy.	1b	A
Tinidazol lub seknidazol są akceptowalnymi alternatywami doustnymi.	2a	B
Chlorek dequalinium podawany dopochwowo można rozważyć jako opcję w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy.	2b	B
Kobiety stosujące klindamycynę dopochwową należy ostrzec, że osłabia ona działanie prezerwatyw przez okres do 5 dni po zakończeniu leczenia.	5	D
Żel dopochwowy Astodrimer 1% może być przydatny w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy.	3a	B
Nie zaleca się stosowania samych probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy.	1a	A
Probiotyki mogą zmniejszać częstość nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy.	2a	B
Środki stosowane w leczeniu pierwszego rzutu u kobiet niebędących w ciąży można stosować również w czasie ciąży.	2a	B
U kobiet karmiących piersią metronidazol może być lepszym wyborem niż klindamycyna.	5	D
Obecnie nie zaleca się leczenia partnerów.	2a	B

Bibliografia

1. Moosa, Y.; Kwon, D.; de Oliveira, T.; Wong, E. B., Determinanty składu mikroflory pochwy. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 467.
2. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: I. Rozwój badań, słownictwo, definiowanie „normy" i dynamika w ciągu życia kobiet. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
3. Anahtar, M. N.; Gootenberg, D. B.; Mitchell, C. M.; Kwon, D. S., Mikrobiota szyjki macicy i pochwy a zdrowie reprodukcyjne: zalety prostoty. *Cell Host Microbe* 2018, 23, (2), 159–168.
4. Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: IV. Rola mikrobiomu pochwy w reprodukcji i nowotworach ginekologicznych. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
5. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: III. Mikrobiom pochwy w różnych zaburzeniach układu moczowo-płciowego. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., Mikrobiom pochwy: II. Zaburzenia równowagi mikrobiologicznej pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. Zozaya-Hinchliffe, M.; Lillis, R.; Martin, D. H.; Ferris, M. J., Ilościowa ocena gatunków bakterii metodą PCR u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy i bez niego. *J Clin Microbiol* 2010, 48, (5), 1812-9.
8. Onderdonk, A. B.; Delaney, M. L.; Fichorova, R. N., Mikrobiom człowieka podczas bakteryjnego zapalenia pochwy. *Clin Microbiol Rev* 2016, 29, (2), 223-38.
9. Boskey, E. R.; Telsch, K. M.; Whaley, K. J.; Moench, T. R.; Cone, R. A., Wytwarzanie kwasu przez florę pochwową in vitro jest zgodne z tempem i stopniem zakwaszenia pochwy. *Infect. Immun.* 1999, 67, (10), 5170-5.

10. Boskey, E. R.; Cone, R. A.; Whaley, K. J.; Moench, T. R., Źródła kwasowości pochwy: wysoki stosunek D/L mleczanu jest zgodny z tym, że bakterie są głównym źródłem. *Hum. Reprod.* 2001, 16, (9), 1809-13.
11. Fredricks, D. N.; Fiedler, T. L.; Marrazzo, J. M., Identyfikacja molekularna bakterii związanych z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, (18), 1899-911.
12. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Mikrobiom pochwy kobiet w wieku rozrodczym. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011, 108 Suppl 1, 4680-7.
13. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspan, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., Zmieniające się aspekty bakteryjnego zapalenia pochwy: implikacje dla przenoszenia wirusa HIV. *AIDS Res Hum Retrovi-ruses* 2019, 35, (3), 219-228.
14. Nugent, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Wiarygodność diagnozy bakteryjnego zapalenia pochwy poprawia się dzięki standardowej metodzie interpretacji barwienia metodą Grama. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (2), 297-301.
15. Hillier, S. L., Mikrobiologia diagnostyczna bakteryjnego zapalenia pochwy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 169, (2 cz. 2), 455-9.
16. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Społeczności bakteryjne u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy: analizy filogenetyczne o wysokiej rozdzielczości ujawniają powiązania mikrobioty z kryteriami klinicznymi. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
17. Gajer, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Dynamika czasowa mikrobioty pochwy u ludzi. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
18. Muzny, C. A.; Taylor, C. M.; Swords, W. E.; Tamhane, A.; Chattopadhyay, D.; Cerca, N.; Schwebke, J. R., Zaktualizowany model koncepcyjny patogenezy bakteryjnego zapalenia pochwy. *J. Infect. Dis.* 2019, 220, (9), 1399-1405.
19. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Gardnerella vaginalis: nadal główny podejrzany w patogenezie bakteryjnego zapalenia pochwy. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013, 15, (2), 130-5.
20. Schwebke, J. R.; Muzny, C. A.; Josey, W. E., Rola Gardnerella vaginalis w patogenezie bakteryjnego zapalenia pochwy: model koncepcyjny. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (3), 338–343.
21. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Diagnostyka molekularna bakteryjnego zapalenia pochwy: aktualizacja. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
22. Vaneechoutte, M.; Guschin, A.; Van Simaey, L.; Gansemans, Y.; Van Nieuwerburgh, F.; Cools, P., Poprawiony opis Gardnerella vaginalis oraz opis Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. i Gardnerella swidsinskii sp. nov., wraz z wyodrębnieniem 13 gatunków genomowych w obrębie rodzaju Gardnerella. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019, 69, (3), 679-687.
23. Konschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reklasyfikacja Atopobium vaginae jako trzech nowych gatunków Fannyhessea: implikacje dla zrozumienia ich roli w bakteryjnym zapaleniu pochwy. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
24. Swidsinski, A.; Mendling, W.; Loening-Baucke, V.; Ladhoff, A.; Swidsinski, S.; Hale, L. P.; Lochs, H., Biofilmy przylegające w bakteryjnym zapaleniu pochwy. *Obstet. Gynecol.* 2005, 106, (5, cz. 1), 1013–23.
25. Patterson, J. L.; Stull-Lane, A.; Girerd, P. H.; Jefferson, K. K., Analiza adhezji, tworzenia biofilmu i cytotoksyczności sugeruje większy potencjał zjadliwości Gardnerella vaginalis w porównaniu z innymi beztlenowcami związanymi z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Microbiology* 2010, 156, (Pt 2), 392-9.
26. Alves, P.; Castro, J.; Sousa, C.; Cereija, T. B.; Cerca, N., Gardnerella vaginalis dominuje nad 29 innymi gatunkami bakterii wyizolowanymi od pacjentek z bakteryjnym zapaleniem pochwy w modelu tworzenia biofilmu in vitro. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (4), 593-6.
27. Udayalaxmi, J.; Bhat, G.; Kotigadde, S.; Kotian, S., Wpływ pH na przyczepność, hydrofobowość powierzchni i tworzenie biofilmu przez Gardnerella vaginalis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012, 6, (6), 967-969.
28. Pybus, V.; Onderdonk, A. B., Dowody na komensalne, symbiotyczne relacje między Gardnerella vaginalis a Prevotella bivia z udziałem amoniaku: potencjalne znaczenie dla bakteryjnego zapalenia pochwy. *J. Infect. Dis.* 1997, 175, (2), 406-13.
29. Hardy, L.; Jespers, V.; Dahchour, N.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Rozszyfrowanie biofilmu związanego z bakteryjnym zapaleniem pochwy: wielokrotny test fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ Gardnerella vaginalis i Atopobium vaginae z wykorzystaniem sond peptydowo-nukleinowych. *PLoS One* 2015, 10, (8), e0136658.
30. Briselden, A. M.; Moncla, B. J.; Stevens, C. E.; Hillier, S. L., Sialidazy (neuraminidazy) w bakteryjnym zapaleniu pochwy i mikroflorze związanej z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *J. Clin. Microbiol.* 1992, 30, (3), 663-6.
31. Hardy, L.; Jespers, V.; Van den Bulck, M.; Buyze, J.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Obecność domniemanego genu sialidazy A Gardnerella vaginalis w próbkach z pochwy jest związana z biofilmem bakteryjnego zapalenia pochwy. *PLoS One* 2017, 12, (2), e0172522.
32. Muzny, C. A.; Laniewski, P.; Schwebke, J. R.; Herbst-Kralovetz, M. M., Interakcje między gospodarzem a mikrobiotą pochwy w patogenezie bakteryjnego zapalenia pochwy. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019.

33. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Niespecyficzne zapalenie pochwy. Kryteria diagnostyczne oraz powiązania mikrobiologiczne i epidemiologiczne. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.
34. Brand, J. M.; Galask, R. P., Trimethylamine: substancja głównie odpowiedzialna za rybny zapach często kojarzony z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Obstet. Gynecol.* 1986, 68, (5), 682-5.
35. Chen, K. C.; Forsyth, P. S.; Buchanan, T. M.; Holmes, K. K., Zawartość amin w wydzielinie pochwowej u pacjentek z niespecyficznym zapaleniem pochwy, zarówno nieleczonych, jak i leczonych. *J. Clin. Invest.* 1979, 63, (5), 828-35.
36. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Fiedler, T. L.; Djukovic, D.; Hoffman, N. G.; Raftery, D.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Cechy metaboliczne bakteryjnego zapalenia pochwy. *mBio* 2015, 6, (2).
37. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Patogeneza bakteryjnego zapalenia pochwy: omówienie aktualnych hipotez. *J. Infect. Dis.* 2016, 214 Suppl 1, S1-5.
38. Mehta, S. D.; Zhao, D.; Green, S. J.; Agingu, W.; Otieno, F.; Bhaumik, R.; Bhaumik, D.; Bailey, R. C., Skład mikrobiomu penisa mężczyzny pozwala z dużą dokładnością przewidzieć wystąpienie bakteryjnego zapalenia pochwy u jego partnerki seksualnej. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 433.
39. Vodstrcil, L. A.; Walker, S. M.; Hocking, J. S.; Law, M.; Forcey, D. S.; Fehler, G.; Bilardi, J. E.; Chen, M. Y.; Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Występowanie bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) u kobiet uprawiających seks z kobietami wiąże się z zachowaniami sugerującymi przenoszenie BV drogą płciową. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, (7), 1042-53.
40. Zozaya, M.; Ferris, M. J.; Siren, J. D.; Lillis, R.; Myers, L.; Nsuami, M. J.; Eren, A. M.; Brown, J.; Taylor, C. M.; Martin, D. H., Społeczności bakteryjne w skórze prącia, męskiej cewce moczowej i pochwach par heteroseksualnych z bakteryjnym zapaleniem pochwy i bez niego. *Microbiome* 2016, 4, 16.
41. Muzny, C. A.; Lensing, S. Y.; Aaron, K. J.; Schwebke, J. R., Okres inkubacji i czynniki ryzyka potwierdzają przenoszenie bakteryjnego zapalenia pochwy drogą płciową u kobiet uprawiających seks z kobietami. *Sex. Transm. Infect.* 2019, 0, (0), 1-5.
42. Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A.; Hocking, J. S.; Law, M.; Pirotta, M.; Garland, S. M.; De Guingand, D.; Morton, A. N.; Fairley, C. K., Nawrót bakteryjnego zapalenia pochwy jest istotnie powiązany z aktywnością seksualną po leczeniu oraz stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 56, (6), 777-86.
43. Bradshaw, C. S.; Walker, J.; Fairley, C. K.; Chen, M. Y.; Tabrizi, S. N.; Donovan, B.; Kaldor, J. M.; McNamee, K.; Urban, E.; Walker, S.; Currie, M.; Birden, H.; Bowden, F.; Garland, S.; Pirotta, M.; Gurrin, L.; Hocking, J. S., Często występujące i nowo rozpoznane przypadki bakteryjnego zapalenia pochwy są związane z zachowaniami seksualnymi i antykoncepcyjnymi u młodych Australijek. *PLoS One* 2013, 8, (3), e57688.
44. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Podejrzenie przeniesienia bakteryjnego zapalenia pochwy drogą heteroseksualną bez ekspozycji na płyn nasienny. *Sex. Transm. Dis.* 2014, 41, (1), 58-60.
45. Marrazzo, J. M.; Thomas, K. K.; Fiedler, T. L.; Ringwood, K.; Fredricks, D. N., Ryzyko zakażenia bakteryjnym zapaleniem pochwy wśród kobiet zgłaszających stosunki seksualne z kobietami: badanie kohortowe. *PLoS One* 2010, 5, (6), e11139.
46. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Czynniki ryzyka seksualnego a bakteryjne zapalenie pochwy: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
47. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Sundstrom, E., Czy bakteryjne zapalenie pochwy jest chorobą przenoszoną drogą płciową? *Int. J. STD AIDS* 1991, 2, (5), 362-4.
48. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Morton, A.; Hocking, J. S.; Hopkins, C.; Kennedy, L. J.; Fehler, G.; Bradshaw, C. S., Wczesne doświadczenia seksualne i czynniki ryzyka bakteryjnego zapalenia pochwy. *J. Infect. Dis.* 2009, 200, (11), 1662-70.
49. Hellberg, D.; Nilsson, S.; Mardh, P. A., Bakteryjne zapalenie pochwy a palenie tytoniu. *Int. J. STD AIDS* 2000, 11, (9), 603-6.
50. Bradshaw, C. S.; Walker, S. M.; Vodstrcil, L. A.; Bilardi, J. E.; Law, M.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Fehler, G.; Petersen, S.; Tabrizi, S. N.; Chen, M. Y.; Garland, S. M.; Fairley, C. K., Wpływ zachowań i relacji na mikroflorę pochwy kobiet i ich partnerek: badanie WOW Health Study. *J Infect Dis* 2014, 209, (10), 1562-72.
51. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Związek między paleniem papierosów a mikrobiotą pochwy: badanie pilotażowe. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
52. Mehta, S. D.; Donovan, B.; Weber, K. M.; Cohen, M.; Ravel, J.; Gajer, P.; Gilbert, D.; Burgad, D.; Spear, G. T., Mikrobiota pochwy w okresie od 8 do 10 lat w kohorcie kobiet zakażonych wirusem HIV i niezakażonych wirusem HIV. *PLoS One* 2015, 10, (2), e0116894.
53. Ness, R. B.; Hillier, S. L.; Richter, H. E.; Soper, D. E.; Stamm, C.; McGregor, J.; Bass, D. C.; Sweet, R. L.; Rice, P., Płukanie pochwy a bakteryjne zapalenie pochwy, pałeczki kwasu mlekowego i bakterie fakultatywne w pochwie. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (4), 765.
54. Hutchinson, K. B.; Kip, K. E.; Ness, R. B.; Gynecologic Infection Follow-Through, I., Płukanie pochwy a rozwój bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet z prawidłową i nieprawidłową mikroflorą pochwy. *Sex. Transm. Dis.* 2007, 34, (9), 671-5.
55. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Zenilman, J. M.; Scharfstein, D. O., Badanie podłużne dotyczące płukania pochwy i bakteryjnego zapalenia pochwy – analiza modelowania strukturalnego marginalnego. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168, (2), 188-96.

56. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Wpływ dostępnego bez recepty produktu do płukania pochwy zawierającego kwas mlekowy na mikroflorę pochwy. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
57. Peebles, K.; Velloza, J.; Balkus, J. E.; McClelland, R. S.; Barnabas, R. V., Duże globalne obciążenie i koszty bakteryjnego zapalenia pochwy: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 304-311.
58. Torrone, E. A.; Morrison, C. S.; Chen, P. L.; Kwok, C.; Francis, S. C.; Hayes, R. J.; Looker, K. J.; McCormack, S.; McGrath, N.; van de Wijgert, J.; Watson-Jones, D.; Low, N.; Gottlieb, S. L.; Group, S. W., Częstość występowania zakażeń przenoszonych drogą płciową i bakteryjnego zapalenia pochwy wśród kobiet w Afryce Subsaharyjskiej: metaanaliza danych indywidualnych uczestniczek z 18 badań dotyczących profilaktyki HIV. *PLoS Med.* 2018, 15, (2), e1002511.
59. Chico, R. M.; Mayaud, P.; Ariti, C.; Mabey, D.; Ronsmans, C.; Chandramohan, D., Częstość występowania malarii oraz zakażeń przenoszonych drogą płciową i zakażeń dróg rozrodczych w ciąży w Afryce Subsaharyjskiej: przegląd systematyczny. *JAMA* 2012, 307, (19), 2079-86.
60. Nyemba, D. C.; Haddison, E. C.; Wang, C.; Johnson, L. F.; Myer, L.; Davey, D. J., Częstość występowania uleczalnych chorób przenoszonych drogą płciową i bakteryjnego zapalenia pochwy w czasie ciąży w Afryce Subsaharyjskiej: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Sex. Transm. Infect*. 2021.
61. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E.; zespół, M. T. N. A. s., Podwyższone ryzyko bakteryjnego zapalenia pochwy wśród użytkowniczek miedzianej wkładki domacicznej: prospektywne, podłużne badanie kohortowe. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
62. Sabour, S.; Arzanlou, M.; Vaez, H.; Rahimi, G.; Sahebkar, A.; Khademi, F., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet w ciąży i niebędących w ciąży w Iranie: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018, 297, (5), 1101-1113.
63. Takemoto, M. L. S.; Menezes, M. O.; Polido, C. B. A.; Santos, D. S.; Leonello, V. M.; Magalhaes, C. G.; Cirelli, J. F.; Knobel, R., Częstość występowania zakażeń przenoszonych drogą płciową i bakteryjnego zapalenia pochwy wśród lesbijek: przegląd systematyczny i zalecenia dotyczące poprawy opieki. *Cad. Saude Publica* 2019, 35, (3), e00118118.
64. Skafte-Holm, A.; Humaidan, P.; Bernabeu, A.; Lledo, B.; Jensen, J. S.; Haahr, T., Związek między dysbiozą pochwy a wynikami reprodukcyjnymi u kobiet z obniżoną płodnością poddanych leczeniu IVF: systematyczny przegląd PRISMA i metaanaliza. *Pathogens* 2021, 10, (3).
65. Stewart, L. L.; Vodstrcil, L. A.; Coombe, J.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet po menopauzie: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Sex Health* 2022, 19, (1), 17–26.
66. Allsworth, J. E.; Peipert, J. F., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy: dane z Narodowego Badania Zdrowia i Żywienia z lat 2001-2004. *Obstet Gynecol* 2007, 109, (1), 114-20.
67. Fethers, K.; Marks, C.; Mindel, A.; Estcourt, C. S., Infekcje przenoszone drogą płciową i zachowania ryzykowne u kobiet uprawiających seks z kobietami. *Sex Transm Infect* 2000, 76, (5), 345-9.
68. Marrazzo, J. M.; Antonio, M.; Agnew, K.; Hillier, S. L., Rozkład szczepów Lactobacillus w narządach płciowych wspólnych dla partnerek seksualnych. J Infect Dis 2009, 199, (5), 680-3.
69. Marrazzo, J. M.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Agnew, K.; Stine, K.; Hillier, S. L., Charakterystyka flory pochwowej i bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet utrzymujących stosunki seksualne z kobietami. *J Infect Dis* 2002, 185, (9), 1307-13.
70. Evans, A. L.; Scally, A. J.; Wellard, S. J.; Wilson, J. D., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy u lesbijek i kobiet heteroseksualnych w środowisku społecznym. *Sex Transm Infect* 2007, 83, (6), 470-5.
71. Esber, A.; Vicetti Miguel, R. D.; Cherpes, T. L.; Klebanoff, M. A.; Gallo, M. F.; Turner, A. N., Ryzyko bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet z zakażeniem wirusem opryszczki pospolitej typu 2: przegląd systematyczny i metaanaliza. *J Infect Dis* 2015, 212, (1), 8-17.
72. Jamieson, D. J.; Duerr, A.; Klein, R. S.; Paramsothy, P.; Brown, W.; Cu-Uvin, S.; Rompalo, A.; Sobel, J., Analiza podłużna bakteryjnego zapalenia pochwy: wyniki badania epidemiologicznego dotyczącego HIV. *Obstet Gynecol* 2001, 98, (4), 656-63.
73. Myer, L.; Denny, L.; Telerant, R.; Souza, M.; Wright, T. C., Jr.; Kuhn, L., Bakteryjne zapalenie pochwy a podatność na zakażenie wirusem HIV u kobiet z Republiki Południowej Afryki: zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne. *J Infect Dis* 2005, 192, (8), 1372-80.
74. Atashili, J.; Poole, C.; Ndumbe, P. M.; Adimora, A. A.; Smith, J. S., Bakteryjne zapalenie pochwy a zakażenie wirusem HIV: metaanaliza opublikowanych badań. *Aids* 2008, 22, (12), 1493-501.
75. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Zhang, J.; Schwebke, J. R., Bakteryjne zapalenie pochwy oceniane na podstawie barwienia metodą Grama a zmniejszona odporność kolonizacyjna na nowe zakażenia narządów płciowych wywołane przez gonokoki, chlamydie i rzęsistki. *J Infect Dis* 2010, 202, (12), 1907-15.
76. Abbai, N. S.; Reddy, T.; Ramjee, G., Powszechne zakażenie bakteryjnym zapaleniem pochwy – czynnik ryzyka wystąpienia zakażeń przenoszonych drogą płciową u kobiet w Durbanie w RPA. *Int J STD AIDS* 2016, 27, (14), 1283-1288.
77. Lokken, E. M.; Balkus, J. E.; Kiarie, J.; Hughes, J. P.; Jaoko, W.; Totten, P. A.; McClelland, R. S.; Manhart, L. E., Związek niedawnego bakteryjnego zapalenia pochwy z zakażeniem Mycoplasma genitalium. *Am J Epidemiol* 2017, 186, (2), 194-201.

78. Brusselaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Dysbioza pochwy a ryzyko zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego i raka szyjki macicy: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
79. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A.; Oh, M. K., Czynniki prognostyczne bakteryjnego zapalenia pochwy u nastoletnich kobiet stosujących płukanie pochwy. *Sex Transm Dis* 2004, 31, (7), 433-6.
80. Ness, R. B.; Kip, K. E.; Soper, D. E.; Stamm, C. A.; Rice, P.; Richter, H. E., Zmienność bakteryjnego zapalenia pochwy w odstępach od 6 do 12 miesięcy. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (6), 381-5.
81. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., Randomizowane badanie dotyczące czasu trwania terapii metronidazolem z azitromycyną lub bez niej w leczeniu objawowego bakteryjnego zapalenia pochwy. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (2), 213-9.
82. Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Brotman, R. M.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Schwebke, J. R.; Andrews, W. W., Zachowania związane z higieną osobistą a bakteryjne zapalenie pochwy. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (2), 94-9.
83. Brookheart, R. T.; Lewis, W. G.; Peipert, J. F.; Lewis, A. L.; Allsworth, J. E., Związek między otyłością a bakteryjnym zapaleniem pochwy oceniany za pomocą skali Nugenta. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (5), 476.e1-476.e11.
84. Murphy, K.; Mitchell, C. M., Wzajemne oddziaływanie odporności gospodarza, środowiska oraz ryzyka bakteryjnego zapalenia pochwy i związanych z tym skutków dla zdrowia reprodukcyjnego. *J Infect Dis* 2016, 214 Suppl 1, (Suppl 1), S29-35.
85. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E., Podwyższone ryzyko bakteryjnego zapalenia pochwy wśród użytkowniczek miedzianej wkładki domacicznej: prospektywne, podłużne badanie kohortowe. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), 513-520.
86. Juliana, N. C. A.; Suiters, M. J. M.; Al-Nasiry, S.; Morré, S. A.; Peters, R. P. H.; Ambrosino, E., Związek między dysbiozą mikroflory pochwy, bakteryjnym zapaleniem pochwy i tlenowym zapaleniem pochwy a niekorzystnymi wynikami ciąży u kobiet mieszkających w Afryce Subsaharyjskiej: przegląd systematyczny. *Front Public Health* 2020, 8, 567885.
87. Kahwati, L. C.; Clark, R.; Berkman, N.; Urrutia, R.; Patel, S. V.; Zeng, J.; Viswanathan, M., Badania przesiewowe w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy u nastoletnich kobiet w ciąży i kobiet w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi: zaktualizowany raport dowodowy i przegląd systematyczny dla Amerykańskiej Grupy Roboczej ds. Usług Prewencyjnych (US Preventive Services Task Force). *JAMA* 2020, 323, (13), 1293-1309.
88. Owens, D. K.; Davidson, K. W.; Krist, A. H.; Barry, M. J.; Cabana, M.; Caughey, A. B.; Donahue, K.; Doubeni, C. A.; Epling, J. W., Jr.; Kubik, M.; Ogedegbe, G.; Pbert, L.; Silverstein, M.; Simon, M. A.; Tseng, C. W.; Wong, J. B., Badania przesiewowe w kierunku bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet w ciąży w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi: oświadczenie z zaleceniami Amerykańskiej Grupy Roboczej ds. Usług Prewencyjnych (US Preventive Services Task Force). *JAMA* 2020, 323, (13), 1286-1292.
89. Thinkhamrop, J.; Hofmeyr, G. J.; Adetoro, O.; Lumbiganon, P.; Ota, E., Profilaktyka antybiotykowa w drugim i trzecim trymestrze ciąży w celu zmniejszenia niekorzystnych wyników ciąży i zachorowalności. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 2015, (6), Cd002250.
90. Eason, E.; Wells, G.; Garber, G.; Hemmings, R.; Luskey, G.; Gillett, P.; Martin, M., Antyseptyka w histerektomii brzusznej: randomizowane badanie kontrolowane z użyciem żelu z jodem powidonowym. *Bjog* 2004, 111, (7), 695-9.
91. Russo, J. A.; Achilles, S.; DePineres, T.; Gil, L., Kontrowersje w planowaniu rodziny: poporodowe zapalenie narządów miednicy mniejszej. *Contraception* 2013, 87, (4), 497-503.
92. Haggerty, C. L.; Hillier, S. L.; Bass, D. C.; Ness, R. B., Bakteryjne zapalenie pochwy i bakterie beztlenowe są związane z zapaleniem błony śluzowej macicy. *Clin Infect Dis* 2004, 39, (7), 990-5.
93. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Amortegui, A. J.; Heine, R. P.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Zakażenie dolnych dróg rodnych a zapalenie błony śluzowej macicy: wgląd w subkliniczną chorobę zapalną miednicy mniejszej. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (3), 456-63.
94. Abbai, N. S.; Nyirenda, M.; Naidoo, S.; Ramjee, G., Powszechna obecność wirusa opryszczki pospolitej typu 2 zwiększa ryzyko wystąpienia bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet z Republiki Południowej Afryki. *AIDS Behav* 2018, 22, (7), 2172-2180.
95. Schwebke, J. R.; Desmond, R., Randomizowane badanie dotyczące stosowania metronidazolu w bezobjawowym bakteryjnym zapaleniu pochwy w celu zapobiegania zakażeniom chorobami przenoszonymi drogą płciową. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (6), 517.e1-6.
96. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Bakteryjne zapalenie pochwy jest silnym czynnikiem prognostycznym zakażenia Neisseria gonorrhoeae i Chlamydia trachomatis. *Clin Infect Dis* 2003, 36, (5), 663-8.
97. Verstraelen, H.; Verhelst, R., Bakteryjne zapalenie pochwy: aktualne informacje dotyczące diagnostyki i leczenia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7, (9), 1109-24.
98. Olmsted, S. S.; Meyn, L. A.; Rohan, L. C.; Hillier, S. L., Aktywność glikozydazy i proteinazy beztlenowych bakterii Gram-ujemnych wyizolowanych od kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (3), 257-61.
99. Spence, D.; Melville, C., Wydzielina z pochwy. *BMJ* 2007, 335, (7630), 1147-51.
100. Nelson, T. M.; Borgogna, J. L.; Brotman, R. M.; Ravel, J.; Walk, S. T.; Yeoman, C. J., Biogeniczne aminy pochwowe: biomarkery bakteryjnego zapalenia pochwy czy prekursory dysbiozy pochwowej? *Front Physiol* 2015, 6, 253.
101. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cohrssen, A., Ocena dolegliwości pochwowych. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
102. Benyas, D.; Sobel, J. D., Mieszane zapalenie pochwy spowodowane bakteryjnym zapaleniem pochwy i kandydozą. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68–70.
103. Thomason, J. L.; Gelbart, S. M.; Anderson, R. J.; Walt, A. K.; Osypowski, P. J.; Broekhuizen, F. F., Statystyczna ocena kryteriów diagnostycznych bakteryjnego zapalenia pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162, (1), 155-60.

104. Gutman, R. E.; Peipert, J. F.; Weitzen, S.; Blume, J., Ocena metod klinicznych stosowanych w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (3), 551-6.
105. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnoza bakteryjnego zapalenia pochwy: kliniczna czy mikroskopowa? Badanie przekrojowe. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
106. Eschenbach, D. A.; Hillier, S.; Critchlow, C.; Stevens, C.; DeRouen, T.; Holmes, K. K., Diagnoza i objawy kliniczne bakteryjnego zapalenia pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, (4), 819-28.
107. Sha, B. E.; Chen, H. Y.; Wang, Q. J.; Zariffard, M. R.; Cohen, M. H.; Spear, G. T., Przydatność kryteriów Amsela, skali Nugenta oraz ilościowego PCR w wykrywaniu Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis i Lactobacillus spp. w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet zakażonych wirusem ludzkiego niedoboru odporności. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (9), 4607-12.
108. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy dotyczące mikroskopii preparatów mokrych z pochwy: sposób wykonywania, zastosowania i interpretacja. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
109. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Liu, C.; Matsen, F. A.; Hoffman, N. G.; Fiedler, T. L.; Agnew, K. J.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Więcej niż na pierwszy rzut oka: powiązania bakterii pochwowych z morfotypami barwienia metodą Grama przy użyciu molekularnej analizy filogenetycznej. *PLoS One* 2013, 8, (10), e78633.
110. Holm, J. B.; France, M. T.; Ma, B.; McComb, E.; Robinson, C. K.; Mehta, A.; Tallon, L. J.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Analiza porównawcza genomu „Candidatus Lachnocurva vaginae", znanego wcześniej jako Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1), z wykorzystaniem metagenomu. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 117.
111. Ison, C. A.; Hay, P. E., Walidacja uproszczonej skali oceny rozmazów z pochwy barwionych metodą Grama do stosowania w poradniach medycyny układu moczowo-płciowego. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
112. Forsum, U.; Larsson, P. G.; Spiegel, C., Ocena rozmazów z pochwy w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy: potrzeba określenia specyfikacji jakościowych. *Apmis* 2008, 116, (2), 156-9.
113. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwebke, J., Międzynarodowe badanie różnic między obserwatorami w interpretacji kryteriów rozpoznania bakteryjnego zapalenia pochwy na podstawie wymazu z pochwy. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
114. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhraeus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnoza bakteryjnego zapalenia pochwy: potrzeba walidacji obszaru obrazu mikroskopowego wykorzystywanego do oceny morfotypów bakterii. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
115. Taylor-Robinson, D.; Morgan, D. J.; Sheehan, M.; Rosenstein, I. J.; Lamont, R. F., Związek między barwieniem metodą Grama a kryteriami klinicznymi w diagnostyce bakteryjnego zapalenia pochwy, ze szczególnym uwzględnieniem oceny stopnia II w skali Grama. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (1), 6-10.
116. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Wytyczne dotyczące leczenia chorób przenoszonych drogą płciową, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
117. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwebke, J. R., Diagnoza i postępowanie w bakteryjnym zapaleniu pochwy: Podsumowanie dowodów zweryfikowanych na potrzeby wytycznych dotyczących leczenia chorób przenoszonych drogą płciową Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom z 2021 r. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl_2), S144-s151.
118. Klebanoff, M. A.; Hauth, J. C.; MacPherson, C. A.; Carey, J. C.; Heine, R. P.; Wapner, R. J.; Iams, J. D.; Moawad, A.; Miodovnik, M.; Sibai, B. M.; vanDorsten, J. P.; Dombrowski, M. P., Przebieg czasowy regresji bezobjawowego bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży z leczeniem i bez leczenia. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (2), 363-70.
119. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 Europejskie (IUSTI/WHO) wytyczne Międzynarodowej Unii ds. Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (IUSTI) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczące postępowania w przypadku upławów. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
120. Oduyebo, O. O.; Anorlu, R. I.; Ogunsola, F. T., Wpływ terapii przeciwbakteryjnej na bakteryjne zapalenie pochwy u kobiet niebędących w ciąży. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (3), Cd006055.
121. Livengood, C. H., Iii; Soper, D. E.; Sheehan, K. L.; Fenner, D. E.; Martens, M. G.; Nelson, A. L.; Ismail, M.; Thorp, J. M.; Lappin, M.; Long, B. J.; Blackwelder, T.; Sweet, R. L.; Sagov, S., Porównanie dawkowania 0,75% żelu metronidazolowego raz dziennie i dwa razy dziennie w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Sex Transm Dis* 1999, 26, (3), 137-42.
122. Schwebke, J. R.; Marrazzo, J.; Beelen, A. P.; Sobel, J. D., Badanie III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność 1,3% żelu dopochwowego z metronidazolem w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (7), 376-81.
123. Retamal-Valdes, B.; Tavares, A. P. L.; Monique, S.; Pereira da Silva, H. D.; Mestnik, M. J.; Duarte, P. M.; Miranda, T. S.; Borges, I.; Soares, G. M. S.; Faveri, M.; Castro Dos Santos, N.; Graças, Y. T. D.; Souto, M. L. S.; Giudicissi, M.; Romito, G. A.; Saraiva, L.; Pannuti, C. M.; Figueiredo, L. C.; Feres, M., Działania niepożądane metronidazolu i amoksycyliny: retrospektywna analiza dużego zbioru danych z pięciu randomizowanych badań klinicznych. *J Clin Periodontol* 2022.

124. Slimings, C.; Riley, T. V., Antybiotyki a szpitalne zakażenie Clostridium difficile: aktualizacja przeglądu systematycznego i metaanalizy. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69, (4), 881-91.
125. Hanson, J. M.; McGregor, J. A.; Hillier, S. L.; Eschenbach, D. A.; Kreutner, A. K.; Galask, R. P.; Martens, M., Metronidazol w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. Porównanie żelu dopochwowego z terapią doustną. *J Reprod Med 2000*, 45, (11), 889-96.
126. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P.; Hillier, S. L., Bakteryjne zapalenie pochwy: przegląd opcji leczenia i potencjalnych wskazań klinicznych do terapii. *Clin Infect Dis* 1999, 28 Suppl 1, S57-65.
127. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P., Bakteryjne zapalenie pochwy: przegląd opcji leczenia i potencjalnych wskazań klinicznych do terapii. *Clin Infect Dis* 1995, 20 Suppl 1, S72-9.
128. Badawi, N. M.; Elkafrawy, M. A.; Yehia, R. M.; Attia, D. A., Kliniczne badanie porównawcze zoptymalizowanego emulgelu dopochwowego z nanonośnikiem lipidowym zawierającym metronidazol w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy i jego nawrotów. *Drug Deliv* 2021, 28, (1), 814-825.
129. Paavonen, J.; Mangioni, C.; Martin, M. A.; Wajszczuk, C. P., Klindamycyna dopochwowa i metronidazol doustny w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: badanie z randomizacją. *Obstet Gynecol* 2000, 96, (2), 256-60.
130. Faro, S.; Skokos, C. K., Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki kremu dopochwowego Clindesse w porównaniu z siedmiodawkowym schematem leczenia kremem dopochwowym Cleocin u pacjentek z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005, 13, (3), 155-60.
131. Donders, G.; Bellen, G.; Donders, F.; Pinget, J.; Vandevelde, I.; Michiels, T.; Byamughisa, J., Poprawa stanu nieprawidłowej flory pochwowej u kobiet z Ugandy dzięki samokontroli i krótkotrwałemu stosowaniu dopochwowych środków przeciwbakteryjnych. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, 36, (4), 731-738.
132. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Stosowanie miejscowo podawanego chlorku dequalinium w leczeniu infekcji pochwy: przegląd literatury. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
133. Tinidazol (Tindamax) – nowa opcja w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Med Lett Drugs Ther* 2007, 49, (1269), 73-4.
134. FDA Tindamax® (tinidazol) tabletki do stosowania doustnego. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021618s003lbl.pdf
135. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., Tinidazol a metronidazol w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (3), 211.e1-6.
136. Abd El Aziz, M. A.; Sharifipour, F.; Abedi, P.; Jahanfar, S.; Judge, H. M., Seknidazol w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: przegląd systematyczny. *BMC Womens Health* 2019, 19, (1), 121.
137. Pentikis, H.; Adetoro, N.; Tipping, D.; Levy, S., Zintegrowana analiza skuteczności i bezpieczeństwa jednorazowej dawki 2 g seknidazolu w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Reprod Sci* 2020, 27, (2), 523-528.
138. Elghazaly, S. M.; Hamam, K. M.; Badawy, M. M.; Yakoub Agha, N. A.; Samy, A.; Abbas, A. M., Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki doustnego seknidazolu 2 g w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 238, 125-131.
139. Schwebke, J. R.; Morgan, F. G., Jr.; Koltun, W.; Nyirjesy, P., Badanie III fazy, z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczych dawek doustnych seknidazolu w dawce 2 g w leczeniu kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 2017, 217, (6), 678.e1-678.e9.
140. Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Doyle, M.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Bateson, D.; Masson, L.; Slifirski, J.; Tachedjian, G.; Vodstrcil, L. A., Produkty zawierające kwas mlekowy stosowane w bakteryjnym zapaleniu pochwy i ich wpływ na mikroflorę pochwy: przegląd systematyczny. *PLoS One* 2021, 16, (2), e0246953.
141. McCormack, W. M.; Covino, J. M.; Thomason, J. L.; Eschenbach, D. A.; Mou, S.; Kapernick, P.; McGregor, J.; Rein, M. F.; Hillier, S. L., Porównanie kremu dopochwowego z fosforanem klindamycyny z kremem dopochwowym z potrójnym sulfonamidem w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Sex Transm Dis* 2001, 28, (10), 569-75.
142. Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Erytromycyna a metronidazol w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72, (6), 470-4.
143. Piot, P., Bakteryjne zapalenie pochwy. Ocena leczenia. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984, 86, 229-35.
144. Wewalka, G.; Stary, A.; Bosse, B.; Duerr, H. E.; Reimer, K., Skuteczność czopków dopochwowych z jodem powidonowym w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Dermatology* 2002, 204 Suppl 1, 79-85.
145. Duff, P.; Lee, M. L.; Hillier, S. L.; Herd, L. M.; Krohn, M. A.; Eschenbach, D. A., Leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy amoksycyliną w czasie ciąży. *Obstet Gynecol* 1991, 77, (3), 431-5.
146. Mancuso, A. C.; Widdice, L. E.; Hughes, B. L.; Schlievert, P.; Swamy, G. K.; Stockdale, C. K.; Bernstein, D. I.; Winokur, P. L., 5-procentowy żel dopochwowy z monolauryną w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: randomizowane badanie kontrolowane placebo. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 277-283.
147. Schoeman, J.; Steyn, P. S.; Odendaal, H. J.; Grové, D., Bakterialne zapalenie pochwy zdiagnozowane podczas pierwszej wizyty przedporodowej lepiej pozwala przewidzieć poród przedwczesny niż diagnoza postawiona w późniejszym okresie ciąży. *J Obstet Gynaecol* 2005, 25, (8), 751-3.
148. Armstrong-Buisseret, L.; Brittain, C.; Kai, J.; David, M.; Anstey Watkins, J.; Ozolins, M.; Jackson, L.; Abdali, Z.; Hepburn, T.; Griffiths, F.; Montgomery, A.; Daniels, J.; Manley, A.; Dean, G.; Ross, J. D., Żel z kwasem mlekowym a metronidazol w leczeniu nawracającego bakteryjnego zapalenia pochwy u kobiet w wieku 16 lat i starszych: badanie VITA RCT. *Health Technol Assess* 2022, 26, (2), 1-170.

149. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy bez antybiotyków – przegląd systematyczny. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
150. Abu-Zaid, A.; Alshahrani, M. S.; Bakhsh, H.; Miski, N. T.; Abuzaid, M.; Alomar, O.; Jabrah, E.; Jamjoom, M. Z.; Salem, H.; Al-Badawi, I. A.; Baradwan, S., Żel Astodrimer w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych. *Int J Clin Pract* 2021, 75, (7), e14165.
151. Liu, H. F.; Yi, N., Przegląd systematyczny i metaanaliza skuteczności probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
152. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Leczenie zapalenia pochwy za pomocą probiotyków u kobiet niebędących w ciąży: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
153. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: V. Metody terapeutyczne inżynierii mikrobiomu pochwy i wyzwania badawcze. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
154. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratinam, S.; Mc-Court, C.; Prosdocimi, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Wpływ doustnych suplementów probiotycznych na mikroflorę pochwy w czasie ciąży: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z analizą mikrobiomu. *Bjog* 2020, 127, (2), 275-284.
155. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Probiotyki dopochwowe zawierające bakterie z rodzaju Lactobacillus w leczeniu lub zapobieganiu bakteryjnej lub grzybiczej dysbiozie pochwy: przegląd systematyczny i zalecenia dotyczące przyszłych projektów badań. *Bjog* 2020, 127, (2), 287–299.
156. Marcotte, H.; Larsson, P. G.; Andersen, K. K.; Zuo, F.; Mikkelsen, L. S.; Brandsborg, E.; Gray, G.; Laher, F.; Otwombe, K., Eksploracyjne badanie pilotażowe oceniające uzupełnienie standardowej antybiotykoterapii probiotykami z bakterii Lactobacillus u kobiet z południowej Afryki z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *BMC Infect Dis* 2019, 19, (1), 824.
157. Brocklehurst, P.; Gordon, A.; Heatley, E.; Milan, S. J., Antybiotyki w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (1), Cd000262.
158. Leitich, H.; Brunbauer, M.; Bodner-Adler, B.; Kaider, A.; Egarter, C.; Husslein, P., Leczenie antybiotykami bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży: metaanaliza. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188, (3), 752-8.
159. Riggs, M. A.; Klebanoff, M. A., Leczenie infekcji pochwy w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi: metaanaliza. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47, (4), 796-807; dyskusja 881-2.
160. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martin de Diego, I.; Martin-Arias, L. H.; Alvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Czy metronidazol jest teratogenny? Metaanaliza. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
161. Yefet, E.; Colodner, R.; Strauss, M.; Gam Ze Letova, Y.; Nachum, Z., Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie krzyżowe mające na celu zbadanie kolonizacji pochwy przez podawane doustnie Lactobacillus reuteri RC-14 i Rhamnosus GR-1 u kobiet w ciąży z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego. *Nutrients* 2020, 12, (4).
162. Haahr, T.; Zacho, J.; Bräuner, M.; Shathmigha, K.; Skov Jensen, J.; Humaidan, P., Wyniki reprodukcyjne pacjentek poddanych zabiegowi zapłodnienia in vitro, u których zdiagnozowano bakteryjne zapalenie pochwy lub nieprawidłową mikroflorę pochwy: systematyczny przegląd PRISMA i metaanaliza. *Bjog* 2019, 126, (2), 200-207.
163. Vieira-Baptista, P.; Silva-Soares, S.; Lyra, J.; Falcão, V.; Póvoa, A. M.; Calejo, L.; Sousa, S., Badanie mikroskopowe świeżego preparatu z pochwy nie pozwala przewidzieć wyników leczenia niepłodności: badanie przekrojowe. *J Low Genit Tract Dis* 2022.
164. Van Oostrum, N.; De Sutter, P.; Meys, J.; Verstraelen, H., Ryzyko związane z bakteryjnym zapaleniem pochwy u pacjentek z niepłodnością: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Hum Reprod* 2013, 28, (7), 1809-15.
165. Nygren, P.; Fu, R.; Freeman, M.; Bougatsos, C.; Klebanoff, M.; Guise, J. M., Dowody na korzyści i szkody wynikające z badań przesiewowych i leczenia kobiet w ciąży bez objawów bakteryjnego zapalenia pochwy: aktualny przegląd dla
Amerykańska Grupa Robocza ds. Usług Profilaktycznych. *Ann Intern Med* 2008, 148, (3), 220–33.
166. Rebouças, K. F.; Eleutério, J., Jr.; Peixoto, R. C.; Costa, A. P. F.; Cobucci, R. N.; Gonçalves, A. K., Leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy przed 28. tygodniem ciąży w celu zmniejszenia częstości występowania porodu przedwczesnego. *Int J Gynaecol Obstet* 2019, 146, (3), 271-276.
167. Subtil, D.; Brabant, G.; Tilloy, E.; Devos, P.; Canis, F.; Fruchart, A.; Bissinger, M. C.; Dugimont, J. C.; Nolf, C.; Hacot, C.; Gautier, S.; Chantrel, J.; Jousse, M.; Desseauve, D.; Plennevaux, J. L.; Delaeter, C.; Deghilage, S.; Personne, A.; Joyez, E.; Guinard, E.; Kipnis, E.; Faure, K.; Grandbastien, B.; Ancel, P. Y.; Goffinet, F.; Dessein, R., Wczesne stosowanie klindamycyny w bakteryjnym zapaleniu pochwy w ciąży (PREMEVA): wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane badanie kontrolowane. *Lancet* 2018, 392, (10160), 2171-2179.
168. Yudin, M. H.; Money, D. M., nr 211 – Badania przesiewowe i postępowanie w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży. *J Obstet Gynecol Can* 2017, 39, (8), e184-e191.
169. Soper, D. E., Bakteryjne zapalenie pochwy a zakażenia miejsca operowanego. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (3), 219-223.
170. Penney, G. C.; Thomson, M.; Norman, J.; McKenzie, H.; Vale, L.; Smith, R.; Imrie, M., Randomizowane porównanie strategii ograniczania powikłań infekcyjnych po aborcji indukowanej. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105, (6), 599-604.

171. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Dalaker, K.; Eriksson, K.; Fåhraeus, L.; Irminger, K.; Jerve, F.; Stray-Pedersen, B.; Wölner-Hanssen, P., Leczenie 2% kremem dopochwowym z klindamycyną przed aborcją chirurgiczną w pierwszym trymestrze ciąży w celu zmniejszenia objawów infekcji pooperacyjnej: prospektywne, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79, (5), 390-6.

172. Miller, L.; Thomas, K.; Hughes, J. P.; Holmes, K. K.; Stout, S.; Eschenbach, D. A., Randomizowane badanie kliniczne dotyczące leczenia bakteryjnego zapalenia pochwy w celu zapobiegania powikłaniom poaborcyjnym. *Bjog* 2004, 111, (9), 982-8.

173. Crowley, T.; Low, N.; Turner, A.; Harvey, I.; Bidgood, K.; Horner, P., Profilaktyka antybiotykowa w celu zapobiegania infekcjom górnych dróg rodnych po aborcji u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy: randomizowane badanie kontrolowane. *Bjog* 2001, 108, (4), 396-402.

174. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Thejls, H.; Forsum, U.; Påhlson, C., Częstość występowania zapalenia narządów miednicy mniejszej po legalnej aborcji w pierwszym trymestrze ciąży u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy po leczeniu metronidazolem: badanie z podwójnie ślepą próbą i randomizacją. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, (1 cz. 1), 100-3.

175. Amaya-Guio, J.; Viveros-Carreño, D. A.; Sierra-Barrios, E. M.; Martinez-Velasquez, M. Y.; Grillo-Ardila, C. F., Leczenie antybiotykami partnerów seksualnych kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 10, (10), Cd011701.

176. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Seks wiąże się z utrzymywaniem się nieoptymalnej mikroflory pochwy po leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: prospektywne badanie kohortowe. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.

177. Schwebke, J. R.; Lensing, S. Y.; Lee, J.; Muzny, C. A.; Pontius, A.; Woznicki, N.; Aguin, T.; Sobel, J. D., Leczenie partnerów seksualnych kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), e672-e679.

178. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Doyle, M.; Danielewski, J. A.; Murray, G. L.; Fehler, G.; Fairley, C. K.; Bulach, D. M.; Garland, S. M.; Chow, E. P. F.; Hocking, J. S.; Bradshaw, C. S., Prospektywne, otwarte badanie pilotażowe dotyczące równoczesnego leczenia partnerów płci męskiej w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy. mBio 2021, 12, (5), e0232321.

179. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Bezobjawowe bakteryjne zapalenie pochwy: leczyć czy nie leczyć? *Curr Infect Dis Rep* 2020, 22, (12).

180. Bilardi, J. E.; Walker, S. M.; Temple-Smith, M. J.; McNair, R. P.; Mooney-Somers, J.; Vodstrcil, L. A.; Bellhouse, C. E.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Kobiety postrzegają kluczowe zachowania seksualne jako czynnik wywołujący wystąpienie i nawrót bakteryjnego zapalenia pochwy. *PLoS One* 2017, 12, (3), e0173637.

181. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Hocking, J.; Garland, S. M.; Morris, M. B.; Moss, L. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., Wysoki odsetek nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy w ciągu 12 miesięcy po doustnej terapii metronidazolem oraz czynniki związane z nawrotami. *J Infect Dis* 2006, 193, (11), 1478-86.

182. Muzny, C. A.; Sobel, J. D., Rola oporności na antybiotyki w opornym i nawracającym bakteryjnym zapaleniu pochwy oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia. *Antibiotics (Basel)* 2022, 11, (4).

183. Sobel, J. D.; Ferris, D.; Schwebke, J.; Nyirjesy, P.; Wiesenfeld, H. C.; Peipert, J.; Soper, D.; Ohmit, S. E.; Hillier, S. L., Terapia supresyjna z użyciem 0,75% żelu dopochwowego z metronidazolem w profilaktyce nawracającego bakteryjnego zapalenia pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (5), 1283-9.

184. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Lavreys, L.; Mandaliya, K.; Kiarie, J.; Jaoko, W.; Ndinya-Acho-la, J. O.; Baeten, J. M.; Kurth, A. E.; Holmes, K. K., Poprawa zdrowia pochwy u kenijskich kobiet zagrożonych zakażeniem wirusem ludzkiego niedoboru odporności typu 1: wyniki badania z randomizacją. *J Infect Dis* 2008, 197, (10), 1361-8.

185. Reichman, O.; Akins, R.; Sobel, J. D., Dodatek kwasu borowego do supresyjnej terapii przeciwbakteryjnej w nawracającym bakteryjnym zapaleniu pochwy. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (11), 732-4.

186. Surapaneni, S.; Akins, R.; Sobel, J. D., Nawracające bakteryjne zapalenie pochwy: niezrealizowane wyzwanie terapeutyczne. Doświadczenia z długoterminowym schematem supresyjnym opartym na farmakoterapii skojarzonej. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (10), 761-765.

187. Unemo, M.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S.; de Vries, H. J. C.; Francis, S. C.; Mabey, D.; Marrazzo, J. M.; Sonder, G. J. B.; Schwebke, J. R.; Hoornenborg, E.; Peeling, R. W.; Philip, S. S.; Low, N.; Fairley, C. K., Infekcje przenoszone drogą płciową: wyzwania na przyszłość. *Lancet Infect Dis* 2017, 17, (8), e235-e279.

188. Krasnopolsky, V. N.; Prilepskaya, V. N.; Polatti, F.; Zarochentseva, N. V.; Bayramova, G. R.; Caserini, M.; Palmieri, R., Skuteczność tabletek dopochwowych z witaminą C w profilaktyce nawracającego bakteryjnego zapalenia pochwy: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne. *J Clin Med Res* 2013, 5, (4), 309-15.

189. Verstraelen, H.; Verhelst, R.; Roelens, K.; Temmerman, M., Środki antyseptyczne i dezynfekujące w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: przegląd systematyczny. *BMC Infect Dis* 2012, 12, 148.

190. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomizowane badanie kliniczne preparatu Lactin-V w profilaktyce nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.

191. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Uzupełnienie standardowej antybiotykoterapii doustnymi probiotykami w bakteryjnym zapaleniu pochwy i tlenowym zapaleniu pochwy: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.

192. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotyki w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej u kobiet niebędących w ciąży. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, (11), Cd010496.
193. Laue, C.; Papazova, E.; Liesegang, A.; Pannenbeckers, A.; Arendarski, P.; Linnerth, B.; Domig, K. J.; Kneifel, W.; Petricevic, L.; Schrezenmeir, J., Wpływ napoju jogurtowego zawierającego szczepy Lactobacillus na bakteryjne zapalenie pochwy u kobiet – podwójnie ślepa, randomizowana, kontrolowana pilotażowa próba kliniczna. *Benef Microbes* 2018, 9, (1), 35-50.
194. Vodstrcil, L. A.; Plummer, M. E.; Fairley, C. K.; Tachedjian, G.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Worthington, M. K.; Grant, M. M.; Okoko, N.; Bradshaw, C. S., Samo stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie zmniejsza ryzyka nawrotu bakteryjnego zapalenia pochwy w pilotażowym randomizowanym badaniu kontrolowanym. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 3555.
195. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Walidacja kliniczna nowego testu molekularnego (Seegene Allplex™ Vaginitis) do diagnostyki zapalenia pochwy: badanie przekrojowe. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
196. Demirbilek, M.; Can, F.; Güleç, A. T.; Kuşçu, E.; Kayhan, Z.; Haberal, M., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy u biorczyń przeszczepu nerki. *Transplant Proc* 2003, 35, (7), 2696-7.
197. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Dominacja pałeczek kwasu mlekowego a pH pochwy: dlaczego mikrobiom pochwy człowieka jest wyjątkowy? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
198. Bayar, E.; Bennett, P. R.; Chan, D.; Sykes, L.; MacIntyre, D. A., Mikrobiom ciążowy a poród przedwczesny. *Semin Immunopathol* 2020, 42, (4), 487-499.
199. Gupta, S.; Kakkar, V.; Bhushan, I., Wzajemne oddziaływanie między mikrobiomem pochwy a zdrowiem kobiet: przegląd. *Microb Pathog* 2019, 136, 103696.
200. Serrano, M. G.; Parikh, H. I.; Brooks, J. P.; Edwards, D. J.; Arodz, T. J.; Edupuganti, L.; Huang, B.; Girerd, P. H.; Bokhari, Y. A.; Bradley, S. P.; Brooks, J. L.; Dickinson, M. R.; Drake, J. I.; Duckworth, R. A., 3rd; Fong, S. S.; Glascock, A. L.; Jean, S.; Jimenez, N. R.; Khoury, J.; Koparde, V. N.; Lara, A. M.; Lee, V.; Matveyev, A. V.; Milton, S. H.; Mistry, S. D.; Rozycki, S. K.; Sheth, N. U.; Smirnova, E.; Vivadelli, S. C.; Wijesooriya, N. R.; Xu, J.; Xu, P.; Chaffin, D. O.; Sexton, A. L.; Gravett, M. G.; Rubens, C. E.; Hendricks-Muñoz, K. D.; Jefferson, K. K.; Strauss, J. F., 3rd; Fettweis, J. M.; Buck, G. A., Różnorodność rasowo-etniczna w dynamice mikrobiomu pochwy w czasie ciąży. *Nat Med* 2019, 25, (6), 1001-1011.
201. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicoholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., Mikrobiom pochwy w czasie ciąży i w okresie poporodowym w populacji europejskiej. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
202. Hay, P., Bakteryjne zapalenie pochwy. F1000Res 2017, 6, 1761.
203. Kyrgiou, M.; Moscicki, A. B., Mikrobiom pochwy a rak szyjki macicy. *Semin Cancer Biol* 2022, 86, (część 3), 189–198.
204. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnoza zapalenia pochwy: czas na poprawę i dalsze działania. DST - *J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
205. Castro, J.; Jefferson, K. K.; Cerca, N., Heterogenność genetyczna i różnorodność taksonomiczna wśród gatunków Gardnerella. *Trends Microbiol* 2020, 28, (3), 202-211.
206. Le Roy, C.; Bébéar, C.; Pereyre, S., Skuteczność trzech komercyjnych testów diagnostyki molekularnej w jednoczesnym wykrywaniu Mycoplasma genitalium i oporności na makrolidy. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (6).
207. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Postrzegany stres a molekularne bakteryjne zapalenie pochwy w długoterminowym badaniu flory pochwy przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Zdrowia. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
208. Li, C.; Wang, T.; Li, Y.; Zhang, T.; Wang, Q.; He, J.; Wang, L.; Li, L.; Yang, N.; Fang, Y., Probiotyki w leczeniu kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy: przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych badań klinicznych. *Eur J Pharmacol* 2019, 864, 172660.
209. Lev-Sagie, A.; Goldman-Wohl, D.; Cohen, Y.; Dori-Bachash, M.; Leshem, A.; Mor, U.; Strahilevitz, J.; Moses, A. E.; Shap-iro, H.; Yagel, S.; Elinav, E., Przeszczep mikrobiomu pochwy u kobiet z opornym na leczenie bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Nat Med* 2019, 25, (10), 1500-1504.
210. Yockey, L. J.; Hussain, F. A.; Bergerat, A.; Reissis, A.; Worrall, D.; Xu, J.; Gomez, I.; Bloom, S. M.; Mafunda, N. A.; Kelly, J.; Kwon, D. S.; Mitchell, C. M., Badania przesiewowe i charakterystyka próbek płynu pochwowego przeznaczonych do przeszczepu mikroflory pochwowej. *Sci Rep* 2022, 12, (1), 17948.

KANDIDOZA

4

(kolejność alfabetyczna)
Sophia Ehrström
José Martinez de Oliveira
Werner Mendling
Paul Nyirjesy

4.1
Wprowadzenie

Kandydoza sromowo-pochwowa (VVC) jest powszechną chorobą. Często bagatelizowana, a w konsekwencji niewłaściwie leczona, ma ona znaczący negatywny wpływ na ogólny stan zdrowia kobiet. Dzięki prawidłowej diagnozie i leczeniu można zminimalizować te niekorzystne skutki. Niniejszy dokument przedstawia aktualny stan wiedzy na temat tej choroby oraz wskazuje najlepsze praktyki w zakresie diagnozowania i leczenia VVC bez powikłań oraz z powikłaniami.

4.2
Etiologia i patofizjologia

VVC to choroba zapalna wywoływana przez grzyby z rodzaju Candida, dotykająca dolnych dróg rodnych u kobiet. Rzadziej występują inne rodzaje grzybów wywołujące choroby w tych narządach, które wraz z VVC stanowią grzybicę dolnych dróg rodnych u kobiet. Spośród różnych gatunków zdecydowanie najczęstszym patogenem jest *Candida albicans*, odpowiedzialna za ponad 80% przypadków. Jednak VVC może być wywoływane przez szeroki zakres innych gatunków, w tym *C. glabrata, C. guilliermondii* i *C. tropicalis*.[1-4] Wreszcie, w powstawaniu VVC rolę odgrywają również warianty *C. albicans*, takie jak *C. africana* i *C. dubliniensis*.[5] Różnice w względnej częstości występowania bardziej powszechnych gatunków mogą wynikać z różnic geograficznych i populacyjnych. Ponadto doświadczenia zgłaszane przez ośrodki opieki specjalistycznej, które zazwyczaj leczą trudniejsze przypadki, mogą wyolbrzymiać udział gatunków *Candida innych niż albicans* w ogólnym obciążeniu VVC. Na koniec należy wspomnieć, że ze względu na zmiany taksonomiczne niektóre klinicznie istotne przyczyny VVC, w *tym C. glabrata*, są obecnie klasyfikowane jako inne gatunki.[6] Na przykład *C. glabrata* znana jest obecnie jako *Nakaseomyces glabrata*. Aby uniknąć nieporozumień oraz ponieważ zmiany nazw nie zostały jeszcze wprowadzone w środowisku klinicznym, będziemy stosować nomenklaturę powszechniej używaną.

Aby wywołać chorobę, drożdżaki z rodzaju Candida muszą najpierw skolonizować nabłonek pochwy. W przypadku kolonizacji obecność drożdżaków może mieć charakter przejściowy i często wydaje się, że następuje po niej ich eliminacja przez naturalne mechanizmy obronne pochwy, w których biorą udział neutrofile i makrofagi.[7] W przypadku braku mediatorów prozapalnych może dochodzić do długotrwałej, bezobjawowej kolonizacji. W pewnym momencie u kobiet z objawowym VVC organizm wywołujący zakażenie staje się patogenny. Nie jest w pełni zrozumiałe, co powoduje, że *Candida* spp. wywołuje rzeczywistą infekcję. W pewnym momencie drożdżaki mogą wykazywać większą zjadliwość poprzez różne mechanizmy, takie jak zmiany morfologiczne (dimorfizm), wydzielanie proteinaz i zmiany w składzie powierzchni komórkowej.[8] Ocena histologiczna ściany pochwy u kobiet z ostrym VVC wykazała dowody na powierzchowną inwazję tkanki, ale nie wykazała żadnych oznak tworzenia się biofilmu.[9] U niektórych kobiet objawy mogą wystąpić przy niewielkim obciążeniu *Candida*; uważa się, że objawy w tych przypadkach mogą wynikać z reakcji alergicznej lub zapalnej na obecność drożdżaków, w której pośredniczy mechanizm immunologiczny, być może alergiczny.[10]

W przypadku kobiet z nawracającymi epizodami VVC źródło pochodzenia drobnoustroju pozostaje kwestią sporną. Wśród proponowanych źródeł wymienia się rezerwuar jelitowy, ponowne zakażenie od partnera seksualnego lub niepełne wyeliminowanie drobnoustroju po pierwotnej infekcji (teoria nawrotu pochwowego). W przypadku kobiet z nawracającym VVC, u których nawrót pochwowy wydaje się odgrywać bardzo dużą rolę, ocena i leczenie źródła jelitowego lub pochodzącego od partnera pozostają kwestią sporną i wydają się mało skuteczne.

4.3
Częstość występowania i epidemiologia

W przypadku badania metodą posiewu stwierdza się kolonizację pochwy przez grzyby z rodzaju Candida u co najmniej 20% kobiet w ciąży i 30% pacjentek z obniżoną odpornością.[11] Przy zastosowaniu metod sekwencjonowania kolonizację pochwy przez grzyby stwierdza się u ponad 60% wszystkich kobiet przed menopauzą, przy czym u ponad 80% z nich dominującym gatunkiem jest *C. albicans*.[12] Szacuje się, że 30–50% wszystkich kobiet przynajmniej raz w życiu cierpi na VVC, a większość z nich znajduje się w wieku rozrodczym.[13, 14]

Bez prawidłowej diagnozy VVC trudno jest oszacować częstość występowania i zachorowalność na tę chorobę w różnych populacjach. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że VVC nie jest chorobą podlegającą zgłoszeniu, a leczenie często opiera się na objawach. W niektórych badaniach u ponad 60% kobiet w Stanach Zjednoczonych, które są leczone z powodu VVC, diagnoza została postawiona bez badania mikroskopowego lub posiewu.[15] Wynik ten jest prawdopodobnie podobny we wszystkich krajach. Zatem historyczne szacunki, zgodnie z którymi 75% kobiet doświadczy co najmniej jednego epizodu VVC w ciągu swojego życia, opierają się na bardzo niewielkiej ilości danych.[16] Niemniej jednak najnowsze badania wydają się potwierdzać historyczne szacunki.[17]

Na całym świecie na nawracającą kandydozę sromu i pochwy (RVVC), definiowaną obecnie jako co najmniej trzy potwierdzone epizody w ciągu roku, cierpi rocznie około 138 milionów kobiet (zakres 103–172 milionów), co powoduje znaczną chorobowość i obciążenie ekonomiczne; globalna roczna częstość występowania wynosi 3871 przypadków na 100 000 kobiet, a w ciągu całego życia RVVC dotyka 372 miliony kobiet.[18] Najwyższy wskaźnik występowania odnotowano w grupie wiekowej 19–35 lat (9%). Weryfikowany kwestionariusz ankiety internetowej, na który w latach 2016–2018 odpowiedziało 284 kobiet, w trzech

Badania przeprowadzone w przyuczelnianych klinikach ginekologicznych w Stanach Zjednoczonych wykazały, że co najmniej jeden epizod w ciągu życia wystąpił u 77,5% uczestniczek, 1–3 epizody u 29,0%, 4–10 epizodów u 28,4%, a ponad 10 epizodów u 43,6%; 44,3% kobiet w wieku 26–40 lat doświadczyło w pewnym momencie życia ponad 3 epizodów rocznie.[17] Jakość życia kobiet dotkniętych tą chorobą jest znacznie obniżona, zwłaszcza w przypadkach nawracających, a skutki są podobne do tych obserwowanych u kobiet z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą.[19, 20]

4.4
Czynniki ryzyka

Uważa się, że istnieje szereg czynników sprzyjających rozwojowi objawowego VVC. Należą do nich czynniki niepatologiczne (ciąża, stosowanie środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen oraz hormonalna terapia menopauzalna), behawioralne (częste stosunki seksualne lub wielu partnerów) oraz zdarzenia związane z chorobami i schorzeniami współistniejącymi (stosowanie antybiotyków, wrodzone osłabienie odporności komórkowej, jatrogenne lub samoistne stany immunosupresji, źle kontrolowana *cukrzyca*).[4] W szczególności w przypadku stosowania antybiotyków należy zauważyć, że większość kobiet przyjmujących antybiotyki nie zachoruje na VVC.[21] Gdy jednak do tego dojdzie, uważa się, że mechanizm ten wynika z indukcji wzrostu *Candida* spp. w jelicie lub pochwie. U diabetyków stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) (tj. kanaglifozyny, dapaglifozyny, empaglifozyny) w celu kontroli choroby sprzyja VVC.[22]

Wskazując na to, że niektóre kobiety są po prostu bardziej podatne na drożdżycę pochwy, przebyte epizody tej choroby wydają się zwiększać ryzyko wystąpienia kolejnych. U kobiet z nawracającą drożdżycą pochwy potwierdzona w badaniu mikrobiologicznym obecność drożdżaków w pochwie, zwłaszcza w trakcie leczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu, sugeruje oporność kliniczną, podczas gdy nawrót objawów po bezobjawowym epizodzie z ujemnym wynikiem badania mikrobiologicznego może oznaczać ponowne zakażenie.

4.5
Klasyfikacja kandydozy sromowo-pochwowej

Ponieważ przebieg epizodów kandydozy sromowo-pochwowej może się różnić u poszczególnych kobiet, a różnice te mogą wpływać na wyniki leczenia, lekarze powinni dołożyć wszelkich starań, aby sklasyfikować zakażenie. Spośród różnych stosowanych systemów klasyfikacji najbardziej znany jest prawdopodobnie ten, który po raz pierwszy zaproponowano w 1998 roku[23] i który nadal jest zalecany przez Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC)[24] (Tabela 4.1)

TABELA 4.1 Klasyfikacja kandydozy sromowo-pochwowej i jej implikacje kliniczne.

Rodzaj zakażenia	Konsekwencje kliniczne
Bez powikłań	Wszystkie metody leczenia mają podobną skuteczność. Wybór można dostosować do indywidualnych potrzeb
Skomplikowane Ciężkie lub czynniki predysponujące Nawracające lub przewlekłe Kandydoza sromu i pochwy wywołana przez *Candida inne niż albicans*	Większe prawdopodobieństwo niepowodzenia krótkotrwałej terapii 50% przypadków ma charakter idiopatyczny Zazwyczaj wymaga leczenia podtrzymującego Większe prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii azolami

System ten rozróżnia niepowikłane i powikłane zakażenia drożdżakowe pochwy (VVC). Ogólnie rzecz biorąc, niepowikłane VVC dotykają kobiet bez czynników predysponujących do zakażeń drożdżakowych, takich jak cukrzyca lub stany immunosupresyjne; występują one sporadycznie (dwa lub mniej przypadków rocznie), charakteryzują się łagodnymi lub umiarkowanymi objawami, a ich przyczyną jest *C. albicans*. Ogólnie rzecz biorąc, kobiety z niepowikłanym VVC reagują na praktycznie każdą z dostępnych opcji leczenia. Powikłane VVC dotyczy kobiet, u których występuje co najmniej jeden z następujących czynników: 1) ciężka infekcja, 2) nawracające epizody (definiowane jako trzy lub więcej epizodów w poprzednim roku), 3) schorzenia, takie jak cukrzyca, podstawowy niedobór odporności lub terapia immunosupresyjna, lub 4) infekcje wywołane przez *Candida inne niż albicans*. Ogólnie rzecz biorąc, kobiety z powikłanym VVC rzadziej reagują na standardowe schematy leczenia przeciwgrzybiczego i wymagają ściślejszej obserwacji oraz bardziej agresywnych terapii. Należy jednak podkreślić, że każda kategoria powikłanego VVC wymaga indywidualnego podejścia do leczenia.

Ciężkie zakażenia

Objawy związane z VVC można oceniać w sposób półilościowy.[25] U kobiet z ciężką postacią VVC istnieje większe prawdopodobieństwo niepowodzenia standardowego leczenia VVC i powinny one otrzymywać dłuższe cykle leczenia.

Nawracające zakażenia

W oparciu głównie o konsensus ekspertów, obecna definicja RVVC to trzy lub więcej epizodów w ciągu ostatnich 12 miesięcy. U większości kobiet z RVVC nie ma znanych czynników predysponujących do infekcji i nie są wskazane dalsze badania. U większości kobiet dotkniętych tą chorobą,
C. albicans jest organizmem wywołującym chorobę. Kobiety z przewlekłą drożdżakową infekcją pochwy (VVC) mogą stanowić odrębną grupę w stosunku do kobiet z nawracającą drożdżakową infekcją pochwy (RVVC), jednak również należy je uznać za przypadki powikłane.[26] Ostatnio wydaje się, że szczepy *C. albicans* oporne na flukonazol stają się coraz częstszą i szczególnie problematyczną przyczyną RVVC.[27] Powszechnie uznaje się, że pewne schorzenia, w tym cukrzyca, leki stosowane w cukrzycy, takie jak inhibitory SGLT2, oraz stany immunosupresyjne i leki immunosupresyjne zwiększają kolonizację i ryzyko zakażenia *Candida* spp.[22] HIV nie jest uważany za czynnik predysponujący, ponieważ kobiety zakażone wirusem HIV i kobiety bez zakażenia HIV wykazują podobną odpowiedź na leczenie.[28]

Zakażenia wywołane przez *Candida inne niż albicans*

Ogólnie uważa się, że 90–95% kobiet z VVC ma zakażenia wywołane przez *C. albicans*. Jednak u kobiet z objawami można czasami wykryć inne organizmy, takie jak *C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei, C. tropicalis* i *Saccharomyces cerevisiae*. Istnieją pewne kontrowersje dotyczące tego, czy gatunki te mogą powodować prawdziwe zakażenia sromu i pochwy oraz w jakim stopniu ich obecność może po prostu stanowić bezobjawową kolonizację u kobiety, u której objawy mają inną przyczynę. W takich przypadkach leczenie organizmu i ponowne zgłoszenie się pacjentki po wyeliminowaniu organizmu może być jedynym sposobem ustalenia, czy organizm ten przyczynia się do objawów pacjentki.[29]

4.6
Objawy

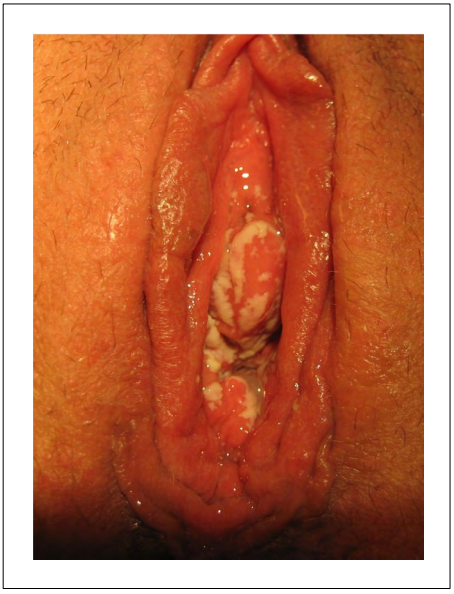
Objawy kliniczne i laboratoryjne VVC mogą być stosunkowo niespecyficzne. W klasycznym opisie VVC kobiety dotknięte tą chorobą skarżą się na nieprawidłową, gęstą, białą wydzielinę, swędzenie, podrażnienie i pieczenie. Mogą również zgłaszać trudności w oddawaniu moczu.[30] Jeśli prowadzą aktywne życie seksualne, mogą odczuwać ból podczas stosunku. Objawy często mają charakter stosunkowo ostry, ale mogą występować powtarzalnie u kobiet z nawracającymi infekcjami drożdżakowymi lub po prostu mieć przebieg przewlekły w przypadku przewlekłego VVC, spowodowanego albo błędną diagnozą, albo organizmem opornym na leczenie przeciwgrzybicze. Należy podkreślić, że objawy przypisywane VVC mogą mieć wiele innych potencjalnych przyczyn, w tym infekcje pochwy i dermatozy sromu. Obecność upławów opisywanych jako „serowate" oraz swędzenia, które występuje u 70–90% kobiet z VVC, zwiększa prawdopodobieństwo VVC; brak swędzenia lub objawów podrażnienia zmniejsza to prawdopodobieństwo.[31] W badaniu fizykalnym u kobiet z VVC może występować rumień *warg sromowych większych*, *mniejszych* lub przedsionka. (Ryc. 4.1)

W tych obszarach może wystąpić obrzęk lub pęknięcia. W przypadku silnego swędzenia można zaobserwować otarcia. (Ryc. 4.2)

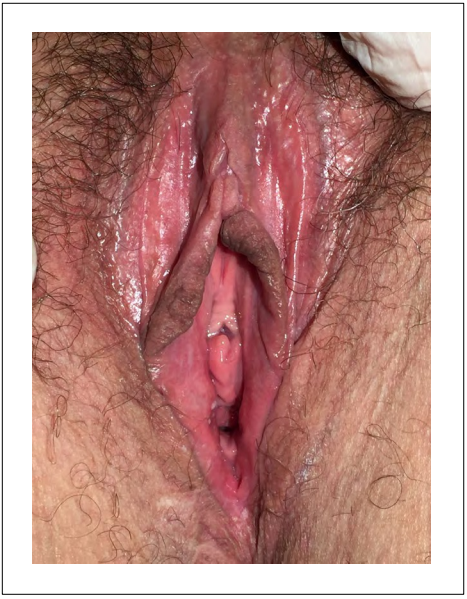
W badaniu wziernikowym może występować wysypka śluzówkowa pochwy. Można zaobserwować pleśniawki, czyli przylegającą białą wydzielinę na ściankach bocznych pochwy.[31] (Ryc. 4.3)

Wiele kobiet z objawowym VVC nie ma żadnych istotnych objawów fizycznych.

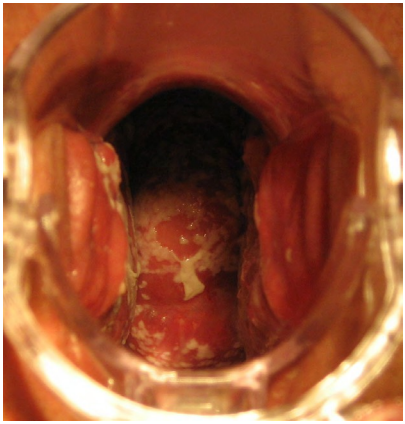
Zarówno objawy, jak i oznaki VVC stanowią szerokie spektrum. U kobiet dotkniętych chorobą mogą występować niektóre lub wszystkie z nich, a objawy i oznaki mogą dotyczyć sromu, pochwy lub obu tych obszarów.



Ryc. 4.1 Ostra kandydoza sromowo-pochwowa. Widoczna biała, „serowata" wydzielina, rumień sromu i obrzęk.



Ryc. 4.2 Ostra kandydoza sromowo-pochwowa. Zaczerwienienie i pęknięcia *bruzd* międzywargowych.



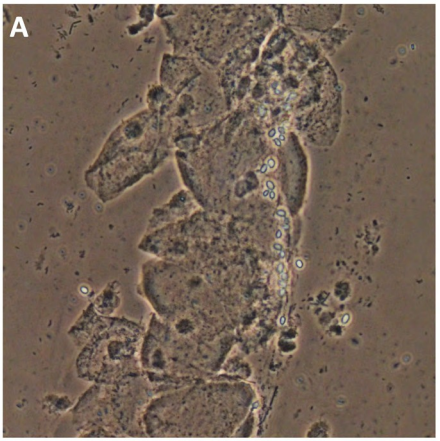
Ryc. 4.3 Ostra kandydoza sromu i pochwy. Biała, przylegająca wydzielina na ściankach bocznych pochwy i szyjce macicy.

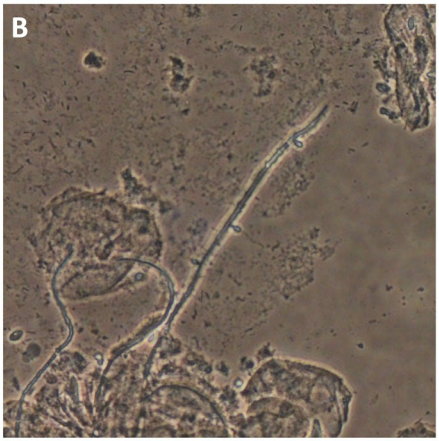
4.7 Diagnoza

Ponieważ bezobjawowa kolonizacja grzybami z rodzaju *Candida* jest powszechnym zjawiskiem, trafna diagnoza opiera się na zebraniu odpowiedniego wywiadu, a także na wykryciu drożdżaków za pomocą odpowiednich metod badawczych. Każda diagnoza, która nie uwzględnia wykrycia tego organizmu, wiąże się z ryzykiem błędnej diagnozy. W badaniu kobiet zamierzających samodzielnie leczyć ostre VVC tylko 33,7% miało wyłącznie VVC.[32] Podobnie diagnoza infekcji pochwy postawiona przez pielęgniarkę przez telefon wykazała słabą zgodność, wykraczającą poza przypadek, w rozpoznawaniu VVC.[33] Zatem w przypadkach, gdy pacjentki są leczone bez badania i pobrania próbek z pochwy w celu wykluczenia innych infekcji i wykrycia drożdżaków, jest to im-

Należy pamiętać, że prawdopodobieństwo błędnej diagnozy jest dość wysokie.

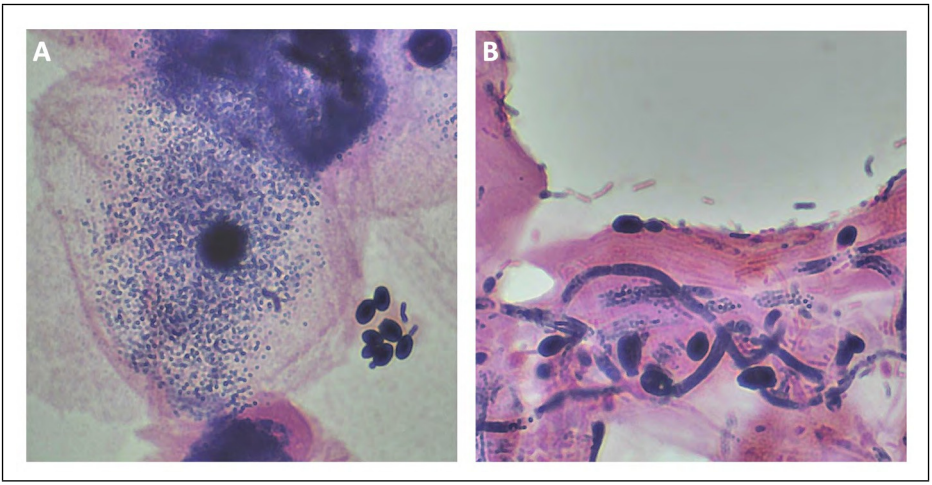
Ogólnie zaleca się, aby u wszystkich kobiet z objawami ze strony sromu i pochwy przeprowadzać badania laboratoryjne w gabinecie, obejmujące sprawdzenie pH pochwy, zmieszanie wydzieliny pochwowej z 10% KOH w celu wykrycia amin (test zapachowy) oraz wykonanie badań mikroskopowych wydzieliny zmieszanej z roztworem soli fizjologicznej oraz, oddzielnie, z 10% KOH (ważne, jeśli nie stosuje się kontrastu fazowego). U kobiet z VVC pH będzie często prawidłowe, a test na aminy





Ryc. 4.4 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy).
A – Blastospory (wynik hodowli dodatni dla *C. krusei*) B – Strzępki i blastospory (wynik hodowli dodatni dla *C. albicans*)

wynik będzie ujemny, a badanie mikroskopowe wykaże obecność blastospor, pseudohyf lub hyf lub innych elementów grzybowych. (Ryc. 4.4 i 4.5)



Ryc. 4.5 Barwienie metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja w oleju).

A – Blastospory B – Strzępki i blastospory

Mikroskopia, która ze swej natury jest metodą zależną od wykonawcy, ma dwa główne ograniczenia: niedodiagnozowanie i nadmierną diagnozę. Ogólnie szacowana czułość mikroskopii wykonywanej w warunkach badawczych wynosi około 56%; w warunkach środowiskowych czułość ta jest niższa.[34] Nadal istnieją poważne obawy dotyczące odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu VVC, który może sięgać nawet 49%.[35] Mikroskopia z kontrastem fazowym oraz szkolenia mogą znacznie poprawić kompetencje diagnostyczne.[36]

Testy amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT) w kierunku drożdżaków stały się powszechnie dostępne i mogą być stosowane u kobiet z objawami. W zależności od kraju testy te mogą być zatwierdzone przez organy rządowe lub mogą być jedynie zweryfikowane przez lokalne laboratorium. Ogólnie rzecz biorąc, testy NAAT charakteryzują się dość wysoką czułością (>90%) w przypadku *C. albicans*.[34, 37] W przypadku gatunków *Candida innych niż albicans* dane dotyczące skuteczności testów NAAT mogą być trudne do zmierzenia ze względu na niską częstość występowania takich zakażeń w badaniach klinicznych.[34, 37] Dlatego też, jeśli lekarze stosują testy NAAT do diagnozowania VVC, powinni być świadomi charakterystyki skuteczności konkretnego laboratorium, z którego usług korzystają, a także zdawać sobie sprawę, że testy NAAT mogą nie wykryć zakażeń drożdżakowych wywołanych przez rzadziej występujące organizmy.

Posiew drożdżaków pozostaje złotym standardem w potwierdzaniu rozpoznania VVC. U kobiet z niepowikłanym VVC posiew prawdopodobnie nie jest konieczny, ponieważ u większości pacjentek stan poprawia się po rozpoczęciu leczenia. Jednak u kobiet z powikłanym VVC posiew pomoże potwierdzić rozpoznanie, umożliwi określenie gatunku wywołującego zakażenie oraz zapewni dostępność drobnoustroju do badań wrażliwości. W przypadkach, w których podejrzewa się oporność na leki, można rozważyć wykonanie testów wrażliwości, ale lekarze powinni mieć świadomość, że wyniki testów wrażliwości przeprowadzonych przy pH 7, które jest standardem w większości laboratoriów klinicznych, mogą znacznie różnić się od wyników uzyskanych przy niższych wartościach pH.[38] W związku z tym testy wrażliwości dostarczą jedynie niewielkiej informacji na temat tego, które leki mogą być skuteczne. Porównując testy NAAT z posiewem, testy NAAT oferują zalety w postaci czasami większej dostępności i szybszego wyniku, ale są zazwyczaj droższe i mogą nie wykryć *Candida innych gatunków niż albicans*.

4.8
Leczenie kandydozy sromu i pochwy

Bezobjawowa kolonizacja

Chociaż bezobjawowa kolonizacja stanowi pierwszy etap rozwoju choroby objawowej, kobiety bez objawów nie powinny być poddawane badaniom przesiewowym w kierunku VVC, a te, u których przypadkowo stwierdzono dodatni wynik posiewu lub identyfikację drożdżaków w badaniu cytologicznym, nie wymagają żadnego leczenia.[39]

Niepowikłana kandydoza sromu i pochwy

Leki przeciwgrzybicze z grupy azoli są leczeniem z wyboru w niepowikłanych przypadkach VVC. Są one dostępne w wielu różnych postaciach, takich jak miejscowe kremy dopochwowe, maści i czopki. Niektóre z wielu opcji dostępnych na rynku międzynarodowym przedstawiono w tabeli 4.2; należy podkreślić, że lista ta nie jest wyczerpująca. Najczęściej stosowane leki, takie jak miejscowo stosowany klotrimazol, mikonazol lub ekonazol lub doustna pojedyncza dawka flukonazolu, pozwalają wyleczyć nawet 80–85% przypadków.[40–42] Miejscowo stosowane leki azolowe są dobrze tolerowane, chociaż w 1–10% przypadków zgłaszano działania niepożądane, takie jak lekkie pieczenie; reakcje alergiczne występują rzadko.[41] Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) zaleca również preparaty zawierające tiokonazol, butakonazol i terkonazol; wydają się one być mniej dostępne poza Stanami Zjednoczonymi. Ogólnie rzecz biorąc, ponieważ można oczekiwać podobnej skuteczności wszystkich dostępnych opcji, leczenie powinno być zindywidualizowane w zależności od dostępności leku, tolerancji, ceny i preferencji pacjenta.

TABELA 4.2 Powszechnie dostępne metody leczenia pacjentek z niepowikłaną kandydozą sromu i pochwy. Lista nie obejmuje wszystkich metod, a wymienione opcje mogą nie być dostępne we wszystkich krajach

Leczenie miejscowe (łagodne objawy)	
Klotrimazol	Tabletki dopochwowe 200 mg, raz dziennie (3 dni) Tabletki dopochwowe 100 mg, raz dziennie (7 dni) Krem 1%, 5 g dopochwowo raz dziennie (7 dni) Tabletka dopochwowa 500 mg, raz dziennie (1 dzień) Krem 1%, raz dziennie przez 7 dni
Ekonazol	Czopek dopochwowy 150 mg, dwa razy dziennie (1 dzień) Czopek dopochwowy 150 mg, raz dziennie (3 dni)
Fenticonazol	Kapsułka dopochwowa 600 mg, raz dziennie (1 dzień)
Izokonazol	Czopek dopochwowy 150 mg, dwa razy dziennie (1 dzień) Czopek dopochwowy 150 mg, raz dziennie (3 dni) Czopek dopochwowy 600 mg, raz dziennie (1 dzień)
Leczenie alternatywne (ciężkie objawy)	
Flukonazol	150 mg doustnie, dawka pojedyncza 50 mg doustnie, raz dziennie (7–14 dni) 100 mg doustnie, raz dziennie (14 dni) (w przypadku obniżonej odporności)
Itrakonazol	100 mg doustnie 2×2 kapsułki dziennie (1 dzień) 100 mg doustnie 1×2 kapsułki dziennie (3 dni)
Nystatyna	100 000 jednostek w tabletkach dopochwowych (14 dni) 200 000 jednostek w postaci tabletek dopochwowych (6 dni)

Nawracająca kandydoza sromu i pochwy wywołana przez *C. albicans*

Sposoby leczenia RVVC różnią się w zależności od kraju, w zależności od tradycji i znaczenia dominujących dziedzin badań, a także czynników regulacyjnych. Możliwości terapeutyczne w przypadku RVVC są złożone i obejmują miejscowe oraz doustne leki przeciwgrzybicze, a także kwas borowy podawany dopochwowo. Niezależnie od wybranego sposobu leczenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek planu terapeutycznego kluczowe znaczenie ma uzyskanie dodatniego wyniku posiewu drożdżaków. Hodowle drożdżaków pomagają ustalić diagnozę, określić gatunek organizmu wywołującego zakażenie oraz umożliwiają przeprowadzenie badań wrażliwości. Badania wrażliwości nie korelują jednak z wynikiem klinicznym, a ich wynik zależy od pH, przy którym są przeprowadzane.[38]

W przypadku kobiet z RVVC standardowym podejściem do leczenia zakażeń wywołanych przez *C. albicans* jest stosowanie pewnej formy terapii podtrzymującej. Standardowe leczenie potwierdzonych hodowlą przewlekłych lub nawracających zakażeń sromowo-pochwowych wywołanych *przez C.* albicans jest akceptowane w większości krajów. Schemat terapeutyczny przyjęty przez wielu ekspertów zakłada podawanie doustnego flukonazolu w dawce 150 mg co trzy dni przez trzy dawki, a następnie 150 mg raz w tygodniu przez sześć miesięcy. Stosując ten schemat, u 90% kobiet uzyskuje się dobrą kontrolę choroby[43] , a wykazano, że to proste podejście poprawia jakość życia u 96% kobiet.[44] Jednak rzadko prowadzi ono do wyleczenia, a nawroty występują często; w jednym z badań stwierdzono, że ponad 63% kobiet, które ukończyły terapię podtrzymującą, nadal cierpiało na infekcje.[45]

Jak omówiono poniżej, ostatnie obawy dotyczące stosowania flukonazolu u kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży ograniczają jego stosowanie w tej grupie pacjentek. Podobnie niewielka część kobiet może wykazywać nietolerancję lub alergię na flukonazol. Ponieważ flukonazol jest silnym inhibitorem cytochromu P450, istnieje wiele możliwych interakcji lekowych. Ponieważ nawet flukonazol stosowany w leczeniu podtrzymującym jest podawany w małych dawkach, nie jest jasne, czy interakcje te mają charakter wyłącznie teoretyczny. Osobnym problemem jest to, że flukonazol może wydłużać odstęp QT. Jednak wpływ na odstęp QT wydaje się być zależny od dawki i niewielki w porównaniu z częstością występowania w populacji ogólnej.[46] U kobiet, u których wykluczono flukonazol jako sposób leczenia, opcje obejmują stosowanie 1% kremu klotrimazolowego w dawce 5 gramów na noc przez 14 dni, a następnie 5 gramów dopochwowo dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy. Można by oczekiwać, że podobne miejscowe schematy podtrzymujące również byłyby skuteczne w kontrolowaniu RVVC. Niezależnie od schematu podtrzymującego, ponowna ocena pacjentki po rozpoczęciu terapii, najlepiej z powtórnymi posiewami drożdżaków, jest bardzo pomocna w określeniu odpowiedzi na leczenie.

W celu poprawy wyników leczenia można rozważyć zastosowanie środków wspomagających. Leczenie bezobjawowego partnera seksualnego nie wydaje się przynosić korzyści.[39] U kobiet z przewlekłym RVVC należy również rozważyć usunięcie wkładki domacicznej, ponieważ *C. albicans* może łatwiej się do niej przyczepiać, prawdopodobnie z powodu tworzenia się biofilmu na wkładce.[47] Po usunięciu wkładki domacicznej i leczeniu flukonazolem u kobiet dotkniętych chorobą istnieje większe prawdopodobieństwo, że pozostaną one bez nawrotów przez dłuższy okres czasu. W niewielkim badaniu pilotażowym dotyczącym podawania doustnych lub depotowych preparatów octanu medroksyprogesteronu (MPA) w przypadku RVVC kobiety poddane leczeniu opisywały zmniejszenie objawów w drugim roku terapii.[48] Kobiety, u których występują mniej niż trzy epizody VVC rocznie, ale u których występują inne powikłania (np. cukrzyczki z ciężką infekcją), powinny być leczone w sposób podobny do osób z RVVC. Na koniec należy zauważyć, że w wielu ośrodkach opieki specjalistycznej coraz częściej spotyka się zakażenia *C. albicans* oporne na azole. Zakażenia oporne są klinicznym

definicja, tj. kobieta, u której objawy utrzymują się, a wyniki posiewów pozostają dodatnie pomimo stosowania leczenia przeciwgrzybiczego. Dowody dotyczące opcji terapeutycznych są stosunkowo skąpe.[27] Ponieważ wiele gatunków Candida spp. *innych niż albicans* jest z natury opornych na azole, lekarze powinni rozważyć opcje terapeutyczne przedstawione w sekcji poświęconej *Candida spp. innym niż albicans*.

Zapalenie sromu i pochwy wywołane przez *Candida non-albicans*

Gdy w posiewie pobranym od kobiety z objawami sromowo-pochwowymi rozrasta się *Candida inna niż albicans*, lekarze powinni pamiętać, że objawy sromowo-pochwowe są często niespecyficzne i że objawy pacjentki mogą wynikać z innej przyczyny niż wyizolowany organizm (tj. vulvodynia, liszaj twardzinowy). Szacuje się na przykład, że 50% kobiet z rozrostem *drożdżaków z rodzaju Candida non-albicans* jest bezobjawowych.[49] Dlatego zaleca się, aby leczenie proponować wyłącznie kobietom z objawami, u których nie stwierdzono innej możliwej przyczyny. Leczenie azolami często nie przynosi oczekiwanych rezultatów w przypadku objawowego *zakażenia C. glabrata*; większość dostępnych opcji będzie polegać na stosowaniu leków sporządzanych indywidualnie. Jako rozsądne opcje sugeruje się miejscowe podawanie nystatyny (100 000 jednostek dopochwowo co noc przez miesiąc), kwasu borowego (kapsułki 600 mg dopochwowo co noc przez trzy tygodnie)[50] lub amfoterycyny B (czopki 50 mg dopochwowo co noc przez dwa tygodnie)[51] W szczególnie opornych przypadkach skuteczna okazała się w dwóch przypadkach [52] krem z 1 gramem flucytozyny i 100 mg amfoterycyny w bazie żelu nawilżającego w dawce całkowitej 8 g, podawany dopochwowo co noc przez 14 dni. Flucytozyna jest zarówno trudna do zdobycia, jak i w wielu krajach droga.

C. krusei, C. tropicalis i *S. cerevisiae* są niemal zawsze z natury oporne na flukonazol. Leczeniem z wyboru u kobiet z objawami jest miejscowe stosowanie klotrimazolu w dawce 100 mg dziennie przez dwa tygodnie, nystatyny[53]lub dopochwowego kwasu borowego. Kwas borowy do stosowania dopochwowego jest zalecany, jeśli azole nie działają.[29, 54] Lekarze powinni mieć świadomość, że Europejska Agencja Chemikaliów wydała ostrzeżenie dotyczące stosowania kwasu borowego, ponieważ uważa, że może on upośledzać płodność i wykazywać działanie embriotoksyczne.[55] Z drugiej strony CDC nie wspomina o żadnych istotnych obawach dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu borowego.[24] W wyniku tej kontrowersji kwas borowy nie jest łatwo dostępny w wielu krajach, pomimo dowodów wskazujących, że może on stanowić najlepszą opcję w leczeniu zakażeń drożdżakowych opornych na azole. Najwyraźniej nadal istnieje zapotrzebowanie na lepsze opcje terapeutyczne w przypadku zakażeń drożdżakami *innymi* niż *C. albicans* oraz zakażeń *C. albicans* opornych na azole.

4,9
Sytuacje szczególne

Dzieci w wieku przedpokwitaniowym

Zakłada się, że prawdopodobieństwo wystąpienia u noworodków donoszonych pleśniawki jamy ustnej lub „pieluszkowego zapalenia skóry" w pierwszym roku życia jest większe u tych, u których doszło do kolonizacji w wyniku przeniesienia z matki na noworodka podczas porodu drogami natury.[56, 57] W tych wcześniejszych publikacjach sugerowano profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze w ostatnich tygodniach ciąży u kobiet z bezobjawową kolonizacją, aby zapobiec przeniesieniu zakażenia na noworodka podczas porodu drogami natury. Jednak ze względu na brak danych wysokiej jakości oraz trudności związane z wdrożeniem

O ile nam wiadomo, poza Niemcami żadne inne państwo nie wdrożyło tak szeroko zakrojonego programu badań przesiewowych mającego na celu wykrycie kobiet z kolonizacją *C. albicans*.[11] Po początkowym okresie poporodowym, ze względu na zmniejszoną estrogenizację pochwy, u dziewcząt w okresie przedmiesiączkowym znacznie rzadziej dochodzi do kolonizacji *Candida* spp. i objawowego VVC.[14] Chociaż u dziewcząt przed pierwszą miesiączką z dolegliwościami sromowo-pochwowymi można uzyskać hodowle drożdżaków, należy oczekiwać, że u zdecydowanej większości z nich nie występuje VVC i że leczenie przeciwgrzybicze nie będzie skuteczne.

Ciąża

Ciąża jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju VVC, prawdopodobnie z powodu czynników związanych z ciążą, w tym podwyższonego poziomu estrogenu, zwiększonej ilości glikogenu w pochwie oraz zmian w układzie odpornościowym. W czasie ciąży zaleca się miejscowe leczenie pochwy azolami, najlepiej klotrimazolem. Uważamy, że zgodnie z wynikami badań uzasadnione jest rozważenie dłuższego cyklu leczenia trwającego 7–14 dni. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży nie należy stosować kwasu borowego. Chociaż istnieje niewiele badań klinicznych dotyczących stosowania chlorku dequalinium jako alternatywnego leczenia w czasie ciąży, dostępne dane sugerują dobrą tolerancję i skuteczność. Dlatego chlorek dequalinium można uznać za opcję terapeutyczną w przypadku VVC w czasie ciąży w krajach, w których jest on dostępny.[58-60]

Doustny flukonazol może wiązać się z wadami rozwojowymi, takimi jak transpozycja dużych naczyń krwionośnych i rozszczep podniebienia, a także z poronieniami. W ramach amerykańskiego badania National Birth Defects Prevention Study przeanalizowano dane dotyczące 43 257 kobiet i stwierdzono istotny związek między stosowaniem niskich dawek flukonazolu w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem rozszczepu wargi i podniebienia u płodu oraz transpozycji dużych naczyń[61] ; podobne wyniki odnotowano w duńskim rejestrze oraz w badaniu kanadyjskim.[62, 63] W związku z tym nie zaleca się stosowania doustnego flukonazolu we wczesnym okresie ciąży.
Bardziej kontrowersyjną kwestią jest to, czy leczenie VVC może poprawić wynik ciąży. Chociaż niektóre badania sugerują, że kolonizacja *C. albicans* wiąże się z porodem przedwczesnym, a jedno prospektywne badanie z randomizacją sugerowało, że leczenie klotrimazolem może zmniejszyć ryzyko, dane są niewystarczające, aby zalecać badania przesiewowe lub leczenie VVC u bezobjawowych kobiet w ciąży.[64,65] Potrzebne są dodatkowe badania o wyższej jakości w celu dalszego zbadania możliwego związku między VVC a wynikiem ciąży.

Mamy po porodzie i karmiące piersią

Ogólnie rzecz biorąc, kobiety z objawowym zakażeniem drożdżakowym pochwy, które są w okresie poporodowym lub karmią piersią, można leczyć podobnie jak inne zdrowe kobiety. Uważa się, że stosowanie flukonazolu u kobiet karmiących piersią jest bezpieczne.

Menopauza

Ogólnie rzecz biorąc, ponieważ uważa się, że estrogen jest hormonem związanym z objawową VVC, kobiety w okresie menopauzy są mniej narażone na VVC.[66] Kobiety w okresie menopauzy, które stosują hormonalną terapię menopauzalną, wydają się być bardziej narażone na VVC niż te, które jej nie stosują, a także są bardziej narażone na nawrót choroby.[67]

Osłabienie odporności

Kobiety z niedoborami odporności są bardziej narażone na kolonizację drożdżakami i mają mniejsze szanse na wyleczenie infekcji. W związku z tym należy rozważyć zastosowanie schematów leczenia o dłuższym czasie trwania niż w przypadku niepowikłanych infekcji oraz zalecić kontrolę w celu upewnienia się, że leczenie było skuteczne.

4.10
Perspektywy na przyszłość

Obecne wytyczne zalecają stosowanie flukonazolu w celu zwalczania RVVC u większości kobiet, jednak pojawiająca się oporność i niepowodzenia terapeutyczne powodują, że potrzebne są lepsze opcje leczenia. Wkrótce mogą pojawić się nowe leki, które mogą zmienić obecne algorytmy leczenia. Ibreksafungerp, środek doustny, który oddziałuje na ścianę komórkową zamiast na błonę komórkową (cel azoli), został niedawno zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych jako schemat dawkowania dwóch dawek dziennie w ostrym VVC, ale nie jest dostępny w Europie. Opublikowane dane sugerują, że jest on tak samo skuteczny, jak można by oczekiwać po flukonazolu w dawce pojedynczej.[68] Jego rola oraz optymalne dawkowanie w leczeniu RVVC i opornych zakażeń drożdżakowych pozostają do wyjaśnienia. W przypadku RVVC otesekonazol wykazał lepsze wyniki w zmniejszaniu nawrotów *C. albicans*. W podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu kontrolowanym z udziałem kobiet z RVVC pacjentki leczone VT-1161 w dawce wysokiej lub niskiej przez 12 lub 24 tygodnie wykazały znacznie niższy odsetek nawrotów niż osoby otrzymujące placebo w 48. tygodniu badania (4% *vs.* 52%).[69] Otesekonazol wkrótce zostanie zarejestrowany w Europie, a niedawno został zatwierdzony przez FDA w Stanach Zjednoczonych. Jednak ostrzeżenie FDA, że nie należy go stosować u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na połączenie nieprawidłowości oczu u potomstwa ciężarnych szczurzyc oraz 690-dniowego okresu narażenia na lek, może znacznie ograniczyć jego stosowanie. Żaden z tych leków nie jest zatwierdzony do stosowania w ciąży. Jako alternatywę dla leków przeciwgrzybiczych, szczepienie przeciwko *C. albicans* w badaniu fazy 2 sugerowało, że jest ono w stanie zmniejszyć częstotliwość objawowego VVC nawet o 12 miesięcy, ale tylko w podgrupie kobiet poniżej 40 roku życia.[70]

Oprócz nieustannego zapotrzebowania na nowe środki terapeutyczne istnieje wiele ważnych zagadnień badawczych, które pozostają bez odpowiedzi. Wiele z nich dotyczy podstawowych kwestii patofizjologicznych, takich jak czynniki zjadliwości lub adhezji gatunków Candida, które odgrywają rolę w wywoływaniu zakażeń, czy też dokładne mechanizmy sprawiające, że niektóre kobiety są bardziej podatne na VVC niż inne. Szybkie, łatwe i dokładne metody diagnostyczne, najlepiej dostępne bezpośrednio dla pacjentek, znacznie poprawiłyby opiekę nad kobietami dotkniętymi tą chorobą. Wreszcie, zrozumienie potencjalnej roli leków modulujących układ odpornościowy oraz tego, jak wpływają one na odpowiedź pacjentki, może rzucić więcej światła na optymalne postępowanie z pacjentką.

Pomimo tych utrzymujących się potrzeb należy podkreślić, że wykorzystanie aktualnego stanu wiedzy w leczeniu kobiet z VVC często pozwala osiągnąć doskonałe wyniki terapeutyczne i zapewnić satysfakcję pacjentek.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość dowodów	Siła zalecenia
W przypadku kobiet z nawracającą kandydozą sromu i pochwy nie zaleca się oceny i leczenia źródła pochodzenia jelitowego lub związanego z partnerem.	1a	A
Lekarze powinni klasyfikować kandydozę (powikłaną *vs.* niepowikłaną oraz według stopnia nasilenia).	5	D
Bezobjawowa kolonizacja nie powinna być powodem do leczenia.	2a	B
Nie zaleca się samodzielnego diagnozowania ani diagnozowania na podstawie obserwacji.	2b	B
Do oceny kobiet z podejrzeniem ostrej kandydozy sromu i pochwy zaleca się pomiar pH, test zapachowy oraz badanie mikroskopowe preparatu mokrego.	3a	B
Do diagnozowania kandydozy sromowo-pochwowej u kobiet z objawami można stosować zatwierdzone testy amplifikacji kwasu nukleinowego.	1a	A
Hodowla d r o żdżaków pozostaje złotym standardem w potwierdzaniu rozpoznania kandydozy sromowo-pochwowej.	1a	A
U kobiet z niepowikłaną kandydozą sromu i pochwy posiew zazwyczaj nie jest konieczny.	5	D
U kobiet z podejrzeniem powikłanej kandydozy sromu i pochwy zaleca się wykonanie posiewu.	5	D
W przypadkach, w których podejrzewa się oporność na leki, można rozważyć wykonanie badania wrażliwości.	5	D
Leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, w tym miejscowo stosowane klotrimazol, mikonazol lub ekonazol lub doustny flukonazol w dawce jednorazowej, są leczeniem z wyboru w niepowikłanych przypadkach kandydozy sromowo-pochwowej.	1a	A
Dodatni wynik posiewu drożdżaków ma kluczowe znaczenie przed rozpoczęciem leczenia supresyjnego nawracającej kandydozy sromu i pochwy.	2b	B
Badanie wrażliwości nie jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia supresyjnego nawracającej kandydozy sromu i pochwy.	5	D
W przypadku nawracającej kandydozy sromu i pochwy najczęściej zalecanym schematem leczenia jest doustny flukonazol w dawce 150 mg co trzy dni przez trzy dawki, a następnie 150 mg raz w tygodniu przez sześć miesięcy.	1a	A
W przypadku nawracającej kandydozy sromu i pochwy, jeśli nie można zastosować flukonazolu, można rozważyć stosowanie 1% kremu z klotrimazolem w dawce 5 gramów na noc przez 14 dni, a następnie 5 gramów dopochwowo dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy.	1a	A
Można rozważyć zastosowanie środków pomocniczych w celu poprawy wyników leczenia pacjentek.	5	D
U kobiet z przewlekłą lub nawracającą kandydozą sromu i pochwy należy rozważyć usunięcie wkładki domacicznej.	4	C
W przypadku nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej można rozważyć zastosowanie octanu medroksyprogesteronu.	5	D
Kobiety, u których występują mniej niż trzy epizody kandydozy sromowo-pochwowej rocznie, ale u których występują inne powikłania, powinny być leczone w sposób podobny do osób z nawracającą kandydozą sromowo-pochwową.	1b	A

W przypadku kobiet z objawami, u których wykryto drożdżaki *z rodzaju Candida inne niż Candida albicans*, zaleca się rozpoczęcie leczenia tylko wtedy, gdy nie stwierdzono żadnych innych przyczyn.	5	D
W przypadku *Candida glabrata* większość opcji będzie polegać na stosowaniu leków sporządzanych indywidualnie.	4	C
W przypadku *Candida krusei, C. tropicalis* i *Saccharomyces cerevisiae* leczeniem z wyboru u kobiet z objawami jest miejscowe stosowanie klotrimazolu w dawce 100 mg dziennie przez dwa tygodnie, nystatyny lub kwasu borowego.	4	C
Mimo obaw dotyczących bezpieczeństwa, dopochwowy kwas borowy może stanowić najlepszą opcję w leczeniu zakażeń drożdżakowych opornych na azole.	4	C
W czasie ciąży zaleca się leczenie dopochwowe długotrwałymi cyklami miejscowych azoli, najlepiej klotrimazolu.	1a	A
Kwas borowy nie powinien być stosowany w czasie ciąży.	5	D
Nie zaleca się stosowania doustnego flukonazolu we wczesnym okresie ciąży.	1a	A
Kobiety z objawową kandydozą sromu i pochwy, które karmią piersią, mogą być leczone podobnie jak inne zdrowe kobiety, w tym flukonazolem.	1b	A
Kobiety z obniżoną odpornością cierpiące na kandydozę sromu i pochwy powinny otrzymywać dłuższe schematy leczenia i być objęte obserwacją w celu upewnienia się, że leczenie było skuteczne.	5	D
Ibreksafungerp i otesekonazol to nowe leki, które mogą w przyszłości zmienić algorytmy postępowania, ale są przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub u tych, które mogą zajść w ciążę w najbliższej (ibreksafungerp) lub dalszej (otesekonazol) przyszłości.	1b	A

Bibliografia

1. Rolo, J.; Faria-Gonçalves, P.; Barata, T.; Oliveira, A. S.; Gaspar, C.; Ferreira, S. S.; Palmeira-de-Oliveira, R.; Martinez-de-Oliveira, J.; Costa-de-Oliveira, S.; Palmeira-de-Oliveira, A., Rozkład gatunków i profile wrażliwości na leki przeciwgrzybicze izolatów pochodzących od kobiet z niepowtarzającą się i nawracającą kandydozą sromowo-pochwową. *Microb Drug Resist* 2021, 27, (8), 1087-1095.
2. Sasani, E.; Rafat, Z.; Ashrafi, K.; Salimi, Y.; Zandi, M.; Soltani, S.; Hashemi, F.; Hashemi, S. J., Kandydoza sromu i pochwy w Iranie: przegląd systematyczny i metaanaliza dotycząca epidemiologii, objawów klinicznych, cech demograficznych, czynników ryzyka, czynników etiologicznych i diagnostyki laboratoryjnej. *Microb Pathog* 2021, 154, 104802.
3. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 Europejskie (IUSTI/WHO) wytyczne Międzynarodowej Unii ds. Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (IUSTI) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczące postępowania w przypadku upławów. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
4. Sobel, J. D., Kandydoza narządów płciowych. *Medicine* 2014, 42, (7), 364-368.
5. Gharehbolagh, S. A.; Fallah, B.; Izadi, A.; Ardestani, Z. S.; Malekifar, P.; A, M. B.; Mahmoudi, S., Rozpowszechnienie, wzorce wrażliwości na leki przeciwgrzybicze oraz częstość występowania Candida africana w obrębie kompleksu gatunków Candida albicans: przegląd systematyczny i metaanaliza. *PLoS One* 2020, 15, (8), e0237046.
6. Borman, A. M.; Johnson, E. M., Zmiany nazw grzybów o znaczeniu medycznym w latach 2018–2019. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (2).
7. Yano, J.; Peters, B. M.; Noverr, M. C.; Fidel, P. L., Jr., Nowy mechanizm leżący u podstaw immunopatogenezy kandydozy sromowo-pochwowej: „anergia neutrofilów". *Infect Immun* 2018, 86, (3).
8. De Bernardis, F.; Graziani, S.; Tirelli, F.; Antonopoulou, S., Zapalenie pochwy wywołane przez Candida: zjadliwość, odpowiedź gospodarza i perspektywy szczepionkowe. *Med Mycol* 2018, 56, (suppl_1), 26-31.

9. Swidsinski, A.; Guschin, A.; Tang, Q.; Dörffel, Y.; Verstraelen, H.; Tertychnyy, A.; Khayrullina, G.; Luo, X.; Sobel, J. D.; Jiang, X., Kandydoza sromu i pochwy: zmiany histologiczne mają charakter przede wszystkim polimikrobiologiczny i inwazyjny i nie zawierają biofilmów. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (1), 91.e1-91.e8.
10. Oliveira, A. S.; Rolo, J.; Gaspar, C.; Palmeira de Oliveira, R.; Martinez de Oliveira, J.; Palmeira de Oliveira, A., Alergiczne zapalenie sromu i pochwy: systematyczny przegląd literatury. *Arch Gynecol Obstet* 2022, 306, (3), 593-622.
11. Farr, A.; Effendy, I.; Frey Tirri, B.; Hof, H.; Mayser, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schaefer, A. P. A.; Sustr, V.; Will-inger, B.; Mendling, W., Wytyczne: Kandydoza sromowo-pochwowa (AWMF 015/072, poziom S2k). *Mycoses* 2021, 64, (6), 583-602.
12. Drell, T.; Lillsaar, T.; Tummeleht, L.; Simm, J.; Aaspöllu, A.; Väin, E.; Saarma, I.; Salumets, A.; Donders, G. G.; Metsis, M., Charakterystyka mikrobiomu i mikobiomu pochwy u bezobjawowych estońskich kobiet w wieku rozrodczym. *PLoS One* 2013, 8, (1), e54379.
13. Foxman, B.; Muraglia, R.; Dietz, J. P.; Sobel, J. D.; Wagner, J., Częstość występowania nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej w 5 krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych: wyniki internetowej ankiety panelowej. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (3), 340-5.
14. Dennerstein, G. J.; Ellis, D. H., Estrogen, glikogen i kandydoza pochwy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001, 41, (3), 326-8.
15. Benedict, K.; Lyman, M.; Jackson, B. R., Możliwe błędne rozpoznanie, niewłaściwe leczenie empiryczne i możliwości zwiększenia liczby badań diagnostycznych u pacjentek z kandydozą sromowo-pochwową – Stany Zjednoczone, 2018. *PLoS One* 2022, 17, (4), e0267866.
16. Hurley, R., Grzybicze zapalenie pochwy. *Proc R Soc Med* 1977, 70 Suppl 4, (Suppl 4), 1-2.
17. Blostein, F.; Levin-Sparenberg, E.; Wagner, J.; Foxman, B., Nawracająca kandydoza sromu i pochwy. *Ann Epidemiol* 2017, 27, (9), 575-582.e3.
18. Denning, D. W.; Kneale, M.; Sobel, J. D.; Rautemaa-Richardson, R., Globalne obciążenie nawracającą kandydozą sromowo-pochwową: przegląd systematyczny. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), e339-e347.
19. Aballéa, S.; Guelfucci, F.; Wagner, J.; Khemiri, A.; Dietz, J. P.; Sobel, J.; Toumi, M., Subiektywny stan zdrowia i jakość życia związana ze zdrowiem wśród kobiet z nawracającą kandydozą sromowo-pochwową (RVVC) w Europie i USA. *Health Qual Life Outcomes* 2013, 11, 169.
20. Zhu, Y. X.; Li, T.; Fan, S. R.; Liu, X. P.; Liang, Y. H.; Liu, P., Jakość życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą kwestionariusza Short-Form 36 (SF-36) u pacjentek z nawracającą kandydozą sromowo-pochwową. Health Qual Life Outcomes 2016, 14, 65.
21. Shukla, A.; Sobel, J. D., Zapalenie sromu i pochwy wywołane przez gatunki Candida po ekspozycji na antybiotyki. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (11), 44.
22. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Fung, A.; Mayer, C.; Capuano, G.; Ways, K.; Usiskin, K., Grzybicze zakażenia narządów płciowych związane ze stosowaniem kanagliflozyny, inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, u pacjentów z cukrzycą typu 2: zbiorcza analiza badań klinicznych. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (6), 1109-19.
23. Sobel, J. D.; Faro, S.; Force, R. W.; Foxman, B.; Ledger, W. J.; Nyirjesy, P. R.; Reed, B. D.; Summers, P. R., Kandydoza sromu i pochwy: uwagi epidemiologiczne, diagnostyczne i terapeutyczne. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 203-11.
24. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Wytyczne dotyczące leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
25. Sobel, J. D.; Kapernick, P. S.; Zervos, M.; Reed, B. D.; Hooton, T.; Soper, D.; Nyirjesy, P.; Heine, M. W.; Willems, J.; Panzer, H.; Wittes, H., Leczenie powikłanego zapalenia pochwy wywołanego przez Candida: porównanie pojedynczej i sekwencyjnej dawki flukonazolu. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (2), 363-9.
26. Hong, E.; Dixit, S.; Fidel, P. L.; Bradford, J.; Fischer, G., Grzybica sromu i pochwy jako choroba przewlekła: kryteria diagnostyczne i definicja. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (1), 31-8.
27. Sobel, J. D.; Sobel, R., Aktualne opcje leczenia kandydozy sromowo-pochwowej wywołanej przez gatunki Candida oporne na azole. *Expert Opin Pharmacother* 2018, 19, (9), 971-977.
28. Pappas, P. G.; Kauffman, C. A.; Andes, D. R.; Clancy, C. J.; Marr, K. A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A. C.; Schuster, M. G.; Vazquez, J. A.; Walsh, T. J.; Zaoutis, T. E.; Sobel, J. D., Wytyczne dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu kandydozy: aktualizacja z 2016 r. opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych. *Clin Infect Dis* 2016, 62, (4), e1-50.
29. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Zapalenie sromu i pochwy wywołane przez Candida inne niż albicans: doświadczenia terapeutyczne w specjalistycznym centrum leczenia zapalenia pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
30. Eckert, L. O.; Hawes, S. E.; Stevens, C. E.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Holmes, K. K., Grzybica sromu i pochwy wywołana przez Candida: objawy kliniczne, czynniki ryzyka, algorytm postępowania. *Obstet Gynecol* 1998, 92, (5), 757-65.
31. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cohrssen, A., Ocena dolegliwości pochwowych. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
32. Ferris, D. G.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Soper, D.; Pavletic, A.; Litaker, M. S., Niewłaściwe stosowanie dostępnych bez recepty leków przeciwgrzybiczych związane z samodzielnie rozpoznaną kandydozą sromowo-pochwową. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (3), 419-25.
33. Allen-Davis, J. T.; Beck, A.; Parker, R.; Ellis, J. L.; Polley, D., Ocena dolegliwości sromowo-pochwowych: dokładność selekcji telefonicznej i diagnozy w gabinecie. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (1), 18-22.

34. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Nyirjesy, P.; Paradis, S.; Kodsi, S.; Cooper, C. K., Skuteczność diagnostyczna testu molekularnego w porównaniu z oceną kliniczną zapalenia pochwy. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (6).
35. Ledger, W. J.; Polaneczky, M. M.; Yih, M. C.; Jeremias, J.; Tolbert, V.; Witkin, S. S., Trudności w diagnozowaniu zapalenia pochwy wywołanego przez Candida. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2000, 9, (2), 66-69.
36. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Wpływ krótkiego szkolenia na naukę mikroskopii płynu pochwowego (preparat mokry). *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
37. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Walidacja kliniczna nowego testu molekularnego (Seegene Allplex™ Vaginitis) do diagnostyki zapalenia pochwy: badanie przekrojowe. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
38. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautemaa-Richardson, R.; Sobel, J. D., Wpływ pH na wrażliwość in vitro Candida glabrata i Candida albicans na 11 środków przeciwgrzybiczych oraz implikacje dla zastosowania klinicznego. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
39. Sobel, J. D., Kandydoza sromu i pochwy. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
40. Pitsouni, E.; Iavazzo, C.; Falagas, M. E., Itrakonazol a flukonazol w leczeniu niepowikłanej ostrej kandydozy pochwy i sromu u kobiet niebędących w ciąży: metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (2), 153-60.
41. Mendling, W.; Krauss, C.; Fladung, B., Wieloośrodkowe badanie kliniczne porównujące skuteczność i tolerancję miejscowej terapii skojarzonej klotrimazolem (Canesten, dwie postacie) z doustną pojedynczą dawką flukonazolu (Diflucan) w grzybicach sromu i pochwy. *Mycoses* 2004, 47, (3-4), 136-42.
42. Nurbhai, M.; Grimshaw, J.; Watson, M.; Bond, C.; Mollison, J.; Ludbrook, A., Doustne a dopochwowe leczenie przeciwgrzybicze imidazolami i triazolami w przypadku niepowikłanej kandydozy sromowo-pochwowej (pleśniawki). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (4), Cd002845.
43. Sobel, J. D.; Wiesenfeld, H. C.; Martens, M.; Danna, P.; Hooton, T. M.; Rompalo, A.; Sperling, M.; Livengood, C., III; Horowitz, B.; Von Thron, J.; Edwards, L.; Panzer, H.; Chu, T. C., Terapia podtrzymująca flukonazolem w nawracającej kandydozie sromowo-pochwowej. *N Engl J Med* 2004, 351, (9), 876-83.
44. Nguyen, Y.; Lee, A.; Fischer, G., Jakość życia pacjentek z przewlekłą kandydozą sromowo-pochwową: badanie przed i po dotyczące wpływu doustnej terapii flukonazolem. *Australas J Dermatol* 2017, 58, (4), e176-e181.
45. Crouss, T.; Sobel, J. D.; Smith, K.; Nyirjesy, P., Długoterminowe wyniki leczenia kobiet z nawracającą kandydozą sromowo-pochwową po cyklu podtrzymującej terapii przeciwgrzybiczej. *J Low Genit Tract Dis* 2018, 22, (4), 382-386.
46. Berger, F. A.; Monadian, N.; de Groot, N. M. S.; Santbergen, B.; van der Sijs, H.; Becker, M. L.; Broers, A. E. C.; van Gelder, T.; van den Bemt, P., Wydłużenie odstępu QTc podczas terapii skojarzonej cyprofloksacyną i flukonazolem: częstość występowania i związane z tym czynniki ryzyka. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84, (2), 369-378.
47. Cakiroglu, Y.; Caliskan, S.; Doger, E.; Ozcan, S.; Caliskan, E., Czy usunięcie wkładki domacicznej zawierającej miedź (CU-IUD) u pacjentek z Candida tworzącą biofilm rzeczywiście pozwala utrzymać ustępowanie objawów klinicznych? *J Obstet Gynaecol* 2015, 35, (6), 600-3.
48. Špaček, J.; Kestřánek, J.; Jílek, P.; Leško, D.; Plucnarová, S.; Buchta, V., Porównanie dwóch długoterminowych schematów leczenia gestagenowego w leczeniu nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej: badanie pilotażowe. Mycoses 2017, 60, (4), 260-265.
49. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Kandydoza sromu i pochwy wywołana przez gatunki Candida inne niż albicans: nowe spostrzeżenia. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
50. Sobel, J. D.; Chaim, W.; Nagappan, V.; Leaman, D., Leczenie zapalenia pochwy wywołanego przez Candida glabrata: stosowanie miejscowego kwasu borowego i flucytozyny. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189, (5), 1297-300.
51. Phillips, A. J., Leczenie zapalenia pochwy wywołanego przez Candida inne niż albicans za pomocą czopków dopochwowych z amfoterycyną B. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192, (6), 2009-12; dyskusja 2012-3.
52. White, D. J.; Habib, A. R.; Vanthuyne, A.; Langford, S.; Symonds, M., Łączone miejscowe stosowanie flucytozyny i amfoterycyny B w leczeniu opornych na leczenie zakażeń pochwy wywołanych przez Candida glabrata. *Sex Transm Infect* 2001, 77, (3), 212-3.
53. Singh, S.; Sobel, J. D.; Bhargava, P.; Boikov, D.; Vazquez, J. A., Zapalenie pochwy wywołane przez Candida krusei: epidemiologia, aspekty kliniczne i leczenie. *Clin Infect Dis* 2002, 35, (9), 1066-70.
54. Sobel, J. D.; Suprapaneni, S., Zakażenie pochwy wywołane przez Candida parapsilosis – nowe ognisko oporności na leki azolowe. *Curr Infect Dis Rep* 2018, 20, (11), 43.
55. Felix, T. C.; de Brito Röder, D. V. D.; Dos Santos Pedroso, R., Terapie alternatywne i uzupełniające w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej. *Folia Microbiol (Praga)* 2019, 64, (2), 133–141.
56. Blaschke-Hellmessen, R., [Badania epidemiologiczne dotyczące występowania drożdżaków u dzieci i ich matek]. *Mykosen* 1968, 11, (9), 611-6.
57. Schnell, J. D., Epidemiologia i profilaktyka grzybic okołoporodowych. *Chemotherapy* 1982, 28 Suppl 1, 66-72.
58. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Stosowanie miejscowo podawanego chlorku dequalinium w leczeniu infekcji pochwy: przegląd literatury. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
59. Frey Tirri, B., Miejscowe środki przeciwbakteryjne stosowane w pochwie. *Curr Probl Dermatol* 2011, 40, 36-47.
60. Della Casa, V.; Noll, H.; Gonser, S.; Grob, P.; Graf, F.; Pohlig, G., Działanie przeciwbakteryjne chlorku dequalinium przeciwko głównym drobnoustrojom wywołującym infekcje pochwy. *Arzneimittelforschung* 2002, 52, (9), 699-705.

61. Howley, M. M.; Carter, T. C.; Browne, M. L.; Romitti, P. A.; Cunniff, C. M.; Druschel, C. M., Stosowanie flukonazolu a wady wrodzone w ramach Narodowego Badania Zapobiegania Wadom Wrodzonym. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (5), 657.e1-9.
62. Mølgaard-Nielsen, D.; Svanström, H.; Melbye, M.; Hviid, A.; Pasternak, B., Związek między stosowaniem doustnego flukonazolu w czasie ciąży a ryzykiem samoistnej poronienia i porodu martwego. *JAMA* 2016, 315, (1), 58-67.
63. Bérard, A.; Sheehy, O.; Zhao, J. P.; Gorgui, J.; Bernatsky, S.; de Moura, C. S.; Abrahamowicz, M., Związki między niskimi i wysokimi dawkami doustnego flukonazolu a wynikami ciąży: 3 zagnieżdżone badania kliniczno-kontrolne. *Cmaj* 2019, 191, (7), E179-e187.
64. Farr, A.; Kiss, H.; Holzer, I.; Husslein, P.; Hagmann, M.; Petricevic, L., Wpływ bezobjawowej kolonizacji pochwy przez Candida albicans na wynik ciąży. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015, 94, (9), 989-96.
65. Holzer, I.; Farr, A.; Kiss, H.; Hagmann, M.; Petricevic, L., Kolonizacja gatunkami Candida jest bardziej szkodliwa w drugim trymestrze ciąży. *Arch Gynecol Obstet* 2017, 295, (4), 891-895.
66. Nyirjesy, P.; Leigh, R. D.; Mathew, L.; Lev-Sagie, A.; Culhane, J. F., Przewlekłe zapalenie sromu i pochwy u kobiet powyżej 50. roku życia: analiza prospektywnej bazy danych. *J Low Genit Tract Dis* 2012, 16, (1), 24-9.
67. Fischer, G.; Bradford, J., Kandydoza sromu i pochwy u kobiet po menopauzie: rola hormonalnej terapii zastępczej. *J Low Genit Tract Dis* 2011, 15, (4), 263-7.
68. Schwebke, J. R.; Sobel, R.; Gersten, J. K.; Sussman, S. A.; Lederman, S. N.; Jacobs, M. A.; Chappell, B. T.; Weinstein, D. L.; Moffett, A. H.; Azie, N. E.; Angulo, D. A.; Harriott, I. A.; Borroto-Esoda, K.; Ghannoum, M. A.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D., Ibrexafungerp w porównaniu z placebo w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej: randomizowane, kontrolowane badanie porównawcze III fazy (VANISH 303). *Clin Infect Dis* 2022, 74, (11), 1979-1985.
69. Brand, S. R.; Degenhardt, T. P.; Person, K.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schotzinger, R. J.; Tavakkol, A., Badanie fazy II, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, dotyczące ustalania dawki, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa doustnie podawanego preparatu VT-1161 w leczeniu nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 218, (6), 624.e1-624.e9.
70. Edwards, J. E., Jr.; Schwartz, M. M.; Schmidt, C. S.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schodel, F.; Marchus, E.; Lizakowski, M.; DeMontigny, E. A.; Hoeg, J.; Holmberg, T.; Cooke, M. T.; Hoover, K.; Edwards, L.; Jacobs, M.; Sussman, S.; Augenbraun, M.; Drusano, M.; Yeaman, M. R.; Ibrahim, A. S.; Filler, S. G.; Hennessey, J. P., Jr., Grzybicza szczepionka immunoterapeutyczna (NDV-3A) do leczenia nawracającej kandydozy sromowo-pochwowej – randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie fazy II. *Clin Infect Dis* 2018, 66, (12), 1928-1936.

RACHITOSIS

5

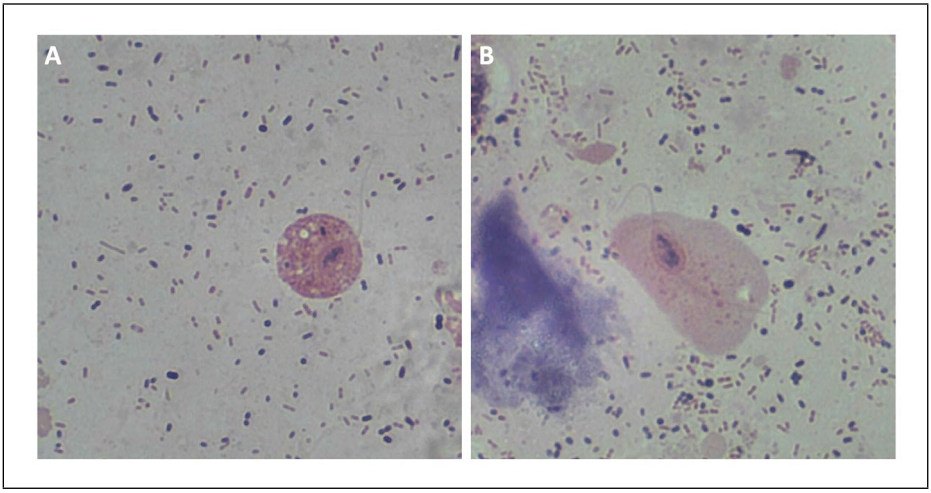
(kolejność alfabetyczna)
Patricia Kissinger
Christina Muzny
Colleen K. Stockdale

5.1
Wprowadzenie

Szacuje się, że *Trichomonas vaginalis* jest najczęstszą uleczalną, niewirusową infekcją przenoszoną drogą płciową (STI) na świecie.[1] Jest ona związana z wieloma niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi, w tym niekorzystnymi wynikami porodu,[2] zwiększonym ryzykiem zakażenia i przenoszenia wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz innych chorób przenoszonych drogą płciową,[3-5] zapaleniem narządów miednicy mniejszej (PID),[6, 7] niepłodnością,[8,9] oraz rakiem szyjki macicy.[10] Istnieje znaczna dysproporcja zdrowotna w odniesieniu do zakażenia *T. vaginalis*, ponieważ Afroamerykanki są znacznie bardziej narażone na zakażenie niż osoby innych ras.[11] Poza zaleceniami dotyczącymi badań przesiewowych przy rozpoczęciu opieki, a następnie corocznie u kobiet zakażonych wirusem HIV,[12] nie ma ustalonych programów badań przesiewowych, nadzoru ani kontroli tej infekcji. Ze względu na tę ograniczoną reakcję służby zdrowia *T. vaginalis* jest często uważana za „zaniedbaną" chorobę przenoszoną drogą płciową.[13] W niniejszym rozdziale omówiono etiologię, patofizjologię, epidemiologię, objawy kliniczne, diagnostykę oraz zalecenia dotyczące leczenia tej powszechnej infekcji.

5.2
Etiologia i patofizjologia

Rzęsistkowica jest wywoływana przez pasożytniczego patogena, *T. vaginalis*, który atakuje przede wszystkim nabłonek płaski dróg rodnych i powoduje uszkodzenia komórek nabłonkowych gospodarza. (Ryc. 5.1)



Ryc. 5.1 A i B – Trichomonady widoczne po barwieniu metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja olejowa)

Zazwyczaj atakuje dolne drogi rodne u kobiet (pochwę, cewkę moczową i szyjkę macicy) oraz cewkę moczową i prostatę u mężczyzn. Przenosi się między ludźmi, którzy są jego jedynymi znanymi naturalnymi żywicielami.[14,15] Chociaż sporadycznie odnotowuje się przypadki przenoszenia poprzez przedmioty zakażone,[16-19] do zakażenia dochodzi przede wszystkim w wyniku kontaktów seksualnych.[20] Na podstawie badań *in vitro* okres inkubacji wynosi 4–28 dni.[21] *T. vaginalis* nie występuje w postaci cysty i nie przetrwa długo w środowisku, ale zidentyfikowano go poza organizmem człowieka w ciepłych i wilgotnych miejscach (np. na wilgotnych ręcznikach) przez ponad 3 godziny.[16] Posiada własną mikroflorę, w której występują dwa gatunki *Mycoplasma* oraz dwuniciowy wirus RNA, wirus *T. vaginalis* (TVV), który może przyczyniać się do jego patogenezy.[22, 23] Spośród czterech znanych wirusów TVV, TVV1 i TVV2 powiązano z nasileniem objawów narządów płciowych[(24),]a TVV2 i TVV3 z powierzchniową ekspresją białka immunogennego P270 (związanego z cytotoksycznością, adhezją komórkową i unikanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza);[25]rola TVV4 nie została jeszcze wyjaśniona. Jednak w badaniu 355 izolatów *T. vaginalis* z USA pochodzących od kobiet uczestniczących w badaniu klinicznym, z których 40% było dodatnich pod względem TVV, nie stwierdzono związku między dodatnim wynikiem TVV a objawami ze strony narządów płciowych, nawracającymi zakażeniami ani opornością na metronidazol, co sugeruje, że TVV może być komensalnym organizmem dla *T. vaginalis*.[26]

Zakażenie *T. vaginalis* występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, co może wynikać z budowy anatomicznej żeńskich narządów płciowych [27–31].Inne możliwe przyczyny to samoistne wyleczenie u mężczyzn (które może wystąpić w 36–69% przypadków) [32, 33]lub mniej skuteczne badania u mężczyzn bez objawów [11, 29, 34, 35].

Warto zauważyć, że *T. vaginalis* może utrzymywać się przez długi czas u kobiet (miesiące lub lata)[(36),]podczas gdy u mężczyzn utrzymywanie się zakażenia jest zazwyczaj krótsze (w niektórych przypadkach trwa mniej niż miesiąc).[32] Większe prawdopodobieństwo utrzymywania się u kobiet wiąże się z większą dostępnością żelaza, niezbędnego składnika odżywczego dla pasożyta.[15, 31, 37–40] Ponadto krew menstruacyjna tworzy bogate podłoże wzrostowe, które w połączeniu z wysokim stężeniem żelaza podczas menstruacji sprzyja przyczepianiu się do ścianek pochwy i rozwojowi pasożyta.[27, 28]

5.3
Częstość występowania i epidemiologia

Chociaż nie jest to choroba przenoszona drogą płciową podlegająca zgłoszeniu, według szacunków światowych każdego roku odnotowuje się 156 milionów nowych przypadków wśród kobiet i mężczyzn.[1] Ponadto globalna częstość występowania *T. vaginalis* wśród kobiet (5,3%) jest wyższa niż łączna częstość występowania chlamydiozy (3,8%), rzeżączki (0,9%) i kiły (0,5%).[1] W Stanach Zjednoczonych częstość występowania *T. vaginalis*, określona za pomocą testu amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) w moczu w niedawnym badaniu populacyjnym, wyniosła 1,8% wśród kobiet i 0,5% wśród mężczyzn.[11] Wśród Afroamerykanów częstość występowania była czterokrotnie wyższa niż w innych grupach rasowych, co stanowi dramatyczną dysproporcję zdrowotną.[11] W przeciwieństwie do wielu chorób przenoszonych drogą płciową, częstość występowania *T. vaginalis* może być wyższa wśród osób starszych, z odsetkiem wynoszącym od 0,2 do 21,4% wśród osób powyżej 45 roku życia.[41] Ponadto badania populacyjne wykazały, że odsetek *T. vaginalis* jest najwyższy wśród osób w wieku 25 lat i starszych.[42] Częstość występowania *T. vaginalis* w cewce moczowej u mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) jest bardzo niska lub praktycznie zerowa.[43] Chociaż sporadycznie występuje pozagenitalne (doustne, doodbytnicze) zakażenie *T. vaginalis*, jest ono znacznie rzadsze niż zakażenie narządów płciowych;[44, 45] nie zaleca się wykonywania badań.

5.4
Czynniki ryzyka

W tabeli 5.1 wymieniono typowe czynniki ryzyka zakażenia *T. vaginalis*. Chociaż występuje ono we wszystkich grupach rasowych [11], zakażenie jest częstsze u Afroamerykanek prowadzących ryzykowne zachowania seksualne, w tym mających wielu partnerów seksualnych [(46),47], niekonsekwentnie stosujących prezerwatywy oraz zażywających nielegalne narkotyki podczas

TABELA 5.1 Czynniki ryzyka zakażenia *T. vaginalis*.
BV – bakteryjne zapalenie pochwy, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności

Płeć żeńska
Rasa afroamerykańska
Wielu partnerów seksualnych
Wczesne rozpoczęcie współżycia
Starszy wiek
Nieregularne stosowanie prezerwatyw
Używanie nielegalnych narkotyków
Seks z partnerami zażywającymi nielegalne narkotyki
Seks transakcyjny
Historia pobytów w więzieniu
Brak wykształcenia ponadgimnazjalnego
Życie poniżej krajowego progu ubóstwa
Równoczesne zakażenie bakteryjnym zapaleniem pochwy
Jednoczesne uprawianie seksu z osobami zakażonymi wirusem HIV

[46] stosunki seksualne z partnerami zażywającymi nielegalne narkotyki,[29,46,48,49] oraz seks transakcyjny.[50–53] Inne czynniki ryzyka obejmują wczesne rozpoczęcie współżycia seksualnego,[54] starszy wiek,[29,48,55] historię pobytu w więzieniu,[56,57] brak wykształcenia ponadgimnazjalnego,[11] oraz życie poniżej krajowego progu ubóstwa.[12, 47]

Kobiety cierpiące na bakteryjne zapalenie pochwy (BV) są bardziej narażone na zakażenie *T. vaginalis.*[12, 20, 58] Chociaż dysbioza pochwy wiąże się ze zwiększoną patogennością *T.* vaginalis,[59] nie jest jasne, czy obecność BV utrudnia leczenie *T. vaginalis*. W dwóch wcześniejszych randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT) stwierdzono, że BV zwiększa częstość niepowodzeń leczenia metronidazolem u kobiet zakażonych wirusem HIV [(60),]ale nie u kobiet niezakażonych wirusem HIV.[61] Różnica ta może wynikać z upośledzonej odporności u kobiet zakażonych wirusem HIV,[60] zmienionej farmakokinetyki i farmakodynamiki metronidazolu,[62] lub niewystarczającej mocy statystycznej przeprowadzonych badań.[61] Ponadto kobiety zakażone wirusem HIV są bardziej narażone na *zakażenie T. vaginalis.*[50, 63] Kilka badań wykazało również, że kobiety uprawiające seks z kobietami i mężczyznami są bardziej narażone na *zakażenie T. vaginalis* niż kobiety uprawiające seks wyłącznie z kobietami oraz kobiety uprawiające seks wyłącznie z mężczyznami.[29, 64]

5.5
Powikłania

W tabeli 5.2 wymieniono główne powikłania związane z zakażeniem *T. vaginalis* u kobiet, które zostały szczegółowo omówione poniżej.

Niekorzystne wyniki porodu

W metaanalizie 19 recenzowanych badań stwierdzono istotne powiązania między *T. vaginalis* a poród przedwczesny (iloraz szans [OR] 1,27; 95% CI 1,08–1,50), przedwczesne pęknięcie błon płodowych (OR 1,87; 95% CI 1,53–2,29) oraz niską masę urodzeniową (OR 2,12; 95% CI 1,15–3,91).[2] Mechanizmy fizjologiczne łączące rzęsistkowicę z niekorzystnymi wynikami porodu nie są dobrze poznane. Jedna z hipotez głosi, że przedwczesny poród i przedwczesne pęknięcie błon płodowych u kobiet w ciąży zakażonych *T.* vaginalis są związane z matczynymi wrodzonymi immunologicznymi reakcjami zapalnymi na pasożyta, które wiążą się z podwyższonym poziomem interleukiny-8 (IL-8) w szyjce macicy oraz defensyn w pochwie.[8, 65] Cytokiny te są markerami aktywacji neutrofili, co wiąże się z przedwczesnym porodem i innymi niekorzystnymi zdarzeniami porodowymi. Uważa się na przykład, że IL-8 w szyjce macicy wyzwala dojrzewanie i rozszerzenie szyjki macicy.[66,67] Ponadto w jednym badaniu wykazano związek między zakażeniem *T. vaginalis* u matki a niepełnosprawnością intelektualną u dzieci urodzonych przez zakażone matki.[68]

TABELA 5.2 Powikłania zakażenia *T. vaginalis* u kobiet.

CI – przedział ufności, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, OR – iloraz szans, PID – zapalenie narządów miednicy mniejszej, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, RR – ryzyko względne, STI – infekcja przenoszona drogą płciową

Wynik	Autor (Rok)	Projekt badania	Wyniki badania
Niekorzystne wyniki porodu	Van Gerwen *i in.*, 2021 [2]	Metaanaliza	Wśród 19 badań stwierdzono istotne powiązania między *T. vaginalis* a porodem przedwczesnym (OR 1,27; 95% CI 1,08–1,50), przedwczesnym pęknięciem (OR 1,87; 95% CI 1,53–2,29) oraz niską masą urodzeniową (OR 2,12; 95% CI 1,15–3,91).
Zakażenie wirusem HIV	Masha *i in.*, 2018 [69]	Metaanaliza	Wśród 19 badań osoby zakażone *T. vaginalis* były 1,5 razy bardziej narażone na zakażenie wirusem HIV niż osoby niezakażone (95% CI 1,3–1,7; $p < 0,001$).
	Barker *i in.*, 2022 [70]	Metaanaliza	W 32 badaniach, w których podano oszacowania wielkości efektu k=97 dotyczące ryzyka zakażenia wirusem HIV spowodowanego niewirusowymi infekcjami przenoszonymi drogą płciową, ryzyko zakażenia wirusem HIV było statystycznie istotne w przypadku kobiet zakażonych *T. vaginalis* (RR 1,54; 95% CI 1,31–1,82; k = 17).
Choroby zapalne miednicy	Moodley *i in.*, 2002 [6]	Badanie przekrojowe	*T. vaginalis* był powiązany z PID u kobiet zakażonych wirusem HIV, ale nie u kobiet niezakażonych (p=0,002).
	Wiringa *i in.*, 2020 [7]	Wtórna analiza danych z RCT	Prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia błony śluzowej macicy w momencie rozpoczęcia badania było dwukrotnie wyższe wśród kobiet zakażonych *T. vaginalis* w porównaniu z kobietami niezakażonymi (skorygowany iloraz szans 1,9, 95% CI 1,0–3,3).
Niepłodność	Zhang *i in.*, 2022 [77]	Metaanaliza	W ośmiu badaniach obecność *T. vaginalis* wiązała się z 1,7-krotnym wzrostem ryzyka bezpłodności u kobiet (95% CI 1,25–2,31).
Rak szyjki macicy	Yang *i in.*, 2018 [10]	Metaanaliza	Wśród 17 badań prawdopodobieństwo raka szyjki macicy u kobiet zakażonych *T. vaginalis* wynosiło 2,06 (95% CI 1,77–2,39).

Ryzyko zakażenia wirusem HIV

W metaanalizie 19 recenzowanych badań stwierdzono, że osoby zakażone *T. vaginalis* były 1,5 razy bardziej narażone na zakażenie wirusem HIV niż osoby niezakażone (95% CI 1,3–1,7; $p < 0,001$).[69] W innej metaanalizie 32 recenzowanych badań, w których podano k=97 szacunków wielkości efektu ryzyka zakażenia wirusem HIV spowodowanego niewirusowymi infekcjami przenoszonymi drogą płciową wśród osób heteroseksualnych z grup wysokiego ryzyka, u których zdiagnozowano chlamydię, rzeżączkę, kiłę, *Mycoplasma genitalium* i/lub *T. vaginalis*, ryzyko zakażenia wirusem HIV było statystycznie istotne w przypadku kobiet zakażonych *T.* vaginalis (ryzyko względne [RR] 1,54; 95% CI 1,31–1,82; k=17).[70] Większa podatność na HIV wśród osób zakażonych *T.* vaginalis jest biologicznie prawdopodobna z kilku powodów: (1) *T. vaginalis* uszkadza błony komórek nabłonkowych, które działają jako bariera strukturalna dla wirusa HIV, (2) odpowiedź immunologiczna gospodarza na *T. vaginalis* stymuluje wzrost liczby komórek docelowych dla wirusa HIV w błonie śluzowej dróg rodnych oraz (3) *T. vaginalis* zmienia normalną mikroflorę pochwy, czyniąc ją bardziej podatną na rozwój bakteryjnego zapalenia pochwy (BV), co z kolei zwiększa ryzyko zakażenia wirusem HIV.[69]

Istnieje mniej bezpośrednich dowodów wskazujących, że osoby zakażone wirusem HIV, u których stwierdzono zakażenie *T. vaginalis,* są bardziej narażone na przenoszenie wirusa HIV. W artykule przeglądowym stwierdzono, że jedynie siedem z 14 badań wykazało większe prawdopodobieństwo wydalania wirusa HIV w wydzielinach narządów płciowych u osób zakażonych jednocześnie *T. vaginalis* w porównaniu z osobami zakażonymi wirusem HIV bez współzakażenia.[71] W innych badaniach stwierdzono zmniejszenie wydalania RNA wirusa HIV-1 z pochwy po leczeniu *T. vaginalis* w grupie kobiet z Kenii[72] oraz z Nowego Orleanu w stanie Luizjana.[73] Jednak w kenijskiej grupie częstość występowania DNA wirusa HIV-1 w wydzielinie pochwowej pozostała niezmieniona pomimo leczenia *T. vaginalis*.

Ryzyko innych zakażeń przenoszonych drogą płciową

Równoczesne zakażenie *T. vaginalis* wiąże się z większą częstością występowania zakażeń wirusem opryszczki narządów płciowych typu 2 (HSV-2)[74] oraz z wydalaniem wirusa HSV-2 z dróg płciowych.[75] Wiąże się ono również z występowaniem innych chorób przenoszonych drogą płciową, w tym chlamydiozy, rzeżączki i zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).[4, 76]

Zapalenie narządów miednicy mniejszej

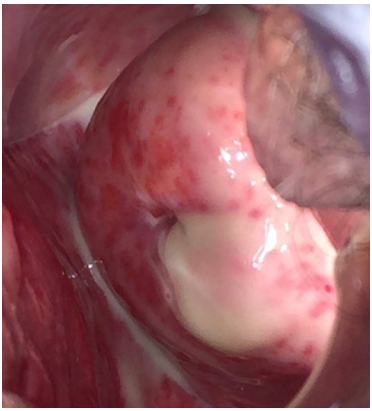
T. vaginalis nie jest tradycyjnie uznawany za chorobę przenoszoną drogą płciową powiązaną z zapaleniem narządów miednicy mniejszej (PID). Jednak w badaniu z 2002 r. obejmującym 119 kobiet z RPA osoby zakażone *T. vaginalis* miały znacznie wyższe ryzyko PID niż osoby niezakażone (p=0,03).[6] Po podziale kobiet według statusu HIV ryzyko PID u kobiet zakażonych HIV i *T. vaginalis* znacznie wzrosło (p=0,002); u kobiet bez HIV nie stwierdzono takiego związku.[6] Niedawno, wśród 647 kobiet biorących udział w badaniu PID Evaluation and Clinical Health (PEACH), *T. vaginalis* często izolowano z pochwy u 12,8%, a prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia błony śluzowej macicy na początku badania było dwukrotnie wyższe wśród kobiet z *T. vaginalis* w porównaniu z kobietami bez tej infekcji (skorygowany iloraz szans 1,9; 95% CI 1,0–3,3). Niepłodność i nawracające PID występowały również częściej u kobiet z *T. vaginalis*.[7]

Niepłodność

W metaanalizie ośmiu recenzowanych badań stwierdzono, że *T.* vaginalis wiązało się z 1,7-krotny wzrost ryzyka bezpłodności u kobiet (95% CI 1,25–2,31).[77] Podobnie, w metaanalizie pięciu recenzowanych badań stwierdzono, że *T. vaginalis* wiąże się z 1,91-krotnym wzrostem ryzyka bezpłodności u mężczyzn (95% CI 1,02–3,58).[77] Uważa się, że wynika to z zapalnego uszkodzenia żeńskich narządów rozrodczych oraz zmian w środowisku pochwy, które mogą skutkować osłabieniem lub utratą funkcji rozrodczej u kobiet.[77] U mężczyzn sam *T. vaginalis* lub wywołana przez niego reakcja zapalna może uszkadzać plemniki, powodując spadek żywotności komórek lub ich śmierć, co może skutkować osłabieniem lub utratą funkcji rozrodczej.[77]

Ryzyko raka szyjki macicy

Badanie przeprowadzone wśród kobiet z Tanzanii wykazało, że u kobiet zakażonych *T. vaginalis* prawdopodobieństwo występowania wirusa HPV wysokiego ryzyka było 6,5 razy większe, co sugeruje pośredni związek między *T. vaginalis* a nowotworami szyjki macicy.[4] Ponadto metaanaliza 17 recenzowanych badań wykazała, że kobiety zakażone *T.* vaginalis miały wyższe ryzyko nowotworów szyjki macicy (OR 2,06, 95% CI 1,77–2,39), przy czym współzakażenie HPV odgrywało kluczową rolę.[10]



Ryc. 5.2 Szyjka macicy typu „truskawkowego"

5.6
Objawy

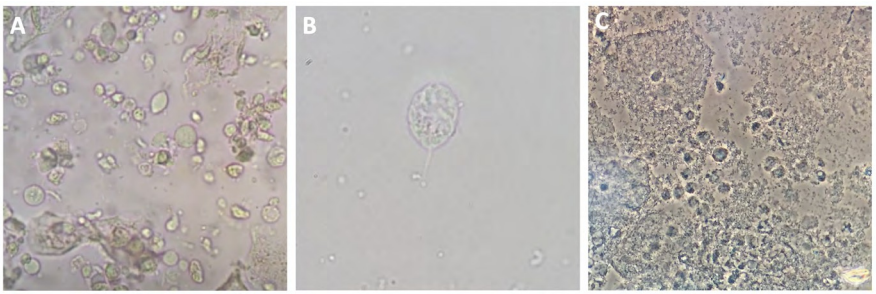
Do „klasycznych" objawów zakażenia *T. vaginalis* należą nieprzyjemny zapach z pochwy oraz żółto-zielona, pienista i cuchnąca wydzielina z pochwy.[12, 27, 48, 78, 79] Jednak u znacznej liczby zakażonych kobiet objawy są minimalne lub nie występują wcale, a typowe objawy występują jedynie u 11–17% z nich.[80] U połowy bezobjawowych kobiet zakażonych *T. vaginalis* objawy mogą pojawić się w ciągu sześciu miesięcy.[14] U zakażonych kobiet mogą również wystąpić objawy cykliczne, nasilające się w trakcie miesiączki.[27] Kobiety z objawami zakażenia *T. vaginalis* mogą zgłaszać szeroki zakres dodatkowych objawów, w tym świąd narządów płciowych, bolesne oddawanie moczu oraz bolesny stosunek płciowy.

W badaniu fizykalnym objawy mogą obejmować wysypkę w pochwie, nieprzyjemnie pachnąca, pienista wydzielina z pochwy o barwie od przezroczystej do żółto-zielonej, zapalenie błony śluzowej pochwy *typu plamistego (colpitis macularis)* lub „szyjka truskawkowa" (występujące u <5% kobiet;[81, 82] , a częstość ta wzrasta do prawie 50% w przypadku wykonania kolposkopii[82]) oraz podwyższone pH pochwy >4,5.[20] (ryc. 5.2)

Zakażenie może również występować przy prawidłowym pH pochwy.[20]

5.7
Diagnoza

T. vaginalis jest tradycyjnie diagnozowana w punkcie opieki (POC) poprzez mikroskopię preparatu mokrego (WMM) wydzieliny z pochwy w celu wykrycia ruchliwych rzęsistków (czułość 44–68%; swoistość 100%) [83](ryc. 5.3)



Ryc. 5.3 Mikroskopia preparatu mokrego.

A – Kilka rzęsistków i stan zapalny (https://www.youtube.com/watch?v=pTL-_Q4S1Og) (200x) B – Rzęsistka z typowymi strukturami: wici na zewnątrz i hydrogenosomy wewnątrz (400x) C – Kilka rzęsistków, stan zapalny i bakteryjne zapalenie pochwy (400x, kontrast fazowy)

Najlepiej byłoby wykonać ten test w ciągu 10–20 minut od pobrania próbki, ponieważ w przeciwnym razie rzęsistki utracą ruchliwość, co zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Szybki test OSOM® (Sekisui Diagnostics, Kalifornia) to kolejny test POC (wyniki w ciągu ≤10 minut), który wykorzystuje przeciwciała do wykrywania antygenów białkowych *T. vaginalis* w wydzielinie z pochwy (czułość 82–95% i swoistość 97–100% w porównaniu z WMM i posiewem). Jest to test jakościowy, który powinien być stosowany przede wszystkim u kobiet z objawami lub osób mających kontakt z *T. vaginalis*.[83] W przypadku obecności antygeny *T. vaginalis* wiążą się z przeciwciałami, co powoduje pojawienie się niebieskiej linii na pasku testowym. Test ten nie wymaga badania mikroskopowego, jest jednak droższy niż WMM.

Hodowla rzęsistków (system InPouch® [BioMed Diagnostics, White City, OR]) stanowiła dotychczas złoty standard diagnostyczny (czułość 44–96%; swoistość 100%).[83–85] Próbki od kobiet (wymazy z pochwy) lub mężczyzn (wymazy z cewki moczowej, osad moczu i/lub nasienie; zaleca się pobranie wielu próbek w celu zwiększenia wydajności) należy wykorzystać do zaszczepienia pożywki hodowlanej w ciągu <1 godziny od pobrania.[83] Badanie to zostało sklasyfikowane przez Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) jako umiarkowanie złożone, ponieważ wymaga inkubacji w temperaturze 37°C i odczytu przez kilka dni.[86]

W ciągu ostatniej dekady gwałtownie wzrosła dostępność wysoce czułych i specyficznych testów diagnostyki molekularnej wykryw*ających T. vaginalis*. Testy te można podzielić na testy oparte na amplifikacji molekularnej (tj. testy AmpliVue™ i Solana®) [87, 88]oraz testy oparte na urządzeniach (tj. Hologic Aptima® *T. vaginalis* NAAT, Becton Dickinson [BD] ProbeTec™ Qx *T. vaginalis* NAAT, BD Max™ CT/GC/TV2 NAAT, Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* NAAT, Roche Cobas® MG/TV NAAT oraz test Abbott Alinity m STI [obejmujący badanie *T. vaginalis* NAAT] [89–93] oraz testy niewymagające użycia aparatury (tj. urządzenie do testów Visby GC/CT/TV NAAT).[94] Testy te, wraz z ich czułością i swoistością, typami próbek pobieranych od kobiet, stopniem złożoności oraz czasem oczekiwania na wyniki, zostały szczegółowo przedstawione w tabeli 5.3. Kilka z tych testów molekularnych może dostarczyć wyniki w ciągu godziny lub krócej (tj. test AmpliVue™ [wyniki w 45–50 minut]; test Solana® [wyniki w <40 minut]; Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* NAAT [wyniki w 40–63 minuty] oraz urządzenie do badań Visby GC/CT/TV NAAT [wyniki w 25 minut]).

TABELA 5.3 Badania diagnostyczne w kierunku *T. vaginalis* u kobiet.

CLIA – poprawki dotyczące ulepszeń w laboratoriach klinicznych, CT – *Chlamydia trachomatis*, GC – *Neisseria gonorrhoeae*, MG – *Mycoplasma genitalium*, NAAT – test amplifikacji kwasu nukleinowego, POC – punkt opieki. STI – infekcja przenoszona drogą płciową, TV – *Trichomonas vaginalis*.

***Zatwierdzony przez FDA 4 maja 2022 r.; https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/alinity-m-sti-assay**

Test	Próbka	Czułość/swoistość dla *T. vaginalis*	Złożoność/czas
Mikroskopia preparatów mokrych[83]	Próbki z pochwy	Czułość: 44–68%; Specyficzność: 100%	Zwolnienie z CLIA; test POC (wyniki w ≤10 minut).
OSOM® [83]	Próbki z pochwy (Najbardziej przydatne u kobiet z objawami)	Czułość: 83–92%; Szczególność: 99–100%	Zwolnienie z wymogów CLIA; test POC (wyniki w ≤ 10 minut).
BD Affirm™ VPIII[83]	Próbki z pochwy	Czułość: 91–100%; Szczególność: 93–96%	Umiarkowana złożoność. Wyniki w <1 godzinę.

Hodowla [8385]	Próbki z pochwy	Czułość: 44–81%; Szczególność: 100%	Umiarkowana złożoność. Wymaga inkubacji w temperaturze 37°C; wyniki należy odczytywać przez 5 dni w ciągu 7-dniowego okresu. [86]
AmpliVue™ [87]	Próbki z pochwy pobrane od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość 90,7%; Szczególność 98,9%	Wyniki w ciągu 45–50 minut.
Solana® [88]	Próbki z pochwy od kobiet z objawami i bez objawów; próbki moczu	Czułość/swoistość 98,6%–100%/98,5%–98,9% dla próbek z pochwy próbki z pochwy oraz 92,9%–98%/97,9%–98,4% dla próbki moczu	Wyniki w <40 minut.
Hologic Aptima® *T. vaginalis* NAAT[89]	Próbki z pochwy, szyjki macicy, Thin-Prep® oraz moczu pobrane od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość: 95,2%–100%; Szczególność: 98,9%–99,6%	Wysoki stopień złożoności. Wymaga systemu Panther, Viper lub Tigris. Wyniki w <8 godzin.
BD ProbeTec™ Qx *T. vaginalis* NAAT[90]	Próbki z pochwy, szyjki macicy i moczu od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość: 98%–100%; Szczególność: 98%–100%	Wysoki stopień złożoności. Wymaga systemu Viper. Wyniki w <8 godzin.
BD Max™ CT/GC/TV2 NAAT[93]	Próbki z pochwy, szyjki macicy i moczu od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość: 86,6%–100%; Szczególność: 99,2%–99,8%	Wysoka złożoność.
Cepheid GeneXpert® [91]	Próbki z pochwy pobrane samodzielnie, próbki z szyjki macicy pobrane przez lekarza oraz próbki moczu od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość: 99,5%–100%; Szczególność: 99,4–99,9%	Średni stopień złożoności. Wyniki dostępne w ciągu 40–63 minut.
Roche Cobas® MG/TV NAAT [92]	Próbki z pochwy i szyjki macicy pobrane od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość: 96,4%–100%; Szczególność: 96,5%–98,8%	Wysoka złożoność. Do stosowania w systemach Cobas 6800/8800.
Test Abbott Alinity m STI*	Próbki z pochwy, szyjki macicy, Thin-Prep® i moczu od kobiet z objawami i bez objawów	Czułość i swoistość nie zostały jeszcze opublikowane; patrz strona internetowa Abbott Molecular*	Wyniki w czasie krótszym niż 115 minut.
Urządzenie do badań NAAT Visby GC/CT/TV[94]	Próbki z pochwy pobrane samodzielnie	Czułość: 99,2%; Specyficzność 96,9%	Zwolnienie z CLIA; test POC (wyniki w 25 minut).

5.8
Leczenie i obserwacja

Główną grupą leków stosowanych w leczeniu *T. vaginalis* są 5-nitroimidazole (metronidazol, tinidazol i seknidazol). Od dziesięcioleci Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) oraz Światowa Organizacja Zdrowia zalecają jednorazową dawkę 2 g metronidazolu doustnego jako preferowaną terapię *T. vaginalis*, z doustnym metronidazolem w dawce 400–500 mg dwa razy dziennie przez siedem dni lub jednorazową dawką 2 g tinidazolu doustnego jako terapiami alternatywnymi. Ponad dziesięć lat temu zalecane leczenie dla kobiet zakażonych wirusem HIV zmieniono na siedmiodniową kurację doustnym metronidazolem w odpowiedzi na wieloośrodkowe RCT wykazujące wyższość siedmiodniowej dawki doustnego metronidazolu nad dawką pojedynczą.[60] Późniejsza metaanaliza[95] oraz wieloośrodkowe RCT[61] wykazały podobne wyniki u kobiet niezakażonych wirusem HIV. Wpływ farmakokinetyczny i farmakodynamiczny metronidazolu *in vivo* może odgrywać rolę w niepowodzeniu leczenia przy zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 2 g, co wymaga dłuższego schematu leczenia u kobiet.[62] Dwie hipotezy wyjaśniające to odkrycie to: (1) konkurencja o metronidazol doustny ze strony bakterii związanych z BV w mikroflorze pochwy kobiet zakażonych *T.* vaginalis oraz (2) niewystarczające nagromadzenie aktywnych metabolitów metronidazolu w przypadku podania tylko pojedynczej dawki doustnej.[62] W związku z tym siedmiodniowa kuracja doustnym metronidazolem stała się od tego czasu zalecanym schematem leczenia dla wszystkich kobiet, przy czym pojedyncza dawka 2 g doustnego tinidazolu pozostaje alternatywą;[12, 96] pojedyncza dawka 2 g doustnego metronidazolu nie jest już zalecana u kobiet. Ze względu na brak porównywalnego RCT u mężczyzn, pojedyncza dawka 2 g metronidazolu doustnego pozostaje zalecaną terapią dla mężczyzn, przy czym pojedyncza dawka 2 g tinidazolu doustnego stanowi alternatywę do czasu przeprowadzenia dodatkowych badań.[12]

Jeśli u kobiety nadal występuje zakażenie *T. vaginalis* po wielokrotnym podaniu doustnego metronidazolu i doszło do ponownego kontaktu z nieleczonym partnerem seksualnym, należy powtórzyć kurację, stosując ten sam siedmiodniowy schemat leczenia. Jeśli nie doszło do ponownego kontaktu, należy powtórzyć leczenie, podając codziennie przez siedem dni 2 g doustnego metronidazolu lub tinidazolu.[12] Jeśli mężczyzna nadal jest zakażony *T. vaginalis* po leczeniu pojedynczą dawką 2 g doustnego metronidazolu i miał ponowny kontakt z nieleczonym partnerem seksualnym, powinien otrzymać kolejną pojedynczą dawkę 2 g doustnego metronidazolu. Jeśli nie miał ponownego kontaktu, powinien otrzymać kurację doustnym metronidazolem w dawce 500 mg dwa razy dziennie przez siedem dni.[12]

Niedawno przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z opóźnionym rozpoczęciem leczenia, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki 2 g doustnego seknidazolu – 5-nitroimidazolu drugiej generacji o dłuższym okresie półtrwania (17–19 godzin) – u 147 kobiet z rzęsistkowicą.[97] Podczas wizyty kontrolnej 6–12 dni po randomizacji wskaźnik wyleczenia mikrobiologicznego wyniósł 92,2% (95% CI 82,7–97,4) w grupie otrzymującej seknidazol i 1,5% (95% CI 0,0–8,0) w grupie placebo ($p < 0{,}001$).[97] Kobietom, które na początku badania otrzymywały placebo, podczas wizyty kontrolnej podano odwrotne leczenie, aby zapewnić, że wszystkie uczestniczki były leczone zgodnie ze standardami opieki. Ogólnie rzecz biorąc, seknidazol był dobrze tolerowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były kandydoza sromowo-pochwowa i nudności (po 2,7%); nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Od tego czasu seknidazol został zatwierdzony przez FDA do leczenia *T. vaginalis* u nastoletnich i dorosłych kobiet oraz mężczyzn w wieku ≥12 lat. Jest on również zatwierdzony przez FDA do leczenia BV u kobiet[12] i jest jedynym obecnie dostępnym doustnym lekiem jednodawkowym zarówno w leczeniu BV, jak i rzęsistkowicy.[98]

Zaleca się powtórne wykonanie badania w kierunku *T. vaginalis*, najlepiej metodą NAAT, u wszystkich kobiet aktywnych seksualnie w okresie od trzech tygodni do trzech miesięcy po zakończeniu leczenia, niezależnie od tego, czy ich partnerzy seksualni byli leczeni, czy nie.[12] Optymalny czas na powtórne badanie metodą NAAT w kierunku *T. vaginalis* po zakończeniu wielodawkowej terapii doustną metronidazolem wynosił trzy tygodnie lub więcej w niedawnym badaniu, na którym opiera się niniejsze zalecenie;[99] powtórne badanie metodą NAAT przed upływem tego czasu wiąże się z ryzykiem wykrycia resztek kwasu nukleinowego *T. vaginalis*, które mogą nadal istnieć, nawet jeśli nie ma już żywych organizmów. Jeśli powtórne badanie po trzech miesiącach nie jest możliwe, kobiety powinny zostać ponownie przebadane przy następnej wizycie u lekarza w ciągu <12 miesięcy od zakończenia leczenia.[12]

5.9
Sytuacje szczególne

Niemowlęta

W opisach przypadków udokumentowano przenoszenie *T. vaginalis* w okresie okołoporodowym,[100] chociaż zdarza się to rzadko. U noworodków płci żeńskiej zakażenie *T. vaginalis* podczas porodu może powodować upławy w pierwszym tygodniu życia.[101] Możliwe jest również wystąpienie infekcji dróg oddechowych u noworodków.[102]

Kobiety w ciąży i karmiące piersią

W kilku metaanalizach stwierdzono, że metronidazol jest bezpieczny w stosowaniu u kobiet w ciąży na wszystkich etapach ciąży;[103,104] potwierdzają to aktualne wytyczne amerykańskie.[12] Należy unikać stosowania tinidazolu u kobiet w ciąży w oparciu o dane przedkliniczne sugerujące, że stanowi on umiarkowane ryzyko.[12] Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania seknidazolu u kobiet w ciąży, jednak w badaniach na zwierzętach nie ma dowodów na niekorzystny wpływ na rozwój płodu.[98]

W przypadku kobiet karmiących piersią, którym podaje się metronidazol, wstrzymanie karmienia piersią na czas leczenia oraz przez 12–24 godziny po podaniu ostatniej dawki zmniejszy narażenie niemowlęcia na metronidazol. W przypadku kobiet leczonych tinidazolem zaleca się przerwanie karmienia piersią na czas leczenia oraz przez trzy dni po podaniu ostatniej dawki.[105]

Nadwrażliwość na 5-nitroimidazol

Najczęstszymi reakcjami związanymi ze stosowaniem 5-nitroimidazoli (głównie metronidazolu) są natychmiastowe reakcje nadwrażliwości typu I, w których pośredniczy IgE, występujące w ciągu 1–2 godzin od podania leku. Obejmują one pokrzywkę oraz objawy potencjalnie zagrażające życiu, takie jak obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i anafilaksja.[106] Opisano również reakcje nadwrażliwości typu II i IV, choć występują one rzadziej.[107-110] W badaniu obejmującym 2 375 424 członków programu opieki zdrowotnej Kaiser Permanente (przedstawicielska próba 1% populacji USA) częstość występowania nadwrażliwości na metronidazol wyniosła około 0,15%.[111]

Chociaż zdarza się to rzadko, leczenie pacjentów z zakażeniem *T. vaginalis,* u których w wywiadzie odnotowano nadwrażliwość na 5-nitroimidazol, stanowi wyzwanie.[112] Jeśli wcześniejsza reakcja nadwrażliwości, w której pośredniczy IgE, została potwierdzona na podstawie wywiadu z pacjentem i/lub stopniowego testu prowokacyjnego doustnego (testu prowokacyjnego lekiem),[112] odczulanie na 5-nitroimidazol przeprowadzone przez alergologa stanowi pierwszą

linią leczenia.[12] Opublikowano protokoły odczulania doustnego[107, 113] i dożylnego[114], obejmujące głównie metronidazol. Podczas procesu odczulania wymagane jest intensywne monitorowanie ze względu na konieczność częstego podawania leku i ścisłego monitorowania reakcji; dlatego też zabieg ten powinien być zazwyczaj wykonywany w warunkach szpitalnych.[112] Po zakończeniu protokołu odczulania pacjenci mogą bezpiecznie przyjmować metronidazol doustnie przez 4–5 okresów półtrwania leku (okres półtrwania = 7–8 godzin), czyli około dwóch dni.[111] Jeśli po pomyślnym zakończeniu protokołu odczulania lek nie jest kontynuowany w regularnych odstępach czasu, konieczne będzie ponowne rozpoczęcie od początku, aby uniknąć wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu I.[111]

W przypadku pacjentek, u których odczulanie na metronidazol nie wchodzi w grę, nie zaleca się stosowania innych 5-nitroimidazoli, takich jak tinidazol lub seknidazol, ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej w obrębie tej samej klasy leków.[109] W takim przypadku należy zastosować alternatywne opcje terapeutyczne spoza grupy 5-nitroimidazoli.[12, 112] Stosowanie tych alternatywnych metod leczenia ma charakter anegdotyczny, ogranicza się do preparatów dopochwowych (z których większość wymaga sporządzenia na zamówienie) i może nie obejmować wszystkich miejsc zakażonych *T. vaginalis* (tj. gruczołów Bartholina i Skene'a).[12,112] Jedną z opcji opartą na opisach przypadków jest długotrwała kuracja dopochwowym kwasem borowym w dawce 600 mg dwa razy dziennie przez 60 dni, stosowanym samodzielnie [115, 116] lub w połączeniu z dopochwowym klotrimazolem [117]. Inną opcją opartą na opisach przypadków i danych z serii przypadków jest stosowanie 6,25% kremu z paromomycyną dopochwowo codziennie przez 8–14 dni;[118–120] miejscowe stosowanie tego leku może powodować bolesne owrzodzenia sromu, które są samoograniczające się i ustępują po zaprzestaniu leczenia. Stosowanie żelu nawilżającego na srom przed użyciem okazało się skuteczne w zapobieganiu powstawaniu tych owrzodzeń u niektórych kobiet.[120]

Przewlekłe zakażenie *T. vaginalis*

W przypadku pacjentek, u których występuje uporczywa infekcja niewynikająca z ponownego narażenia seksualnego, lekarze w Stanach Zjednoczonych mogą zwrócić się do CDC o przesłanie zestawu do hodowli rzęsistków w celu przeprowadzenia badań oporności na leki (404-718-4141; https://www.cdc.gov/laboratory/specimen-submission/detail.html?CDCTestCode=CDC-10239). CDC ma doświadczenie w przeprowadzaniu badań wrażliwości *T. vaginalis* opornego na 5-nitroimidazol, a także w leczeniu zakażonych pacjentek i może udzielić wskazówek dotyczących leczenia w tych przypadkach. Na podstawie wyników badań oporności można zalecić alternatywny schemat leczenia. Wskaźniki oporności *T. vaginalis* na metronidazol i tinidazol wahały się w przedziale 4,3–10% [121], chociaż dane te nie są aktualne; wskaźniki oporności na seknidazol wśród klinicznych izolatów *T. vaginalis* nie są znane. Oporność *in vitro* nie zawsze musi korelować z niepowodzeniem leczenia klinicznego [122],zwłaszcza u kobiet w ciąży [53],ale zastosowanie alternatywnych schematów leczenia po wynikach badań oporności na leki prowadzi do wyleczenia zakażeń opornych w >80% przypadków, co sugeruje, że badania oporności na leki przynoszą korzyści [123].

Alternatywne schematy leczenia zakażeń wykazujących oporność na leki *w badaniach in vitro* mogą obejmować 2 g metronidazolu lub tinidazolu doustnie dziennie przez siedem dni.[12] Jeśli u pacjentki nie przyniesie oczekiwanych rezultatów siedmiodniowa kuracja wysokimi dawkami metronidazolu lub tinidazolu doustnie, istnieją dwie dodatkowe opcje terapeutyczne, które przyniosły pozytywne wyniki u kobiet. Pierwsza to doustny tinidazol w wysokiej dawce 2 g dziennie w połączeniu z tinidazolem dopochwowym w dawce 500 mg dwa razy dziennie przez 14 dni.[124] Jeśli to nie zadziała, można rozważyć doustny tinidazol w wysokiej dawce (1 g trzy razy dziennie) w połączeniu z paromomycyną dopochwową (4 g kremu 6,25% na noc) przez 14 dni.[125]

Kobiety zakażone wirusem HIV

W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem kobiet zakażonych wirusem HIV, u których stwierdzono współzakażenie *T. vaginalis*, wykazano, że siedmiodniowa kuracja doustnym metronidazolem jest skuteczniejsza niż jednorazowa dawka 2 g doustnego metronidazolu.[60] Dalsza analiza wykazała, że przewaga ta występowała wyłącznie w przypadku współistnienia bakteryjnego zapalenia pochwy (BV).[126] Badania wykazały również, że inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV mogą osłabiać skuteczność jednorazowej dawki 2 g metronidazolu podawanego doustnie u kobiet zakażonych wirusem HIV.[127, 128]

Jak wspomniano wcześniej, zaleca się przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku *T. vaginalis* (oraz leczenie w przypadku wyników dodatnich) u kobiet zakażonych wirusem HIV w momencie rozpoczęcia opieki oraz co roku.[12] Szacuje się, że gdyby stosowano się do tego zalecenia dotyczącego badań przesiewowych w kierunku *T. vaginalis* i leczenia wśród kobiet zakażonych wirusem HIV, całkowity koszt zapobiegania nowym zakażeniom wirusem HIV wyniósłby około 159 264 000 USD i potencjalnie pozwoliłby zapobiec nowym przypadkom zakażeń wirusem HIV wynikającym z przenoszenia wirusa z kobiet na mężczyzn.[129]

Postępowanie z partnerem

Należy poddać leczeniu partnerów seksualnych pacjentów z zakażeniem *T. vaginalis*. Zazwyczaj lekarze zalecają pacjentom, aby poinformowali swoich partnerów o konieczności wykonania badań i podjęcia leczenia. Lekarze powinni rozważyć profilaktyczne leczenie partnerów pacjentów z dodatnim wynikiem badania. Jedną z metod profilaktycznego leczenia partnerów jest przyspieszona terapia partnerska (EPT). EPT to praktyka kliniczna polegająca na leczeniu partnerów seksualnych pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę przenoszoną drogą płciową, poprzez wydanie pacjentowi recepty lub leków, które ma przekazać swoim partnerom, bez konieczności uprzedniego badania partnerów przez lekarza.

W jednym badaniu RCT wykazano, że leczenie partnerów pojedynczą dawką 2 g tinidazolu podawanego doustnie spowodowało ponad czterokrotne zmniejszenie częstości nawracających zakażeń u kobiet zakażonych *T.* vaginalis.[130] W dwóch innych badaniach, w których zastosowano pojedynczą dawkę 2 g metronidazolu podawanego doustnie u partnerów płci męskiej kobiet zakażonych *T.* vaginalis, nie stwierdzono żadnego wpływu EPT[131] lub odnotowano efekt graniczny.[132] Chociaż możliwe jest, że dwa badania, w których zastosowano metronidazol, miały zbyt małą moc statystyczną lub nie wykorzystały prawidłowej grupy kontrolnej, możliwe jest również, że doustny tinidazol jest lepszym lekiem dla mężczyzn.

5.10
Perspektywy na przyszłość

Biorąc pod uwagę, że większość badań dotyczyła przebiegu objawowego zakażenia *T. vaginalis*, konieczne są dalsze badania mające na celu ocenę znaczenia zakażeń bezobjawowych. Jest to szczególnie istotne w świetle upowszechnienia się molekularnych testów diagnostycznych wykrywających *T. vaginalis*, w tym testów dostępnych w punktach opieki (POC).[94] Konieczne są również dalsze badania nad rolą *T. vaginalis* w etiologii zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID), zwłaszcza wśród kobiet niezakażonych wirusem HIV. Jeśli chodzi o leczenie, potrzebne są aktualne dane dotyczące wskaźników oporności *T. vaginalis* na 5-nitroimidazole, w tym seknidazol. Ponadto należy wyjaśnić rolę doustnego seknidazolu w leczeniu przewlekłej infekcji wywołanej *przez T. vaginalis*. Wreszcie, znacznie mniej wiadomo na temat infekcji wywołanej przez *T. vaginalis* u mężczyzn, a zwłaszcza na temat najbardziej optymalnego leczenia.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość dowodów	Siła zalecenia
Zaleca się coroczne badania przesiewowe u kobiet żyjących z HIV.	4	C
Nie zaleca się wykonywania badań w kierunku rzęsistkowicy pozagenitalnej.	5	D
Normalne pH nie wystarcza, aby wykluczyć zakażenie *T. vaginalis*.	2b	B
W przypadku podejrzenia rzęsistkowicy należy wykonać badanie mikroskopowe preparatu mokrego, jednak wynik ujemny nie wyklucza diagnozy.	1b	A
Testy molekularne są obecnie złotym standardem w diagnostyce rzęsistkowicy.	1a	A
Doustny metronidazol w dawce 400–500 mg dwa razy dziennie przez 7 dni jest zalecanym standardowym leczeniem rzęsistkowicy u kobiet, niezależnie od statusu HIV.	1a	A
Jako alternatywę można rozważyć jednorazową dawkę 2 g tinidazolu lub seknidazolu doustnie.	2b	B
Nie zaleca się już stosowania u kobiet pojedynczej dawki 2 g metronidazolu podawanego doustnie w leczeniu rzęsistkowicy.	1a	A
Jeśli mężczyzna nadal jest zakażony *T. vaginalis* po leczeniu pojedynczą dawką 2 g metronidazolu doustnego i miał ponowny kontakt z nieleczoną partnerką seksualną, powinien otrzymać kolejną pojedynczą dawkę 2 g metronidazolu doustnego.	5	D
Jeśli mężczyzna nadal jest zakażony *T. vaginalis* i nie doszło do ponownego narażenia, powinien otrzymać kurację doustnym metronidazolem w dawce 500 mg dwa razy dziennie przez 7 dni.	5	D
Zaleca się ponowne wykonanie badania w kierunku *T. vaginalis*, najlepiej za pomocą testu amplifikacji kwasu nukleinowego, u wszystkich aktywnych seksualnie kobiet w okresie od 3 tygodni do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, niezależnie od tego, czy ich partnerzy seksualni byli leczeni.	4	C
Jeśli ponowne badanie w ciągu 3 miesięcy nie jest możliwe, kobiety powinny powinny zostać ponownie zbadane przy kolejnej wizycie lekarskiej w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia.	5	D
Metronidazol jest bezpieczny do stosowania u kobiet w ciąży na wszystkich etapach ciąży.	1a	A
Należy unikać stosowania tinidazolu u kobiet w ciąży.	4	C
Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania seknidazolu u kobiet w ciąży, ale w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono dowodów na niekorzystny wpływ na rozwój płodu.	4	C
W przypadku kobiet karmiących piersią, którym podaje się metronidazol, zaleca się wstrzymanie karmienia piersią w trakcie leczenia oraz przez 12–24 godziny po podaniu ostatniej dawki.	4	C
Kobietom karmiącym piersią, którym podaje się tinidazol, zaleca się przerwanie karmienia piersią na czas leczenia oraz przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki.	4	C

W przypadku nadwrażliwości na 5-nitroimidazole desensytyzacja jest leczeniem pierwszego rzutu.	4	C
W przypadku pacjentów, u których odczulanie na metronidazol nie wchodzi w grę, nie zaleca się stosowania innych 5-nitroimidazoli, takich jak tinidazol lub seknidazolu, ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej w obrębie tej samej klasy leków.	5	D
W przypadku pacjentów, u których występuje uporczywa infekcja niewynikająca z ponownej ekspozycji seksualnej, zaleca się wykonanie posiewu i badania oporności na leki.	5	D
Należy poddać leczeniu partnerów seksualnych pacjentów z zakażeniem *T. vaginalis*.	5	D
Lekarze powinni rozważyć profilaktyczne leczenie partnera (partnerów) pacjentów z wynikiem dodatnim, bez konieczności obserwacji lub wykonywania badań.	5	D
Pojedyncza dawka 2 g tinidazolu podanego doustnie w ramach przyspieszonej terapii partnera może być skuteczniejsza niż pojedyncza dawka metronidazolu u mężczyzn będących partnerami zakażonych kobiet.	1b	A

Referencje

1. Rowley, J.; Vander Hoorn, S.; Korenromp, E.; Low, N.; Unemo, M.; Abu-Raddad, L. J.; Chico, R. M.; Smolak, A.; Newman, L.; Gottlieb, S.; Thwin, S. S.; Broutet, N.; Taylor, M. M., Chlamydia, rzeżączka, rzęsistkowica i kiła: szacunki dotyczące globalnej częstości występowania i zachorowalności, 2016. *Bull World Health Organ* 2019, 97, (8), 548-562P.
2. Van Gerwen, O. T.; Craig-Kuhn, M. C.; Jones, A. T.; Schroeder, J. A.; Deaver, J.; Buekens, P.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Rzęsistkowica a niekorzystne wyniki porodu: przegląd systematyczny i metaanaliza. *BJOG* 2021, 128, (12), 1907-1915.
3. Sorvillo, F.; Smith, L.; Kerndt, P.; Ash, L., Trichomonas vaginalis, HIV i Afroamerykanie. *Emerg Infect Dis* 2001, 7, (6), 927-32.
4. Lazenby, G. B.; Taylor, P. T.; Badman, B. S.; McHaki, E.; Korte, J. E.; Soper, D. E.; Young Pierce, J., Związek między Trichomonas vaginalis a wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka u kobiet z obszarów wiejskich w Tanzanii poddających się badaniom przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy. *Clin Ther* 2014, 36, (1), 38-45.
5. Allsworth, J. E.; Ratner, J. A.; Peipert, J. F., Rzęsistkowica i inne infekcje przenoszone drogą płciową: wyniki z Narodowych Badań Zdrowia i Żywienia z lat 2001–2004. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (12), 738–44.
6. Moodley, P.; Wilkinson, D.; Connolly, C.; Moodley, J.; Sturm, A. W., Trichomonas vaginalis jest powiązany z zapaleniem narządów miednicy mniejszej u kobiet zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (4), 519-22.
7. Wiringa, A. E.; Ness, R. B.; Darville, T.; Beigi, R. H.; Haggerty, C. L., Trichomonas vaginalis, zapalenie błony śluzowej macicy i następstwa u kobiet z klinicznym podejrzeniem zapalenia narządów miednicy mniejszej. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 436-438.
8. Mielczarek, E.; Blaszkowska, J., Trichomonas vaginalis: patogenność i potencjalna rola w zaburzeniach rozrodczości u ludzi. *Infection* 2016, 44, (4), 447-58.
9. Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Sharma, J.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Epidemiologia, historia naturalna, diagnostyka i leczenie Trichomonas vaginalis u mężczyzn. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), 1119-1124.
10. Yang, S.; Zhao, W.; Wang, H.; Wang, Y.; Li, J.; Wu, X., Ryzyko raka szyjki macicy związane z zakażeniem Trichomonas vaginalis: metaanaliza. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018, 228, 166-173.
11. Patel, E. U.; Gaydos, C. A.; Packman, Z. R.; Quinn, T. C.; Tobian, A. A. R., Częstość występowania i czynniki związane z zakażeniem Trichomonas vaginalis wśród mężczyzn i kobiet w Stanach Zjednoczonych. *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 211-217.
12. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Wytyczne dotyczące leczenia chorób przenoszonych drogą płciową, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1–187.
13. Muzny, C. A., Dlaczego Trichomonas vaginalis nadal jest „zaniedbaną" infekcją przenoszoną drogą płciową? *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 218-220.
14. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Kliniczne i mikrobiologiczne aspekty Trichomonas vaginalis. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11, (2), 300-17.
15. Lizarraga, A.; Munoz, D.; Strobl-Mazzulla, P. H.; de Miguel, N., W kierunku włączenia epigenetyki do regulacji ekspresji genów u pasożyta Trichomonas vaginalis. *Mol Microbiol* 2021, 115, (5), 959-967.
16. Burch, T. A.; Rees, C. W.; Reardon, L. V., Badania epidemiologiczne dotyczące rzęsistkowicy u ludzi. *Am J Trop Med Hyg* 1959, 8, (3), 312-8.

17. Muzny, C. A.; Rivers, C. A.; Mena, L. A.; Schwebke, J. R., Charakterystyka genotypowa izolatów Trichomonas vaginalis u kobiet pozostających w związkach seksualnych z kobietami. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (7), 556-8.
18. Crucitti, T.; Jespers, V.; Mulenga, C.; Khondowe, S.; Vandepitte, J.; Buve, A., Nieseksualne przenoszenie Trichomonas vaginalis u nastoletnich dziewcząt uczęszczających do szkoły w Ndola w Zambii. *PLoS One* 2011, 6, (1), e16310.
19. Charles, S. X., Epidemiologia Trichomonas vaginalis (TV) u nastolatków i dzieci z obszarów wiejskich. *J Trop Pediatr* 1991, 37, (2), 90.
20. Kissinger, P. J.; Gaydos, C. A.; Sena, A. C.; Scott McClelland, R.; Soper, D.; Secor, W. E.; Legendre, D.; Workowski, K. A.; Muzny, C. A., Diagnoza i leczenie Trichomonas vaginalis: Podsumowanie dowodów zweryfikowanych na potrzeby wytycznych dotyczących leczenia chorób przenoszonych drogą płciową opracowanych przez Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) na rok 2021. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suplement_2), S152-S161.
21. Schwebke, J. R.; Burgess, D., Rzęsistkowica. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17, (4), 794-803, spis treści.
22. Fichorova, R.; Fraga, J.; Rappelli, P.; Fiori, P. L., Zakażenie Trichomonas vaginalis w symbiozie z Trichomonasvirus i Mycoplasma. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 882-891.
23. Mercer, F.; Johnson, P. J., Trichomonas vaginalis: patogeneza, interakcje z organizmami symbiotycznymi i reakcje immunologiczne komórek gospodarza. *Trends Parasitol* 2018, 34, (8), 683–693.
24. Fraga, J.; Rojas, L.; Sariego, I.; Fernandez-Calienes, A.; Nunez, F. A., Typowanie gatunkowe kubańskiego wirusa Trichomonas vaginalis metodą RT-PCR oraz związek TVV-2 z wysokim poziomem adhezji pasożyta i wysoką patogennością u pacjentów. *Arch Virol* 2012, 157, (9), 1789-95.
25. Bessarab, I. N.; Nakajima, R.; Liu, H. W.; Tai, J. H., Identyfikacja i charakterystyka wirusa Trichomonas vaginalis typu III u pierwotniaka chorobotwórczego Trichomonas vaginalis. *Arch Virol* 2011, 156, (2), 285-94.
26. Graves, K. J.; Ghosh, A. P.; Schmidt, N.; Augostini, P.; Secor, W. E.; Schwebke, J. R.; Martin, D. H.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Wirus Trichomonas vaginalis u kobiet z rzęsistkowicą oraz powiązania z danymi demograficznymi, wynikami klinicznymi i opornością na metronidazol. *Clin Infect Dis* 2019, 69, (12), 2170-2176.
27. Bouchemal, K.; Bories, C.; Loiseau, P. M., Strategie zapobiegania i leczenia zakażeń Trichomonas vaginalis.
Clin Microbiol Rev 2017, 30, (3), 811-825.
28. Harp, D. F.; Chowdhury, I., Rzęsistkowica: od diagnozy do leczenia. *European Journal of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Biology* 2011, 157, (1), 3–9.
29. Bassey, G. B.; Clarke, A. I. L.; Elhelu, O. K.; Lee, C. M., Rzęsistkowica, nowe spojrzenie na powszechną, ale zaniedbaną chorobę przenoszoną drogą płciową wśród populacji pochodzenia afrykańskiego w Stanach Zjednoczonych i czarnej diaspory. Przegląd jej występowania, priorytetów badawczych i wynikających z tego nierówności zdrowotnych. *J Natl Med Assoc* 2022, 114, (1), 78-89.
30. Ryan, C. M.; de Miguel, N.; Johnson, P. J., Trichomonas vaginalis: aktualny stan wiedzy na temat interakcji między żywicielem a pasożytem.
Essays Biochem 2011, 51, 161-75.
31. Secor, W. E.; Meites, E.; Starr, M. C.; Workowski, K. A., Zaniedbane infekcje pasożytnicze w Stanach Zjednoczonych: rzęsistkowica. *Am J Trop Med Hyg* 2014, 90, (5), 800-804.
32. Krieger, J. N.; Verdon, M.; Siegel, N.; Holmes, K. K., Historia naturalna rzęsistkowicy układu moczowo-płciowego u mężczyzn. *J Urol* 1993, 149, (6), 1455-8.
33. Schwebke, J. R.; Rompalo, A.; Taylor, S.; Sena, A. C.; Martin, D. H.; Lopez, L. M.; Lensing, S.; Lee, J. Y., Ponowna ocena leczenia niegonokokowego zapalenia cewki moczowej: nacisk na pojawiające się patogeny – randomizowane badanie kliniczne. *Clin Infect Dis* 2011, 52, (2), 163-70.
34. Van der Pol, B., Zakażenie Trichomonas vaginalis: najczęściej występująca niewirusowa infekcja przenoszona drogą płciową, której poświęca się najmniej uwagi w zakresie zdrowia publicznego. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 23-5.
35. Poole, D. N.; McClelland, R. S., Globalna epidemiologia Trichomonas vaginalis. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 418-22.
36. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Orr, D. P.; Batteiger, B. E.; Fortenberry, J. D., Częstość występowania, zapadalność, przebieg naturalny i odpowiedź na leczenie zakażenia Trichomonas vaginalis u nastoletnich kobiet. *J Infect Dis* 2005, 192, (12), 2039-44.
37. Figueroa-Angulo, E. E.; Rendon-Gandarilla, F. J.; Puente-Rivera, J.; Calla-Choque, J. S.; Cardenas-Guerra, R. E.; Ortega-Lopez, J.; Quintas-Granados, L. I.; Alvarez-Sanchez, M. E.; Arroyo, R., Wpływ czynników środowiskowych na zjadliwość Trichomonas vaginalis. *Microbes Infect* 2012, 14, (15), 1411-27.
38. Beltran, N. C.; Horvathova, L.; Jedelsky, P. L.; Sedinova, M.; Rada, P.; Marcincikova, M.; Hrdy, I.; Tachezy, J., Zmiany w proteomie hydrogenosomów Trichomonas vaginalis wywołane przez żelazo. *PLoS One* 2013, 8, (5), e65148.
39. Lehker, M. W.; Alderete, J. F., Żelazo reguluje wzrost Trichomonas vaginalis oraz ekspresję immunogennych białek rzęsistków. *Mol Microbiol* 1992, 6, (1), 123-32.
40. Lehker, M. W.; Arroyo, R.; Alderete, J. F., Wpływ żelaza na syntezę adhezyn i poziom adhezji komórkowej u pierwotniaka Trichomonas vaginalis. *J Exp Med* 1991, 174, (2), 311-8.
41. Lindrose, A. R.; Htet, K. Z.; O'Connell, S.; Marsh, J.; Kissinger, P. J., Obciążenie rzęsistkowicą wśród osób starszych w Stanach Zjednoczonych: przegląd systematyczny. *Sex Health* 2022, 19, (3), 151-156.

42. Lewis, F. M. T.; Spicknall, I. H.; Flagg, E. W.; Papp, J. R.; Kreisel, K. M., Częstość występowania i rozpowszechnienie zakażeń Trichomonas vaginalis wśród osób w wieku od 15 do 59 lat: Stany Zjednoczone, 2018. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (4), 232-237.
43. Kelley, C. F.; Rosenberg, E. S.; O'Hara, B. M.; Sanchez, T.; del Rio, C.; Sullivan, P. S., Częstość występowania rzęsistki pochwowej (Trichomonas vaginalis) w cewce moczowej u czarnych i białych mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (9), 739.
44. Carter-Wicker, K.; Utuama, O.; Omole, F., Czy rzęsistkowica może powodować zapalenie gardła? Opis przypadku. *SAGE Open Med Case Rep* 2016, 4, 2050313X16682132.
45. Francis, S. C.; Kent, C. K.; Klausner, J. D.; Rauch, L.; Kohn, R.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Częstość występowania Trichomonas vaginalis i Mycoplasma genitalium w odbytnicy u mężczyzn w klinice chorób przenoszonych drogą płciową w San Francisco w latach 2005–2006. *Sex Transm Dis* 2008, 35, (9), 797–800.
46. Miller, M.; Liao, Y.; Gomez, A. M.; Gaydos, C. A.; D'Mellow, D., Czynniki związane z częstością występowania i zachorowalnością na zakażenie Trichomonas vaginalis wśród afroamerykańskich kobiet w Nowym Jorku, które zażywają narkotyki. *J Infect Dis* 2008, 197, (4), 503-9.
47. Rogers, S. M.; Turner, C. F.; Hobbs, M.; Miller, W. C.; Tan, S.; Roman, A. M.; Eggleston, E.; Villarroel, M. A.; Ganapathi, L.; Chromy, J. R.; Erbelding, E., Epidemiologia niezdiagnozowanej rzęsistkowicy w próbie losowej młodych dorosłych z obszarów miejskich. *PLoS One* 2014, 9, (3), e90548.
48. Sutton, M.; Sternberg, M.; Koumans, E. H.; McQuillan, G.; Berman, S.; Markowitz, L., Częstość występowania zakażeń Trichomonas vaginalis wśród kobiet w wieku rozrodczym w Stanach Zjednoczonych w latach 2001–2004. *Clin Infect Dis* 2007, 45, (10), 1319–26.
49. Shafir, S. C.; Sorvillo, F. J.; Smith, L., Aktualne zagadnienia i uwagi dotyczące rzęsistkowicy i wirusa ludzkiego niedoboru odporności u Afroamerykanów. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22, (1), 37–45, Spis treści.
50. Cu-Uvin, S.; Ko, H.; Jamieson, D. J.; Hogan, J. W.; Schuman, P.; Anderson, J.; Klein, R. S.; Grupa H.I.V.E.R.S., Częstość występowania, zapadalność oraz utrzymywanie się lub nawracanie rzęsistkowicy wśród kobiet zakażonych wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) oraz wśród kobiet niezakażonych HIV, ale narażonych na wysokie ryzyko zakażenia. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (10), 1406-11.
51. Kissinger, P., Trichomonas vaginalis: przegląd zagadnień epidemiologicznych, klinicznych i terapeutycznych. *BMC Infect Dis* 2015, 15, 307.
52. Najafi, A.; Chaechi Nosrati, M. R.; Ghasemi, E.; Navi, Z.; Yousefi, A.; Majidiani, H.; Ghaneialvar, H.; Sayehmiri, K.; Gal-van-Ramirez, M. L.; Fakhar, M., Czy istnieje związek między zakażeniem Trichomonas vaginalis a ryzykiem raka prostaty?: Przegląd systematyczny i metaanaliza. *Microb Pathog* 2019, 137, 103752.
53. Lazenby, G. B.; Thompson, L.; Powell, A. M.; Soper, D. E., Nieoczekiwanie wysokie wskaźniki utrzymującej się infekcji Trichomonas vaginalis w retrospektywnej kohorcie leczonych kobiet w ciąży. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (1), 2-8.
54. Ijasan, O.; Okunade, K. S.; Oluwole, A. A., Częstość występowania i czynniki ryzyka zakażenia Trichomonas vaginalis wśród kobiet w ciąży zakażonych wirusem ludzkiego niedoboru odporności, zgłaszających się do poradni położniczych uniwersyteckiego szpitala klinicznego w Lagos w południowo-zachodniej Nigerii. *Niger Postgrad Med J* 2018, 25, (1), 21-26.
55. Muzny, C. A.; Blackburn, R. J.; Sinsky, R. J.; Austin, E. L.; Schwebke, J. R., Dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania testów amplifikacji kwasu nukleinowego w diagnostyce zakażeń Trichomonas vaginalis u mężczyzn i kobiet zgłaszających się do poradni chorób przenoszonych drogą płciową. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 834-41.
56. Sutcliffe, S.; Newman, S. B.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Częstość występowania i czynniki związane z zakażeniem Trichomonas vaginalis wśród kobiet przebywających w federalnych więzieniach w USA. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (9), 585-90.
57. Freeman, A. H.; Katz, K. A.; Pandori, M. W.; Rauch, L. M.; Kohn, R. P.; Liska, S.; Bernstein, K. T.; Klausner, J. D., Częstość występowania i czynniki związane z zakażeniem Trichomonas vaginalis wśród osób przebywających w więzieniach, ocenione przy użyciu bardzo czułego testu molekularnego. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (3), 165-8.
58. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Rabe, L. K.; Taha, T. E.; Mgodi, N.; Kasaro, M. P.; Ramjee, G.; Hoffman, I. F.; Abdool Karim, S. S., Bakteryjne zapalenie pochwy a ryzyko zakażenia Trichomonas vaginalis wśród kobiet bez zakażenia wirusem HIV-1. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (2), 123-8.
59. Hinderfeld, A. S.; Simoes-Barbosa, A., Bakterie dysbiotyczne pochwy działają jako patobionty pierwotniakowego patogenu Trichomonas vaginalis. *Microb Pathog* 2020, 138, 103820.
60. Kissinger, P.; Mena, L.; Levison, J.; Clark, R. A.; Gatski, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Rosenthal, S. L.; Myers, L.; Martin, D. H., Randomizowane badanie kliniczne: pojedyncza dawka metronidazolu w porównaniu z 7-dniową kuracją w leczeniu Trichomonas vaginalis u kobiet zakażonych wirusem HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 55, (5), 565-71.
61. Kissinger, P.; Muzny, C. A.; Mena, L. A.; Lillis, R. A.; Schwebke, J. R.; Beauchamps, L.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Myers, L.; Augostini, P.; Secor, W. E.; Bradic, M.; Carlton, J. M.; Martin, D. H., Metronidazol w dawce pojedynczej a 7-dniowa kuracja w leczeniu rzęsistkowicy u kobiet: otwarta, randomizowana próba kontrolowana. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), 1251-1259.
62. Legendre, D.; Muzny, C. A.; Kissinger, P., Efekty farmakokinetyczne i farmakodynamiczne metronidazolu mogą wyjaśniać większą skuteczność terapii wielodawkowej u kobiet z rzęsistkowicą. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 751-752.
63. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Mochache, V.; Chohan, V.; Chan, J. D.; Masese, L.; Shafi, J.; Marrazzo, J.; Farquhar, C.; Mc-Clelland, R. S., Prospektywne badanie kohortowe porównujące wpływ pojedynczej dawki 2 g metronidazolu na Trichomonas

Zakażenie bakterią C. vaginalis u kobiet seropozytywnych i seronegatywnych w kierunku HIV. *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 499-505.
64. Muzny, C. A.; Sunesara, I. R.; Martin, D. H.; Mena, L. A., Infekcje przenoszone drogą płciową i zachowania ryzykowne wśród afroamerykańskich kobiet uprawiających seks z kobietami: czy seks z mężczyznami ma znaczenie? *Sex Transm Dis* 2011, 38, (12), 1118-25.
65. Simhan, H. N.; Anderson, B. L.; Krohn, M. A.; Heine, R. P.; Martinez de Tejada, B.; Landers, D. V.; Hillier, S. L., Konsekwencje bezobjawowego zakażenia Trichomonas vaginalis dla układu odpornościowego gospodarza w ciąży. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (1), 59 e1-5.
66. Fichorova, R. N., Wpływ zakażenia T. vaginalis na wrodzone reakcje immunologiczne i wyniki reprodukcyjne. *J Reprod Immunol* 2009, 83, (1-2), 185-9.
67. Tanaka, Y.; Narahara, H.; Takai, N.; Yoshimatsu, J.; Anai, T.; Miyakawa, I., Interleukina-1beta i interleukina-8 w płynie szyjkowo-pochwowym w czasie ciąży. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179, (3 Pt 1), 644-9.
68. Mann, J. R.; McDermott, S.; Barnes, T. L.; Hardin, J.; Bao, H.; Zhou, L., Rzęsistkowica w ciąży a upośledzenie umysłowe u dzieci. *Ann Epidemiol* 2009, 19, (12), 891-9.
69. Masha, S. C.; Cools, P.; Sanders, E. J.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Trichomonas vaginalis a zakażenie wirusem HIV: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Sex Transm Infect* 2019, 95, (1), 36-42.
70. Barker, E. K.; Malekinejad, M.; Merai, R.; Lyles, C. M.; Sipe, T. A.; DeLuca, J. B.; Ridpath, A. D.; Gift, T. L.; Tailor, A.; Kahn, J. G., Ryzyko zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) wśród osób heteroseksualnych z grupy wysokiego ryzyka cierpiących na niewirusowe choroby przenoszone drogą płciową: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Sex Transm Dis* 2022, 49, (6), 383-397.
71. Kissinger, P.; Adamski, A., Interakcje między rzęsistkowicą a HIV: przegląd. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 426-33.
72. Wang, C. C.; McClelland, R. S.; Reilly, M.; Overbaugh, J.; Emery, S. R.; Mandaliya, K.; Chohan, B.; Ndinya-Achola, J.; Bwayo, J.; Kreiss, J. K., Wpływ leczenia infekcji pochwy na wydalanie wirusa ludzkiego niedoboru odporności typu 1. *J Infect Dis* 2001, 183, (7), 1017-22.
73. Kissinger, P.; Amedee, A.; Clark, R. A.; Dumestre, J.; Theall, K. P.; Myers, L.; Hagensee, M. E.; Farley, T. A.; Martin, D. H., Leczenie Trichomonas vaginalis zmniejsza wydalanie wirusa HIV-1 z pochwy. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (1), 11-6.
74. Gottlieb, S. L.; Douglas, J. M., Jr.; Foster, M.; Schmid, D. S.; Newman, D. R.; Baron, A. E.; Bolan, G.; Iatesta, M.; Malotte, C. K.; Zenilman, J.; Fishbein, M.; Peterman, T. A.; Kamb, M. L.; Project, R. S. G., Częstość występowania zakażeń wirusem opryszczki pospolitej typu 2 w 5 klinikach chorób przenoszonych drogą płciową (STD) oraz wpływ poradnictwa w zakresie ograniczania ryzyka zakażenia HIV/STD. *J Infect Dis* 2004, 190, (6), 1059-67.
75. Boselli, F.; Chiossi, G.; Bortolamasi, M.; Gallinelli, A., Częstość występowania i czynniki determinujące wydalanie wirusa opryszczki pospolitej drogą płciową wśród kobiet zgłaszających się do włoskich poradni kolposkopowych. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2005, 118, (1), 86-90.
76. Ginocchio, C. C.; Chapin, K.; Smith, J. S.; Aslanzadeh, J.; Snook, J.; Hill, C. S.; Gaydos, C. A., Częstość występowania Trichomonas vaginalis oraz koinfekcji z Chlamydia trachomatis i Neisseria gonorrhoeae w Stanach Zjednoczonych określona za pomocą testu amplifikacji kwasu nukleinowego Aptima Trichomonas vaginalis. *J Clin Microbiol* 2012, 50, (8), 2601-8.
77. Zhang, Z.; Li, Y.; Lu, H.; Li, D.; Zhang, R.; Xie, X.; Guo, L.; Hao, L.; Tian, X.; Yang, Z.; Wang, S.; Mei, X., Przegląd systematyczny korelacji między zakażeniem Trichomonas vaginalis a niepłodnością. *Acta Trop* 2022, 236, 106693.
78. Sena, A. C.; Miller, W. C.; Hobbs, M. M.; Schwebke, J. R.; Leone, P. A.; Swygard, H.; Atashili, J.; Cohen, M. S., Zakażenie Trichomonas vaginalis u męskich partnerów seksualnych: implikacje dla diagnostyki, leczenia i profilaktyki. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 13-22.
79. Swygard, H.; Sena, A. C.; Hobbs, M. M.; Cohen, M. S., Rzęsistkowica: objawy kliniczne, diagnostyka i postępowanie. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (2), 91-5.
80. Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Wartość predykcyjna diagnozy klinicznej zakażenia dolnych dróg rodnych u kobiet. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.
81. Edwards, T.; Burke, P.; Smalley, H.; Hobbs, G., Trichomonas vaginalis: znaczenie kliniczne, patogenność i diagnostyka. *Crit Rev Microbiol* 2016, 42, (3), 406-17.
82. Wolner-Hanssen, P.; Krieger, J. N.; Stevens, C. E.; Kiviat, N. B.; Koutsky, L.; Critchlow, C.; DeRouen, T.; Hillier, S.; Holmes, K. K., Objawy kliniczne rzęsistkowicy pochwy. *JAMA* 1989, 261, (4), 571-6.
83. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Współczesna diagnostyka zakażenia Trichomonas vaginalis. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
84. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Kandydoza, bakteryjne zapalenie pochwy, rzęsistkowica i inne schorzenia pochwy wpływające na srom. *W: Vulvar Disease: Breaking the Myths, Bornstein, J., red. Springer International Publishing: Cham,* 2019; str. 167-205.
85. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnoza Trichomonas vaginalis u nastoletnich dziewcząt: hodowla InPouch TV a badanie mikroskopowe preparatu mokrego. *The Journal of adolescent health: oficjalne czasopismo Towarzystwa Medycyny Młodzieżowej* 1998, 22, (3), 205-8.
86. Rivers, C. A.; Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Wskaźniki diagnostyczne różnią się w zależności od liczby dni odczytu przy użyciu systemu hodowli InPouch do badań przesiewowych w kierunku Trichomonas vaginalis. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3875-6.

87. Gaydos, C. A.; Hobbs, M.; Marrazzo, J.; Schwebke, J.; Coleman, J. S.; Masek, B.; Dize, L.; Jang, D.; Li, J.; Chernesky, M., Szybka diagnostyka Trichomonas vaginalis poprzez badanie wymazów z pochwy w izotermicznym teście AmpliVue zależnym od helikazy. *Sex Transm Dis* 2016, 43, (6), 369-73.
88. Gaydos, C. A.; Schwebke, J.; Dombrowski, J.; Marrazzo, J.; Coleman, J.; Silver, B.; Barnes, M.; Crane, L.; Fine, P., Skuteczność kliniczna testu Solana(R) Point-of-Care Trichomonas Assay na wymazach z pochwy pobranych przez lekarza oraz próbkach moczu od kobiet z objawami i bez objawów. *Expert Rev Mol Diagn* 2017, 17, (3), 303-306.
89. Schwebke, J. R.; Hobbs, M. M.; Taylor, S. N.; Sena, A. C.; Catania, M. G.; Weinbaum, B. S.; Johnson, A. D.; Getman, D. K.; Gaydos, C. A., Badania molekularne w kierunku Trichomonas vaginalis u kobiet: wyniki prospektywnego badania klinicznego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (12), 4106-11.
90. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Taylor, S. N.; Cammarata, C. L.; Rivers, C. A.; Body, B. A.; Nye, M.; Fuller, D.; Schwebke, J. R.; Barnes, M.; Gaydos, C. A., Wykrywanie DNA Trichomonas vaginalis przy użyciu samodzielnie pobranych wymazów z pochwy za pomocą testu BD ProbeTec Qx w systemie BD Viper. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (3), 885-9.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Ocena kliniczna testu Cepheid Xpert TV do wykrywania Trichomonas vaginalis na próbkach pobranych prospektywnie od mężczyzn i kobiet. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. Van Der Pol, B., Profil testu cobas(R) TV/MG do wykrywania Trichomonas vaginalis i Mycoplasma genitalium. *Expert Rev Mol Diagn* 2020, 20, (4), 381-386.
93. Van Der Pol, B.; Torres-Chavolla, E.; Kodsi, S.; Cooper, C. K.; Davis, T. E.; Fife, K. H.; Taylor, S. N.; Augenbraun, M. H.; Gaydos, C. A., Skuteczność kliniczna testu BD CTGCTV2 dla systemu BD MAX w wykrywaniu zakażeń Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae i Trichomonas vaginalis. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (2), 134-140.
94. Morris, S. R.; Bristow, C. C.; Wierzbicki, M. R.; Sarno, M.; Asbel, L.; French, A.; Gaydos, C. A.; Hazan, L.; Mena, L.; Ma-dhivanan, P.; Philip, S.; Schwartz, S.; Brown, C.; Styers, D.; Waymer, T.; Klausner, J. D., Skuteczność jednorazowego, szybkiego urządzenia do diagnostyki punktowej PCR w wykrywaniu Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis i Trichomonas vaginalis: badanie przekrojowe. *Lancet Infect Dis* 2021, 21, (5), 668-676.
95. Howe, K.; Kissinger, P. J., Metronidazol w dawce pojedynczej w porównaniu z dawką wielokrotną w leczeniu rzęsistkowicy u kobiet: metaanaliza. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (1), 29-34.
96. Komisja ds. Praktyki, B.-G., Zapalenie pochwy u pacjentek niebędących w ciąży: Biuletyn Praktyki ACOG, numer 215. *Obstet Gyne-col* 2020, 135, (1), e1-e17.
97. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R.; Nyirjesy, P.; Kaufman, G.; Mena, L. A.; Lazenby, G. B.; Van Gerwen, O. T.; Graves, K. J.; Arbuckle, J.; Carter, B. A.; McMahon, C. P.; Eder, S.; Shaw, J.; Pandey, B.; Chavoustie, S. E., Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki doustnej seknidazolu w leczeniu rzęsistkowicy u kobiet: wyniki badania III fazy, randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo, z opóźnionym rozpoczęciem leczenia. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), e1282-e1289.
98. Muzny, C. A.; Van Gerwen, O. T.; Legendre, D., Seknidazol: lek stosowany w leczeniu rzęsistkowicy u młodzieży i dorosłych. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022.
99. Craig-Kuhn, M. C.; Granade, C.; Muzny, C. A.; Van Der Pol, B.; Lillis, R.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Martin, D. H.; Kissinger, P., Optymalny czas na wykonanie testu potwierdzającego wyleczenie z zakażenia Trichomonas vaginalis przy użyciu testów amplifikacji kwasu nukleinowego. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 312-316.
100. Schwandt, A.; Williams, C.; Beigi, R. H., Perinatalne przenoszenie Trichomonas vaginalis: opis przypadku. *J Reprod Med* 2008, 53, (1), 59-61.
101. Trintis, J.; Epie, N.; Boss, R.; Riedel, S., Zakażenie Trichomonas vaginalis u noworodków: opis przypadku i przegląd literatury. *Int J STD AIDS* 2010, 21, (8), 606-7.
102. Carter, J. E.; Whithaus, K. C., Zakażenie dróg oddechowych noworodków wywołane przez Trichomonas vaginalis: opis przypadku i przegląd literatury. *Am J Trop Med Hyg* 2008, 78, (1), 17-9.
103. Burtin, P.; Taddio, A.; Ariburnu, O.; Einarson, T. R.; Koren, G., Bezpieczeństwo stosowania metronidazolu w ciąży: metaanaliza. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, (2 cz. 1), 525-9.
104. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martin de Diego, I.; Martin-Arias, L. H.; Alvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Czy metronidazol jest teratogenny? Metaanaliza. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
105. Evaldson, G. R.; Lindgren, S.; Nord, C. E.; Rane, A. T., Wydalanie tinidazolu z mlekiem i farmakokinetyka u kobiet karmiących piersią. *Br J Clin Pharmacol* 1985, 19, (4), 503-7.
106. Garcia-Rubio, I.; Martinez-Cocera, C.; Santos Magadan, S.; Rodriguez-Jimenez, B.; Vazquez-Cortes, S., Reakcje nadwrażliwości na metronidazol. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006, 34, (2), 70-2.
107. Gendelman, S. R.; Pien, L. C.; Gutta, R. C.; Abouhassan, S. R., Zmodyfikowany protokół odczulania doustnego metronidazolem. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014, 5, (2), 66-9.

108. Madsen, J. T.; Thormann, J.; Kerre, S.; Andersen, K. E.; Goossens, A., Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry wywołane miejscowo stosowanym metronidazolem – 3 przypadki. *Contact Dermatitis* 2007, 56, (6), 364-6.
109. Mishra, D.; Mobashir, M.; Zaheer, M. S., Stała wysypka lekowa i reaktywność krzyżowa między tinidazolem a metronidazolem. *Int J Dermatol* 1990, 29, (10), 740.
110. Kanwar, A. J.; Sharma, R.; Rajagopalan, M.; Kaur, S., Stała wysypka lekowa wywołana tinidazolem z reaktywnością krzyżową z metronidazolem. *Dermatologica* 1990, 180, (4), 277.
111. Macy, E.; Romano, A.; Khan, D., Praktyczne postępowanie w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki w 2017 r. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, 5, (3), 577-586.
112. Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Bourla, L. N.; Legendre, D.; Muzny, C. A., Postępowanie w rzęsistkowicy w kontekście nadwrażliwości na 5-nitroimidazole. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (8), e111-e115.
113. Kurohara, M. L.; Kwong, F. K.; Lebherz, T. B.; Klaustermeyer, W. B., Nadwrażliwość na metronidazol i doustna desensytyzacja. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88, (2), 279-80.
114. Pearlman, M. D.; Yashar, C.; Ernst, S.; Solomon, W., Protokół stopniowego zwiększania dawki dla kobiet z ciężką rzęsistkowicą pochwy i reakcją niepożądaną na metronidazol. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174, (3), 934-6.
115. Muzny, C.; Barnes, A.; Mena, L., Objawowe zakażenie Trichomonas vaginalis w kontekście ciężkiej alergii na nitroimidazole: skuteczne leczenie kwasem borowym. *Sex Health* 2012, 9, (4), 389-91.
116. Backus, K. V.; Muzny, C. A.; Beauchamps, L. S., Trichomonas vaginalis leczony kwasem borowym u kobiety uczulonej na metronidazol. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (2), 120.
117. Aggarwal, A.; Shier, R. M., Trudne do wyleczenia zakażenia wywołane przez Trichomonas vaginalis skutecznie leczone poprzez zakwaszenie pochwy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008, 30, (1), 55-58.
118. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Weitz, M. V.; Leaman, D. J.; Gelone, S. P., Trudna do wyleczenia rzęsistkowica: wyniki stosowania kremu z paromomycyną. *Clin Infect Dis* 1998, 26, (4), 986-8.
119. Helms, D. J.; Mosure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Postępowanie w przypadku zakażenia Trichomonas vaginalis u kobiet z podejrzeniem nadwrażliwości na metronidazol. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (4), 370 e1-7.
120. Keating, M. A.; Nyirjesy, P., Zakażenie Trichomonas vaginalis w specjalistycznym centrum leczenia zapalenia pochwy. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (9), 482-5.
121. Kirkcaldy, R. D.; Augostini, P.; Asbel, L. E.; Bernstein, K. T.; Kerani, R. P.; Mettenbrink, C. J.; Pathela, P.; Schwebke, J. R.; Se-cor, W. E.; Workowski, K. A.; Davis, D.; Braxton, J.; Weinstock, H. S., Oporność Trichomonas vaginalis na leki przeciwdrobnoustrojowe w 6 miastach USA, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012, 18, (6), 939-43.
122. Schwebke, J. R.; Barrientes, F. J., Częstość występowania izolatów Trichomonas vaginalis opornych na metronidazol i tinidazol. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50, (12), 4209–10.
123. Bosserman, E. A.; Helms, D. J.; Mosure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Przydatność badań wrażliwości na antybiotyki u kobiet z zakażeniem Trichomonas vaginalis, u których leczenie kliniczne zakończyło się niepowodzeniem. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 983-7.
124. Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Brown, W., Leczenie tinidazolem rzęsistkowicy pochwy opornej na metronidazol. *Clin Infect Dis* 2001, 33, (8), 1341-6.
125. Nyirjesy, P.; Gilbert, J.; Mulcahy, L. J., Oporna rzęsistkowica: skuteczne leczenie terapią skojarzoną. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 962-3.
126. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., Wpływ bakteryjnego zapalenia pochwy na odpowiedź na leczenie Trichomonas vaginalis u kobiet zakażonych wirusem HIV. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
127. Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Henderson, H.; Levison, J.; Schmidt, N.; Gebrekristos, H. T.; Martin, D. H.; Kissinger, P., Wpływ ART na leczenie Trichomonas vaginalis u kobiet zakażonych wirusem HIV. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 883-7.
128. Kissinger, P.; Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Levison, J.; Martin, D. H., Czy terapia antyretrowirusowa zakłóca leczenie rzęsistkowicy u kobiet zakażonych wirusem HIV? *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 506-7.
129. Lazenby, G. B.; Unal, E. R.; Andrews, A. L.; Simpson, K., Analiza opłacalności corocznych badań przesiewowych i leczenia rzęsistkowicy u kobiet zakażonych wirusem HIV w celu zapobiegania przenoszeniu wirusa HIV. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (6), 353-8.
130. Lyng, J.; Christensen, J., Badanie z podwójnie ślepą próbą dotyczące wartości leczenia partnerów kobiet z rzęsistkowicą pojedynczą dawką tinidazolu. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981, 60, (2), 199-201.
131. Kissinger, P.; Schmidt, N.; Mohammed, H.; Leichliter, J. S.; Gift, T. L.; Meadors, B.; Sanders, C.; Farley, T. A., Leczenie partnerów zakażonych Trichomonas vaginalis realizowane przez pacjentki: randomizowane badanie kontrolowane. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (7), 445-50.
132. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., Randomizowane badanie kontrolowane dotyczące metod powiadamiania partnerów w celu zapobiegania rzęsistkowicy u kobiet. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (6), 392-6.

6 CYTOLITYCZNE ZAPALENIE POCHWY, LAKTOBAKILOZA I LEPTOTHRIX

(kolejność alfabetyczna)

Roni Kraut Pedro
Vieira-Baptista

6.1 Wprowadzenie

Tradycyjnie bakterie z rodzaju Lactobacillus uważano za „dobre" i „ochronne" bakterie pochwy, dlatego nadmiar lub nieprawidłowa liczba tych bakterii zazwyczaj nie budziła obaw. Cytolityczne zapalenie pochwy (CV), laktobaciloza i „leptothrix" to schorzenia charakteryzujące się obfitością lub nadmiernym rozmiarem bakterii z rodzaju Lactobacillus. **Należy przyznać, że schorzenia te budzą kontrowersje, a niektórzy eksperci uważają, że są one tak słabo zdefiniowane, że ich istnienie jest niejasne.**[1] Niemniej jednak inni eksperci odnotowują je nawet w 5% wszystkich przypadków „zapalenia pochwy".[2] Pałeczki kwasu mlekowego od dawna uważane są za marker zdrowia pochwy, co może przyczyniać się do sceptycyzmu niektórych autorów wobec tych jednostek chorobowych.

CV charakteryzuje się nadmierną liczbą pałeczek kwasu mlekowego oraz cytolizą. Terminy „laktobaciloza" i „leptothrix" są często używane zamiennie, a ich definicje ulegają zmianom. Obecne podejście polega na traktowaniu laktobacilozy jako zwiększonej liczby pałeczek kwasu mlekowego bez cytolizy, prawdopodobnie w spektrum CV, oraz traktowaniu „leptothrix" jako odrębnej jednostki charakteryzującej się wydłużonymi, serpentynowymi bakteriami, uważanymi za pałeczki kwasu mlekowego, bez cytolizy.[3,4]

6.2 Cytolityczne zapalenie pochwy

CV opisywano w badaniach już w 1961 roku.[5] W 1991 roku Cibley *i wsp*. opublikowali przełomową pracę na temat tego schorzenia opartą na ich doświadczeniach z praktyki klinicznej.[6] Postawili hipotezę o istnieniu CV, ukuli termin CV, przedstawili kliniczne kryteria diagnostyczne i zasugerowali opcje leczenia. Jednak ich artykuł został skrytykowany za brak rygoru, a CV pozostało schorzeniem mało znanym, niedostatecznie zbadanym i kontrowersyjnym.

Częstość występowania i epidemiologia

Dostępne badania sugerują, że częstość występowania CV u kobiet z objawami może wynosić około 5%.[2, 7–14] Kwestia ta pozostaje jednak niejasna ze względu na niewielką liczbę badań, ich ogólnie niską jakość, różnorodność stosowanych technik diagnostycznych oraz brak ujednoliconych kryteriów.

W badaniu przekrojowym stwierdzono, że u kobiet w ciąży z CV występuje zmniejszone prawdopodobieństwo kolonizacji przez
[15]

Czynniki ryzyka

Dowody wskazują, że wzorzec cytolityczny może występować częściej w ciąży oraz u kobiet w wieku poniżej 40 lat; wydaje się, że jest on rzadszy u kobiet prowadzących częste życie seksualne.[15-17] Obecnie nie jest jasne, czy częstość występowania różni się w zależności od czynników geograficznych lub etnicznych.

Powikłania

Brakuje badań dotyczących potencjalnych powikłań CV, a większość z tych, które istnieją, charakteryzuje się znacznym ryzykiem błędu systematycznego. Większość badań skupia się na ciąży [5, 7, 15]oraz dysplazji szyjki macicy [18–20].W badaniu kliniczno-kontrolnym stwierdzono, że u kobiet z CV występuje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia vulvodynia [21].



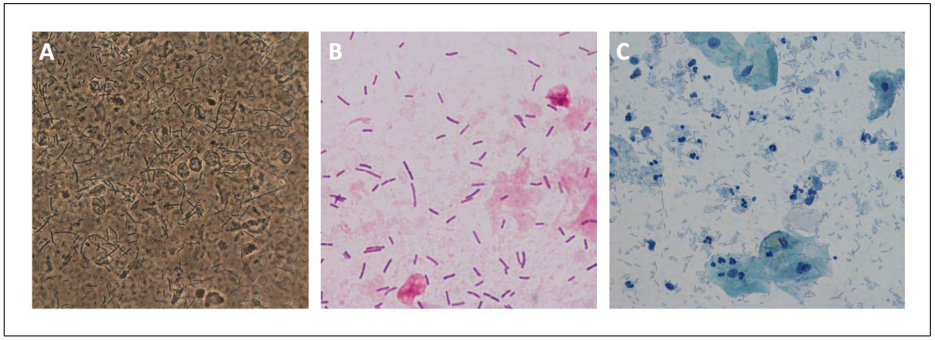
Ryc. 6.1 Typowa wydzielina związana z cytolitycznym zapaleniem pochwy

Objawy

Kandydoza pochwy może przebiegać bez żadnych objawów lub może objawiać się rumieniem, obrzękiem i nadżerkami. Objawy obejmują nadmierną wydzielinę (ryc. 6.1), świąd, pieczenie, ból podczas oddawania moczu, ból oraz bolesny stosunek płciowy. Objawy mają zazwyczaj charakter cykliczny, nasilają się po owulacji i ustępują wraz z nadejściem miesiączki. Objawy kliniczne i subiektywne CV pokrywają się z objawami kandydozy sromowo-pochwowej, co utrudnia rozróżnienie tych dwóch schorzeń wyłącznie na podstawie objawów klinicznych i subiektywnych.[16]

Diagnoza

Diagnozę można postawić za pomocą mikroskopii preparatu mokrego.[3] Można ją również ustalić za pomocą barwienia metodą Grama lub Pap w próbce z pochwy.[22] (Ryc. 6.2)



Ryc. 6.2 Cytolityczne zapalenie pochwy.

A – Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy) B – Barwienie metodą Grama (1000x, immersja olejowa) C – Badanie cytologiczne (konwencjonalne) (400x)

W badaniu mikroskopowym w roztworze soli fizjologicznej odnotowuje się obecność licznych pałeczek kwasu mlekowego o zróżnicowanej długości; inne bakterie są zazwyczaj nieliczne lub, najczęściej, nieobecne; komórki nabłonkowe są fragmentaryczne (odsłonięte jądra i resztki cytoplazmatyczne), a stan zapalny nie występuje. (Tabela 6.1) (Ryc. 6.2 A) Niezbędne są posiewy na obec*ność Candida* spp., jednak oba typy patogenów mogą współwystępować.

Wartość pH jest niska (często około 3,6), a wynik testu Whiffa jest ujemny. Jak dotąd nie ma dostępnych na rynku testów molekularnych do diagnozy.

TABELA 6.1 Kryteria diagnostyczne cytolitycznego zapalenia pochwy.
*** Kryteria Dondersa I lub IIa albo kryteria Isona-Hay'a stopnia I lub II [23,24]**

Kryteria (wszystkie wymagane)	Metoda
1. Liczne pleomorficzne bakterie z rodzaju Lactobacillus 2. Inne bakterie rzadkie/nieobecne* 3. Fragmentowane komórki nabłonkowe 4. Brak stanu zapalnego	Preparat mokry, badanie cytologiczne lub barwienie metodą Grama

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się przede wszystkim kandydozę sromu i pochwy, zwłaszcza kandydozę *wywołaną przez gatunki inne niż Candida albicans,* w której dominować może uczucie pieczenia.

Leczenie

Przypadkowa diagnoza wzorca cytolitycznego u kobiet bezobjawowych nie powinna skłaniać do leczenia.

Najczęściej stosowanym sposobem leczenia jest wodorowęglan sodu, podawany w postaci płukanek lub kąpieli nasiadowych. (Tabela 6.2) Zazwyczaj lepsze złagodzenie objawów uzyskuje się, stosując leczenie rano. Z naszego doświadczenia klinicznego wynika, że choć w niektórych przypadkach wystarczają dwa tygodnie leczenia, większość kobiet będzie musiała stosować je przez kilka miesięcy lub lat, w razie potrzeby. Dla niektórych kobiet przydatne może być zapisywanie objawów w kalendarzu, aby mogły ustalić wzorzec i przewidzieć, kiedy powinny zastosować profilaktyczne stosowanie wodorowęglanu sodu. Leczenie zazwyczaj nie wylecza CV (mikroskopowo ani klinicznie), ale pozwala raczej kontrolować objawy.

W przypadku gdy stosowanie wodorowęglanu sodu okaże się niewystarczające, jako leczenie drugiego rzutu proponuje się antybiotyki dopochwowe, jednak dane na ten temat są skąpe, a efekt wydaje się być przejściowy.

TABELA 6.2 Leczenie cytolitycznego zapalenia pochwy

Leczenie		
Pierwsza linia	Wodorowęglan sodu 30–40 g/l (kąpiele nasiadowe lub irygacje)	Raz dziennie przez 2 tygodnie
	Zaprzestać stosowania tamponów	Do ustąpienia objawów
	Przerwać stosowanie leków przeciwgrzybiczych, antybiotyków i probiotyków	
	Do mycia okolic intymnych używaj wyłącznie wody i mydła	
Alternatywy	Krem dopochwowy z klindamycyną (2%)	Raz dziennie przez 5 dni
	Amoksycylina 500 mg	3 razy dziennie, doustnie, przez 7 dni

Z naszego doświadczenia klinicznego wynika, że zmiana metody antykoncepcyjnej nie ma wpływu na występowanie obrazu cytolitycznego ani na opanowanie objawów.

Jeśli CV współwystępuje z *Candida* spp., zalecamy rozpoczęcie od odpowiedniego leczenia tej ostatniej, a jeśli objawy utrzymują się, sprawdzenie, czy mikroorganizm został wyeliminowany.

Sytuacje szczególne (okres niemowlęcy, ciąża, okres poporodowy/karmienie piersią, menopauza, immunosupresja)

Wzorzec cytolityczny jest powszechny w czasie ciąży i zazwyczaj przebiega bezobjawowo – prawdopodobnie pełni on funkcję ochronną. Zazwyczaj nie zalecamy leczenia w tej fazie; jeśli leczenie jest konieczne, należy stosować wyłącznie kąpiele nasiadowe, a nigdy irygacje ani antybiotyki.

Perspektywy na przyszłość

CV to mało znane i niedostatecznie zbadane schorzenie. Sugeruje się, że objawy kliniczne i laboratoryjne mają podłoże fizjologiczne [25],a schorzenie to zazwyczaj nie jest brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej u kobiet zgłaszających dolegliwości w okolicy sromu i pochwy [26]. Konieczne jest opracowanie obiektywnej metody diagnostycznej stanowiącej złoty standard, która posłuży do dokładniejszego zdefiniowania tego wciąż niejednoznacznego schorzenia.

6.3
Leptothrix

Pierwszy opis tych bakterii pochodzi z 1861 roku[27] i od tego czasu wykrywa się je w próbkach pobranych podczas badania cytologicznego. Najstarsze odniesienie kliniczne do tego pochodzi z artykułu Horowitza *i wsp*., opublikowanego w 1994 roku, gdzie określono to jako laktobacilozy[28].Autorzy opisali kobiety z cyklicznymi objawami (podrażnienie, pieczenie i upławy), pojawiającymi się zazwyczaj 7–10 dni przed miesiączką, u których zidentyfikowano długie i wężowate pałeczki beztlenowe. Nie udowodniono jeszcze, czy „leptothrix" może być jedyną przyczyną objawów sromowo-pochwowych, a często występuje on wraz z innymi schorzeniami.[29] Chociaż zazwyczaj zakłada się, że leptothrix to pałeczki kwasu mlekowego, do tej pory pozostaje nierozstrzygnięte, do jakiego gatunku należą. Jedna z teorii głosi, że mogą to być rzeczywiście

pospolitymi pałeczkami kwasu mlekowego, które pod wpływem czynników środowiska pochwy (tj. stosowania antybiotyków lub leków przeciwgrzybiczych) nabywają te cechy.[4]

Częstość występowania i epidemiologia

Dane dotyczące częstości występowania tej choroby są nieliczne. W badaniu z 1952 roku odnotowano obecność bakterii „Leptothrix" u 15,2% ciężarnych kobiet rasy czarnej, w porównaniu z 0,5% wśród kobiet rasy białej.[27]

W rosyjskiej serii z 1997 r. odnotowano częstość występowania tych bakterii w wydzielinie z dróg rodnych (zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet) na poziomie 4%.[30] W 2016 r. podobny odsetek stwierdzili Meštrović *i wsp*. w próbkach z cytologii.[29] Niedawno, w badaniu obejmującym 3620 kobiet, ustalono odsetek na poziomie 2,8%.[4]

W pierwotnym badaniu Horowitza *i wsp*. stwierdzono, że średni wiek kobiet dotkniętych chorobą wynosił 33 lata (zakres 24–59 lat) i odnotowano ją również u kobiet po menopauzie oraz po histerektomii.[28] W badaniu tym najczęściej identyfikowanymi gatunkami pałeczek kwasu mlekowego były *L. acidophilus* i *L. casei*, a większość z nich silnie wytwarzała nadtlenek wodoru. Nie jest jednak jasne, czy gatunki te odpowiadały leptothrix. W nowszym badaniu średni wiek kobiet dotkniętych chorobą wynosił 38,8 ± 10,65 lat (zakres 18–76).[31]

Czynniki ryzyka

Nie zidentyfikowano jednoznacznie żadnych czynników ryzyka. Jedno z badań wykazało większą częstość występowania lepto-thrix u kobiet zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (ryzyko względne 3,0; 95% CI: 1,6–5,7), jednak nie ustalono przyczyny tego zjawiska.[4]

Niektóre teorie sugerują, że wcześniejsze stosowanie antybiotyków może być związane z pojawieniem się tych długich form, podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych gatunków bakterii.[28] Chociaż większość kobiet zgłasza wcześniejsze epizody kandydozy i leczenia przeciwgrzybiczego[32] , nie jest jasne, czy są one przyczynowo związane z obecnością tych bakterii, czy też była to niepotwierdzona diagnoza i leczenie empiryczne.

W jednym badaniu obserwacyjnym, w którym nie dokonano wyraźnego rozróżnienia między CV a laktobacilozą, zasugerowano, że nasilenie objawów może być związane ze spożywaniem produktów mlecznych.[33]

Chociaż charakter tego związku nie jest znany, w jednym badaniu wykazano korelację między obecnością Leptothrix a *T. vaginalis*, co skłoniło niektórych autorów do zalecenia wykluczenia obecności tej drugiej, gdy zidentyfikowano pierwszą.[29] Najnowsze badania nie potwierdzają konieczności wykluczania rzęsistkowicy w przypadku wykrycia Leptothrix.[4]

Powikłania

Badanie opublikowane w 2013 roku wykazało 13-procentową częstość występowania laktobacilozy/leptothrix u kobiet z bólem sromu, jednak nie jest jasne, czy w badaniu tym odróżniono ten stan od CV.[33]

W jednym z badań nie stwierdzono związku między obecnością leptothrix a niekorzystnymi wynikami leczenia niepłodności lub wyższym ryzykiem dysplazji szyjki macicy.[4]

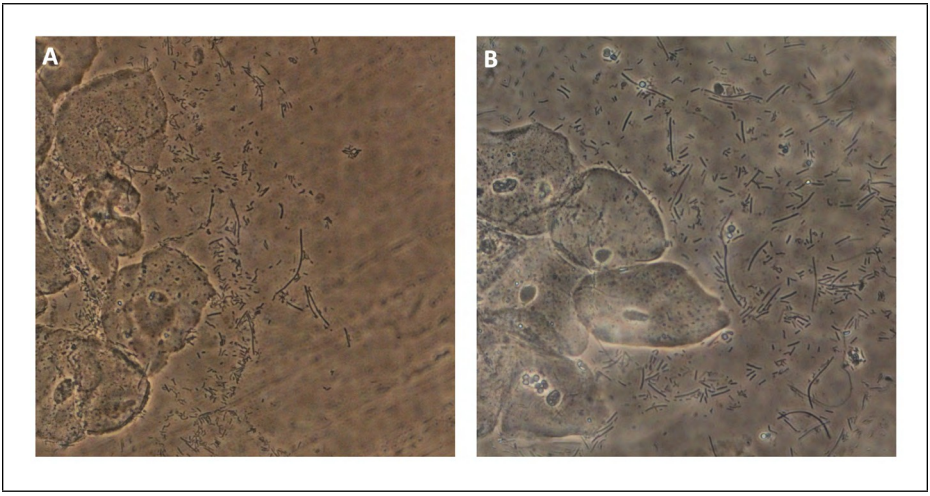
Objawy

Większość kobiet, u których wykryto leptothrix, nie ma żadnych objawów.[4,29]

Horowitz *i wsp.* opisali następujące objawy: gęsta, biała, twarogowata lub kremowa wydzielina (83,3%), podrażnienie sromu (20,0%), pieczenie (63,3%) lub swędzenie (86,7%), zwykle o charakterze cyklicznym, nasilające się tuż przed miesiączką i ustępujące po jej rozpoczęciu.[28] Wynik badania sromu jest zazwyczaj prawidłowy, ale może występować niewielki rumień i obrzęk sromu oraz wysypka śluzówkowa pochwy. Wygląd szyjki macicy jest prawidłowy.[27, 34] Biorąc pod uwagę, że te objawy kliniczne i laboratoryjne pokrywają się z objawami kandydozy sromowo-pochwowej, kobiety często zgłaszają się po długim okresie występowania objawów (średnio 22,9 miesiąca, zakres 1–84 miesiące) i zostały już poddane kilku nieskutecznym metodom leczenia.[28] W badaniu Vieira-Baptista *i wsp*. średni czas trwania objawów wynosił 12,8 ± 9,36 miesiąca i był znacznie krótszy niż w przypadku kobiet, u których istniało inne wyjaśnienie objawów sromowo-pochwowych.[4]

Diagnoza

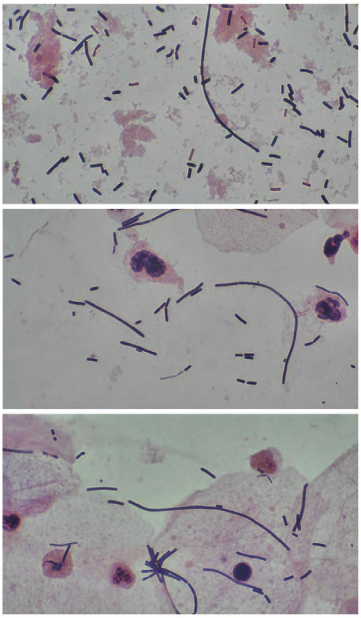
Diagnozę ustala się zazwyczaj za pomocą mikroskopii preparatów mokrych poprzez rozpoznanie wydłużonych pałeczek z rodzaju Lactobacillus przy braku cytolizy. W niektórych przypadkach bakterie te są bardzo długie (60 µm, zakres 40–75 µm), wężowate, nieruchome, nierozgałęzione, a czasami wydają się segmentowane.[28] Leptothrix można znaleźć w powiązaniu z różnymi typami mikroflory tła, stanami zapalnymi i innymi schorzeniami. (Ryc. 6.3)



Ryc. 6.3 Leptothrix widoczny w mikroskopii na świeżym preparacie (400x, kontrast fazowy).
A – Leptothrix i normalna mikroflora tła B – Leptothrix i blastospory *Candida* spp.

W jednym z badań *T. vaginalis* występowała również w 18% przypadków, a *Candida* spp. w 2% [27, 35, 36],jednak nowsze badania nie potwierdziły związku z rzęsistkowicą. W rzeczywistości Leptothrix częściej występował przy prawidłowej mikroflorze tła (w 63,7% przypadków) i wiązał się z wyższym ryzykiem kandydozy oraz niższym ryzykiem BV i CV.[4]

W rozmazach cytologicznych bakterie te mają tendencję do barwienia się na niebiesko.[37] Diagnoza jest łatwiejsza w przypadku rozmazów konwencjonalnych niż w cytologii na bazie płynnej.[29] W barwieniu metodą Grama widoczne są jako pałeczki Gram-dodatnie.[29] (Ryc. 6.4)



Ryc. 6.4 Leptothrix widoczny w barwieniu metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja olejowa)

Opisano, że pH mieści się w zakresie od niskiego do normalnego (3,6–4,7).[4, 28, 38]

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić vulvodynia[32]oraz obecność bakterii z rodzaju *Actinomyces*, które zazwyczaj rozgałęziają się pod ostrym kątem i częściej występują u kobiet stosujących wkładki domaciczne.[37]

Leczenie

Jeśli występują inne zmiany (BV, *Candida* spp., rzęsistkowica, wzór cytolityczny), należy je uznać za przyczynę objawów.

Wstępne badania na ten temat wykazały, że badane pałeczki kwasu mlekowego są wrażliwe *in vitro* na penicylinę, ampicylinę, tetracyklinę, klindamycynę i doksycyklinę oraz oporne na metronidazol, trimetoprim, gentamycynę, amikacynę, tobramycynę, cefaleksynę i ofloksacynę.

W raporcie Horowitza *i wsp.* leczenie wyczekujące trwające do 3–4 miesięcy nie było skuteczne. Zastosowanie amoksycyliny i kwasu klawulanowego doprowadziło do ustąpienia objawów w 86,3% przypadków; doksycyklina była skuteczna we wszystkich sześciu przypadkach w której to terapii przepisano. W ciągu 18-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano żadnych nawrotów klinicznych ani mikroskopowych.[28] Nie przeprowadzono badań kontrolnych.

Stosowanie płukanek z wodorowęglanu sodu może być pomocne u niektórych kobiet, ale dane na ten temat są skąpe.[4,34]

TABELA 6.3 Opcje leczenia zakażeń wywołanych przez Leptothrix

Pierwsze opcje	Amoksycylina + klawulanian 500/125	3 razy dziennie, doustnie, przez 7 dni	
Alternatywy	Doksycyklina 100 mg	2 razy dziennie, doustnie, przez 10 dni	W przypadku uczulenia na penicylinę lub nieskuteczności amoksycyliny + kwasu klawulanowego
	Nifuratel 200 mg oraz Nifuratel 500 mg + nystatyna 200 000 IU	3 razy dziennie doustnie przez 7 dni i raz dziennie dopochwowo przez 7 dni	Niewiele dowodów
	Wodorowęglan sodu 30–40 g/l (kąpiele nasiadowe lub irygacje)	Raz dziennie przez 2 tygodnie	Niewiele dowodów na ograniczone wyniki

Sytuacje szczególne (okres niemowlęcy, ciąża, okres poporodowy/karmienie piersią, menopauza, immunosupresja)

Brak dostępnych danych.

6.4
Perspektywy na przyszłość

Potrzebne są bardziej rygorystyczne badania epidemiologiczne, aby w pełni zrozumieć rolę tych bakterii w zdrowiu i chorobach.

Jak dotąd nie opublikowano żadnych badań dotyczących sekwencjonowania 16S rRNA. Lepsze zrozumienie dokładnych gatunków występujących w organizmie oraz ich fizjologii mogłoby pomóc w wyjaśnieniu ich roli, ryzyka związanego z ich obecnością (jeśli takie istnieje) oraz, w razie potrzeby, w bardziej racjonalnym leczeniu.[29]

Zalecenia

Zalecenie	Jakość	Siła dowodów zalecenia
Rozpoznanie cytolitycznego zapalenia pochwy można postawić za pomocą mikroskopii preparatu mokrego, barwienia metodą Grama lub barwienia metodą Papanicolaou.	4	C
We wszystkich przypadkach zaleca się wykonanie posiewów w kierunku *Candida* spp.	5	D
Podwyższone pH wyklucza rozpoznanie cytolitycznego zapalenia pochwy.	4	C
Przypadkowa diagnoza wzorca cytolitycznego u kobiet bezobjawowych nie powinna stanowić podstawy do rozpoczęcia leczenia.	5	D
Jeśli zapalenie pochwy o charakterze cytolitycznym występuje równocześnie z zakażeniem grzybami z rodzaju *Candida*, a u kobiety występują objawy, w pierwszej kolejności należy przepisać leki przeciwgrzybicze.	5	D
Wodorowęglan sodu (płukanie lub kąpiel nasiadowa) jest zalecanym leczeniem pierwszego rzutu w przypadku cytolitycznego zapalenia pochwy.	4	D
Nie zaleca się leczenia cytolitycznego zapalenia pochwy w czasie ciąży.	5	D
Leptothrix należy uznać za potencjalną przyczynę objawów wyłącznie w przypadku braku innych wyjaśnień.	4	C
Nie ma zaleceń dotyczących wykluczenia obecności *Trichomonas vaginalis* w przypadku wykrycia Leptothrix.	4	C

Bibliografia

1. Voytik, M.; Nyirjesy, P., Cytolityczne zapalenie pochwy: krytyczna ocena kontrowersyjnego schorzenia. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (10), 26.
2. Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Upławy – porównanie wyników klinicznych, laboratoryjnych i mikrobiologicznych. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73, (10), 802-8.
3. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy – Wytyczne dotyczące mikroskopii preparatów mokrych z pochwy: sposób wykonywania, zastosowania i interpretacja. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
4. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Preti, M.; Sousa, C.; Caiano, F.; Stockdale, C. K.; Bornstein, J., Leptothrix pochwowy: niewinny świadek? *Microorganisms* 2022, 10, (8).
5. Zidovsky, J., Znaczenie komórek parabasowych („poporodowych") w rozmazie z pochwy w przypadku przedłużającej się ciąży. *Acta Cytol* 1961, 5, 393-398.

6. Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolityczne zapalenie pochwy. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4, cz. 2), 1245–9.
7. Akgun, I.; Yaziei Ensari, L., Cytolityczne zapalenie pochwy: czy może powodować bezpłodność? . *Virchows Arch* 2012, 461, S1-S332.
8. Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Wpływ miejsca pobrania próbki na wynik badania mikroskopowego preparatu mokrego. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
9. Batashki, I.; Markova, D.; Milchev, N., [Częstość występowania cytolitycznego zapalenia pochwy – badanie 1152 pacjentek]. *Akush Ginekol (Sofiia)* 2009, 48, (5), 15-6.
10. Cerikcioglu, N.; Beksac, M. S., Cytolityczne zapalenie pochwy: błędnie rozpoznane jako drożdżakowe zapalenie pochwy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 13-6.
11. Demirezen, S., Cytolityczne zapalenie pochwy: badanie 2947 wymazów z pochwy. *Cent Eur J Public Health* 2003, 11, (1), 23-4.
12. Fan, A. P.; Xue, F. X., [Charakterystyka kliniczna zapalenia pochwy wywołanego przez bakterie tlenowe i jego zakażeń mieszanych]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010, 45, (12), 904-8.
13. Moghaddam, N.; Rajabi, P., Związek między objawową kandydozą pochwy a florą pałeczek kwasu mlekowego, z wykorzystaniem metody barwienia srebrem metenaminowym. *RMJ* 2009, 34, 82-85.
14. Raykova, V.; Baykushev, R.; Milanova, K.; Mitov, I., Częstość występowania cytolitycznego zapalenia pochwy u bułgarskich kobiet z objawami – potrzeba badań mikrobiologicznych. *Acta Microbiol Bulg* 2018, 34, 95-99.
15. Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Kolonizacja paciorkowcami grupy B u kobiet w ciąży: czynniki ryzyka i ocena flory pochwy. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
16. Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Znaczenie kliniczne i charakterystyczne różnice kliniczne cytolitycznego zapalenia pochwy w nawracającym zapaleniu sromu i pochwy. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
17. Giraldo, P.; Amara, I. R.; Goncalves, A.; Vicentini, R.; Martins, C.; Giraldo, H.; Fachini, A., [Wpływ częstotliwości stosunków pochwowych i stosowania płukania pochwy na mikroflorę pochwy] *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005, 27, 257-262.
18. Nasielli, K.; Dudkiewicz, J.; Nasiell, M.; Hjerpe, A.; Silfverswärd, C., Występowanie Bacillus vaginalis Döderlein i cytoliza w dysplazji, raku in situ i raku inwazyjnym szyjki macicy. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 21-5.
19. Silva, C.; Almeida, E. C.; Côbo Ede, C.; Zeferino, V. F.; Murta, E. F.; Etchebehere, R. M., Retrospektywne badanie zmian śródnabłonkowych szyjki macicy o niskim stopniu złośliwości i o nieokreślonym znaczeniu: przebieg, czynniki towarzyszące i korelacja cytohistologiczna. *Sao Paulo Med J* 2014, 132, (2), 92-6.
20. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Tavares, S.; Beires, J.; Donders, G., Cytolityczne zapalenie pochwy nie ma wpływu na zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) i dysplazję szyjki macicy. J Low Genit Tract Dis 2017, 21, (S27).
21. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Xavier, J.; Beires, J.; Donders, G., Flora pochwy wpływa na ryzyko wystąpienia vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, S26.
22. Garg, K.; Khare, A.; Bansal, R.; Sharma, S.; Chaudhary, N., Wpływ różnych metod antykoncepcyjnych na cytologię szyjki macicy i pochwy. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, (7), Ec09-ec11.
23. Ison, C. A.; Hay, P. E., Walidacja uproszczonej klasyfikacji rozmazów z pochwy barwionych metodą Grama do stosowania w klinikach medycyny układu moczowo-płciowego. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
24. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Tlenowe zapalenie pochwy: już nie jest obca. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
25. Kaufman, R.; Friedrich, E.; Gardner, H., Łagodne choroby sromu i pochwy. Wyd. 3; *Year Book Medical Publishers: Chicago,* 1989.
26. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Wytyczne dotyczące leczenia chorób przenoszonych drogą płciową, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
27. Feo, L. G.; Dellette, B. R., Leptotrichia (Leptothrix) vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 1952, 64, (2), 382-6.
28. Horowitz, B. J.; Mårdh, P. A.; Nagy, E.; Rank, E. L., Laktobaciloza pochwy. Am J Obstet Gynecol 1994, 170, (3), 857-61.
29. Meštrović, T.; Profozić, Z., Znaczenie kliniczne i mikrobiologiczne Leptothrix vaginalis w wynikach badań cytologicznych. *Diagn Cytopathol* 2016, 44, (1), 68-9.
30. Pliutto, A. M., [Diagnostyka laboratoryjna bakteryjnego zapalenia pochwy]. *Klin Lab Diagn* 1997, (3), 16-8.
31. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Kandydoza, bakteryjne zapalenie pochwy, rzęsistkowica i inne schorzenia pochwy wpływające na srom. *W: Vulvar Disease: Breaking the Myths, Bornstein, J., red. Springer International Publishing: Cham,* 2019; str. 167-205.
32. Paavonen, J., Vulvodynia – złożony zespół bólu sromu. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74, (4), 243-7.
33. Ricci, P.; Troncoso, J., Laktobaciloza i przewlekły ból sromu: poszukiwanie czynników wysokiego ryzyka jako prekursorów u kobiet, u których rozwinęła się vulvodynia. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013, 20, (6).

34. Hills, R. L., Cytolityczne zapalenie pochwy i laktobaciloza. Należy wziąć pod uwagę te schorzenia przy wszystkich objawach zapalenia pochwy. *Adv Nurse Pract* 2007, 15, (2), 45-8.
35. Von Maseela, T., [Leptothrix vaginalis. Badania morfologiczne]. *Fortschr Med* 1976, 94, (16), 295-8.
36. McLellan, R.; Spence, M. R.; Brockman, M.; Raffel, L.; Smith, J. L., Diagnoza kliniczna rzęsistkowicy. *Obstet Gynecol* 1982, 60, (1), 30–4.
37. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Znaczenie rozpoznania mikroorganizmów w badaniu cytologicznym. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
38. Bibbo, M.; Harris, M. J., Leptothrix. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 2-4.

7

AEROBNE ZAPALENIE POCHWY / ŁUSKOWE ZAPALENIE POCHWY

(kolejność alfabetyczna)

Fulvio Borrela
Švitrigailė Grincevičienė
Mario Preti
Päivi Tommola
Pedro Vieira-Baptista

7.1 Wprowadzenie

Łuszczące się zapalenie pochwy (DIV) po raz pierwszy pojawiło się w literaturze medycznej w 1965 roku dzięki pracy Graya i Barnesa. W artykule tym przedstawili oni wyniki badań przeprowadzonych na 478 kobietach skarżących się na upławy; u sześciu z nich „błona śluzowa pochwy była cienka, wyraźnie zaczerwieniona, a w wydzielinie stwierdzono liczne komórki ropne oraz owalne i okrągłe komórki przypodstawnikowe".[1] Trzy lata później Gardner opisał osiem przypadków o podobnych cechach wśród 3000 kobiet z zapaleniem pochwy. Podsumował to, wskazując na podobieństwa między tymi wynikami a wynikami w przypadku zanikowego zapalenia pochwy, pomimo prawidłowego poziomu estrogenów u dotkniętych kobiet. Biorąc pod uwagę brak wzorca mikrobiologicznego u tych kobiet, założył, że infekcja była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym.[2]

Pomimo tego, że schorzenie to jest znane od prawie 60 lat, nie nastąpiła znacząca poprawa w zakresie zrozumienia jego etiologii, kryteriów diagnostycznych czy leczenia, a nadal jest ono pomijane w większości podręczników.

W 2002 roku Donders *i wsp*. opisali nową jednostkę chorobową, określaną jako tlenowe zapalenie pochwy (AV). Termin ten podkreślał wyraźny kontrast w stosunku do znacznie bardziej powszechnej i uznanej postaci dysbiozy: bakteryjnego zapalenia pochwy (BV). U kobiet tych, w badaniu mikroskopowym, stwierdzono różny stopień zmniejszenia liczby pałeczek kwasu mlekowego, przerost bakterii tlenowych (głównie paciorkowców grupy B [GBS], *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*), stan zapalny oraz komórki parazalowe. Autorzy zaproponowali system punktacji, w którym najwyższe wyniki odpowiadają DIV.[3] (Tabela 7.1)

TABELA 7.1 Ocena tlenowego zapalenia pochwy według Dondersa G. *i in.*[4]
LbG – stopień obecności pałeczek kwasu mlekowego; hpf – pole widzenia przy dużym powiększeniu; EC – komórka nabłonkowa; PBC – komórka parazalowa

Wynik <3 odpowiada „brakowi AV", wynik 3–4 – „łagodnemu AV", wynik 5–6 – „umiarkowanemu AV", a wyniki >6 – „ciężkiemu AV" lub DIV

Wynik	LbG	Liczba leukocytów	Odsetek toksycznych leukocytów	Mikrobiota tła	Odsetek PBC
0	I lub IIa	≤10/hpf	Brak lub sporadycznie	Bez zmian lub cytoliza	<1%
1	IIb	>10/hpf i ≤10/EC	≤50% wszystkich leukocytów	Małe bakterie z grupy coli	1–10%
2	III	>10/EC	>50% wszystkich leukocytów	Koki lub łańcuchy koków	>10%

Chociaż nie jest jasne, czy są to dwie różne jednostki chorobowe, czy też reprezentują one różne aspekty tego samego spektrum, ze względów praktycznych zdecydowaliśmy się nazywać je AV/DIV.[5, 6] Niemniej jednak rozróżnienie między AV a DIV może mieć znaczenie w praktyce klinicznej, nie tylko ze względu na różnice w nasileniu objawów i możliwych powikłań, ale przede wszystkim dlatego, że schematy leczenia tych dwóch schorzeń nieznacznie się od siebie różnią. Jednak rozróżnienie to nie zawsze jest jednoznaczne, ponieważ występuje pewne nakładanie się przebiegu klinicznego.

Uwzględnienie tego schorzenia (lub schorzeń) ma ogromne znaczenie nie tylko dla prawidłowej diagnozy i postępowania u kobiet z objawami, ale także ze względu na jego potencjalny wpływ na powikłania położnicze i pozapołożnicze.[4, 7, 8]

7.2
Etiologia i patofizjologia

AV charakteryzuje się umiarkowaną do ciężkiej kolonizacją bakterii fakultatywnie tlenowych, zmniejszeniem liczby pałeczek kwasu mlekowego oraz umiarkowaną do ciężkiej reakcją zapalną błony śluzowej sromu i pochwy. Niemniej jednak etiologia zakaźna nie została udowodniona. Zakłada się, że ta zmiana mikroflory może być wtórna do surowego środowiska, powodującego utratę gatunków pałeczek kwasu mlekowego, a tym samym umożliwiającego rozrost innych bakterii.[4]

DIV (odpowiadające ciężkiej postaci AV) charakteryzuje się kolonizacją przez bakterie tlenowe fakultatywne, brakiem pałeczek kwasu mlekowego oraz objawami ciężkiego zapalenia błony śluzowej pochwy.[1,9] Można przypuszczać, że schorzenie to wynika raczej z ogólnoustrojowego stanu zapalnego, który powoduje zapalenie pochwy i prowadzi do zaburzeń mikroflory pochwy, a nie odwrotnie.[9] DIV jest często stanem przewlekłym, a większość kobiet zgłasza objawy trwające dłużej niż rok i wymagające długotrwałego leczenia.[4]

Dane wskazujące na podobną skuteczność steroidów dopochwowych i 2% klindamycyny w leczeniu AV/DIV sugerują, że obecność bakterii tlenowych nie jest główną przyczyną, a raczej konsekwencją zmniejszenia liczby pałeczek kwasu mlekowego i zapalenia błony śluzowej.[9] Najczęściej zgłaszanymi bakteriami izolowanymi u kobiet z AV/DIV są GBS, *E. coli, S. aureus, Enterococcus faecalis* i *Klebsiella pneumoniae*.[10-12]

Jako możliwą przyczynę postulowano niedobór witaminy D, ale wyrównanie jej poziomu nie doprowadziło do poprawy.[9] Pereira *i wsp*. na podstawie dwóch przypadków postawili hipotezę, że toksyczny

Reakcja szokowa na *obecność S. aureus* w pochwie może prowadzić do rozwoju tej choroby.[13] Pomimo zwiększonego udziału komórek nabłonka przypodstawniczego w pochwie wykluczono brak estrogenów jako przyczynę AV/DIV. Poziomy estradiolu w surowicy mieszczą się zazwyczaj w normie, a stosowanie samych estrogenów miejscowych zazwyczaj nie wystarcza do złagodzenia objawów.[9,14]

Za możliwy czynnik ryzyka uznano również genetyczną predyspozycję do procesów autoimmunologicznych. Badacze opisali związek AV/DIV z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak zapalenie tarczycy i choroba Leśniowskiego-Crohna.[4, 9, 15]

7.3
Częstość występowania i epidemiologia

Częstość występowania tej choroby jest w dużej mierze nieznana, głównie z powodu braku świadomości i rozpoznawania jej przez lekarzy.[16] Dostępne dane wskazują na wskaźnik częstości występowania wynoszący 2–25% na całym świecie.[4, 17] Najniższy odsetek odnotowano w krajach Ameryki Południowej (Brazylia, Chile), gdzie wynosił on zaledwie 2–3% zarówno wśród kobiet w ciąży, jak i niebędących w ciąży.[18, 19] Najwyższe wskaźniki odnotowano w krajach subsaharyjskich (11–25%); w badaniu przeprowadzonym w Etiopii, obejmującym wyłącznie kobiety w ciąży, odnotowano nieco niższy wskaźnik (8%).[20–22] W Europie rozpiętość częstości występowania choroby wynosi 8–12%, bez tendencji do obniżania się wskaźnika wśród kobiet w ciąży.[11, 23–27]

Częstość występowania AV u kobiet w ciąży wynosi według doniesień 4,1–10,8%. [10–12] Zgłaszano, że DIV występuje częściej u białych kobiet w okresie okołomenopauzalnym. [9]

7.4
Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka rozwoju choroby nie są znane. W jednym z badań dotyczących AV stwierdzono związek z płukaniem pochwy, długotrwałym stosowaniem antybiotyków, obecnością wkładki domacicznej oraz używaniem prezerwatyw.[28] Większość przypadków DIV ma charakter idiopatyczny lub pierwotny, natomiast wtórne DIV może stanowić powikłanie innych autoimmunologicznych chorób zapalnych niezwiązanych z układem płciowym (tj. choroby Leśniowskiego-Crohna lub tocznia rumieniowatego układowego) lub być związane ze stosowaniem rytuksymabu.[29, 30]

7.5
Powikłania

Dysbioza pochwy jest uznawana za czynnik ryzyka kilku powikłań ginekologicznych i położniczych.[6-8] Podobnie jak w przypadku BV i rzęsistkowicy, ryzyko wydaje się być niezależne od obecności objawów.

AV/DIV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV) [(20),31],*Chlamydia trachomatis* [(32),33]oraz prawdopodobnie *T. vaginalis.*[3] W jednym z badań częstość występowania *C. trachomatis* była ponad trzykrotnie wyższa u kobiet z AV w porównaniu z kobietami o prawidłowej mikroflorze pochwy (71,4% *vs*. 21,7%, p=0,018).[32]

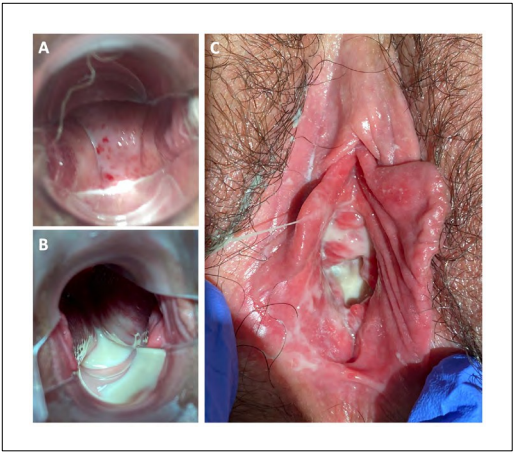
Biorąc pod uwagę, że AV/DIV prowadzi do powstawania nadżerek i zwiększonej liczby leukocytów w

błonie śluzowej pochwy, teoretycznie może to również zwiększać ryzyko przenoszenia i zakażenia opryszczką oraz wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Niektóre badania wykazały potencjalną rolę AV/DIV w powstawaniu nieprawidłowych wyników badań cytologicznych i dysplazji szyjki macicy.[25, 34, 35] Nie ma badań wskazujących na korzyści w leczeniu AV/DIV w zakresie wspomagania eliminacji zakażenia HPV lub regresji dysplazji.

Inne możliwe powikłania pozaporodowe obejmują bezpłodność,[20] zapalenie narządów miednicy mniejszej oraz zespół wstrząsu toksycznego.[36]

Doniesiono, że powikłania położnicze są związane z AV, w tym poronienia, przedwczesny poród, przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM), zapalenie błon płodowych i pępowiny (zapalenie pępowiny), posocznica poporodowa oraz prawdopodobnie posocznica noworodkowa.[12, 37–40] W jednym z badań, jeśli AV występowało w pierwszym trymestrze, iloraz szans (OR) poronienia (<25 tygodni) wynosił 5,2 (95% przedział ufności [IC] 1,5–17,7), a przedwczesnego porodu (<35 tygodni) – 3,2 (95% IC 1,2–9,1).[12] W innym badaniu obecność ciężkiej AV w pierwszym trymestrze była skorelowana z krótszą długością szyjki macicy w 20–24 tygodniu.[41] Niedawne badanie przeprowadzone w Wietnamie wykazało OR wynoszący 8,65 (95% IC 1,41–53,16, p = 0,020) dla posocznicy poporodowej.

Kolonizacja bakteryjna i zakażenie dolnych dróg rodnych mogą wywoływać produkcję cytokin i chemokin, w tym interleukiny (IL)-1β, IL-6 i IL-8, zwiększając w ten sposób kurczliwość macicy.[42]



Ryc. 7.1 Ciężkie tlenowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy.
A – wybroczyny w pochwie i na szyjce macicy; B – obfita wydzielina; C – zajęcie przedsionka

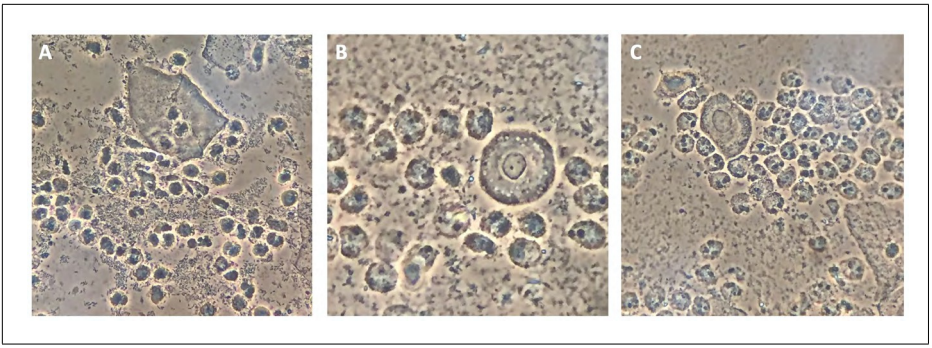
7.6 Objawy

Wiele przypadków AV/DIV przebiega bezobjawowo, zwłaszcza w łagodnych postaciach. Gdy występują objawy, najbardziej charakterystycznym objawem klinicznym jest intensywna reakcja zapalna błony śluzowej pochwy. Powoduje to znaczne bolesność, dyspareunię, kłucie i pieczenie. W niektórych przypadkach może również występować swędzenie. Można zaobserwować wysypkę na pochwie i szyjce macicy oraz wybroczyny podśluzówkowe, a w najcięższych przypadkach może być również zajęty przedsionek pochwy. Wydzielina z pochwy jest ropna, czasami obfita, zielona lub żółta i może być zabarwiona niewielkie ilości krwi.[1,9,43] (Ryc. 7.1)

Objawy często utrzymują się przez długi czas i charakteryzują się zmiennym nasileniem.[4] Objawy te znacznie różnią się od tych występujących w przypadku znacznie częstszej przyczyny upławów, jaką jest bakteryjne zapalenie pochwy (BV).

7.7
Diagnoza

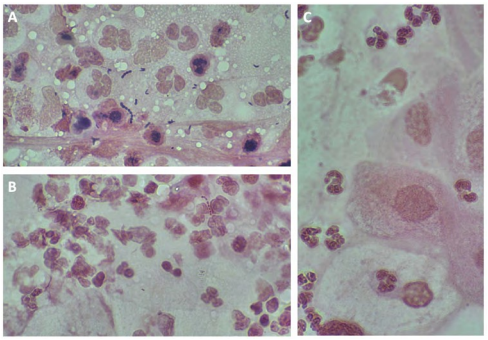
Diagnozę należy rozważyć na podstawie wyżej wymienionych objawów oraz wyników badania sromu i pochwy. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie mikroskopowe preparatu mokrego (WMM), najlepiej z wykorzystaniem kontrastu fazowego. (Ryc. 7.2)



Ryc. 7.2 Aerobowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy w badaniu mikroskopowym preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy).
A – Umiarkowane tlenowe zapalenie pochwy B i C – Ciężkie tlenowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy

Diagnozę można postawić w przypadku:

1. zmniejszonej liczby lub braku morfotypów *Lactobacillus*;
2. obecności innych bakterii (małych pałeczek lub ziarniaków – te ostatnie czasami w łańcuchach);
3. znacznej ilości komórek zapalnych;
4. obecności komórek nabłonka parabasowego;
5. podwyższonego pH oraz;
6. ujemny wynik testu zapachowego.[4,9]



Ryc. 7.3 Obraz tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy w barwieniu metodą Grama (powiększenie 1000x, immersja w oleju). Łańcuchy ziarniaków widoczne w A i B

W tabeli 7.1 przedstawiono system punktacji AV, który można wykorzystać do diagnozowania i oceny stopnia zaawansowania tej choroby. Wynik AV stanowi sumę wszystkich wyników cząstkowych (stopień laktobacylowy [LbG], liczba leukocytów, odsetek leukocytów toksycznych, mikroflora tła oraz odsetek komórek parabasalnych). Wynik poniżej 3 jest prawidłowy, wynik 3–4 odpowiada „łagodnemu AV", wynik 5–6 „umiarkowanemu AV", a powyżej 6 „ciężkiemu AV".[4]

Preparat barwiony metodą Grama nie jest obecnie zatwierdzony jako narzędzie diagnostyczne w przypadku AV/DIV ze względu na brak kryteriów.[5] (Ryc. 7.3)

Uważa się również, że stopnie laktobacylowe są dokładniej oceniane przy użyciu WMM.[44] pH jest zazwyczaj podwyższone.

Nie zaleca się rutynowego wykonywania posiewów bakteryjnych wydzieliny z pochwy. Można je jednak zastosować w celu wykluczenia zakażenia paciorkowcami grupy A.[45]

Zaleca się wykluczenie obecności *T. vaginalis* za pomocą testu amplifikacji kwasu nukleinowego, zwłaszcza w najcięższych przypadkach, ponieważ obraz kliniczny obu schorzeń może być bardzo podobny. U kobiet po menopauzie rozpoznanie różnicowe w stosunku do zanikowego zapalenia pochwy nie jest proste, ale DIV nie reaguje na izolowaną hormonalną terapię zastępczą.[5] Rozróżnienie między AV/DIV a zmianami pochwowymi spowodowanymi erozyjnym liszajem płaskim może być trudne do ustalenia. Jednak niektóre cechy tego ostatniego mogą pomóc w diagnostyce różnicowej, w tym obecność dobrze wyodrębnionych erozji lub szklistego rumienia przy wejściu do pochwy oraz zajęcie innych obszarów błony śluzowej.[46]

7.8
Leczenie

Zalecane opcje terapeutyczne przedstawiono w tabeli 7.2. Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia AV/DIV, a nieliczne istniejące zalecenia opierają się na ograniczonych badaniach obserwacyjnych i opiniach ekspertów.[9, 16, 47, 48]

Schemat leczenia opiera się na wynikach badań mikroskopowych: zaburzenia mikroflory, stan zapalny i zanik leczy się odpowiednio miejscowymi antybiotykami lub środkami antyseptycznymi, miejscowymi steroidami oraz miejscowymi estrogenami.[4] Zazwyczaj w ciężkich przypadkach AV/DIV na początku leczenia warto stosować połączenie wszystkich trzech składników. Zarówno klindamycyna, jak i hydrokortyzon mają działanie przeciwzapalne. Ponieważ ciężka postać AV/DIV jest schorzeniem przewlekłym, zaleca się terapię podtrzymującą trwającą od dwóch do sześciu miesięcy.[16]

W umiarkowanych przypadkach AV, gdy nie ma podejrzeń o współistniejące schorzenie immunologiczno-zapalne, skuteczne może być leczenie pojedynczą serią klindamycyny lub chlorku dequalinium.[4, 49] W przypadkach jedynie nieznacznie lub umiarkowanie zaburzonej mikroflory (stopień IIa lub IIb według klasyfikacji Lactobacillus) i bez poważnych objawów zapalenia (wynik w skali AV poniżej 5) skuteczne może być leczenie wyłącznie miejscowymi antybiotykami lub środkami antyseptycznymi.

Kanamycyna wykazuje dobre działanie przeciwko pałeczkom Gram-ujemnym, nie zaburza równowagi flory bakteryjnej pochwy i okazała się skuteczna w leczeniu zapalenia pochwy, stosowana w dawce 100 mg dopochwowo przez sześć kolejnych dni.[50]

Doustna moksyfloksacyna wykazała pewną skuteczność w leczeniu zapalenia szyjki macicy. Prawie dwie trzecie pacjentek, które przeszły pojedynczą, sześciodniową kurację polegającą na przyjmowaniu 400 mg moksyfloksacyny raz dziennie, oraz 85% kobiet, które otrzymały drugą kurację, wyleczyło się.[51] Nie ma jednak powodu, aby narażać pacjentkę na działanie antybiotyku o działaniu ogólnoustrojowym, skoro schorzenie to można wyleczyć za pomocą leczenia miejscowego.

Należy zauważyć, że metronidazol (dopochwowy lub doustny) nie jest lekiem z wyboru, ponieważ bakterie związane z AV/DIV nie należą do gatunków beztlenowych.

Gdy u podstaw DIV leży schorzenie takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna, odpowiednie leczenie tej pierwszej za pomocą immunomodulatorów wydaje się skutecznie kontrolować tę drugą.[4, 9, 15]

U kobiet po menopauzie, biorąc pod uwagę trudność w rozróżnieniu między AV/DIV a zanikowym zapaleniem pochwy, można spróbować leczenia samymi estrogenami dopochwowymi lub prasteronem.[9] Można je również swobodnie stosować u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, ponieważ wspiera naturalną mikroflorę pochwy bogatą w pałeczki kwasu mlekowego.[16]

Pomimo teoretycznych korzyści wynikających ze stosowania probiotyków i prebiotyków, dane potwierdzające te korzyści są nieliczne.[52] W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo Heczko *i wsp.* wykazali, że uzupełnienie standardowej antybiotykoterapii doustnymi probiotykami wydłużało okres remisji u pacjentek z nawracającym zapaleniem pochwy wywołanym przez bakterie beztlenowe/bakterie beztlenowe (AV/BV) oraz poprawiało parametry kliniczne i mikrobiologiczne.[53]

TABELA 7.2 Zalecane metody leczenia ciężkiego tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy

[(a)] Pacjentki, u których istnieje ryzyko wystąpienia zakażenia drożdżakowego

[(b)] Kobiety w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym

Zalecane metody leczenia ciężkiego AV/DIV		**Schemat**
Klindamycyna	Krem z klindamycyną 2%	5 g dopochwowo codziennie przed snem przez 2–4 tygodnie; rozważyć terapię podtrzymującą dwa razy w tygodniu przez 2–6 miesięcy [16, 47]
	Czopek z klindamycyną 100 mg	2 czopki dopochwowe dziennie przed snem przez 2–4 tygodnie; rozważyć terapię podtrzymującą dwa razy w tygodniu przez 2–6 miesięcy [16, 48]
Kortykosteroidy	Hydrokortyzon 300–500 mg	Dopochwowo codziennie przed snem przez 2–4 tygodnie; rozważyć terapię podtrzymującą dwa razy w tygodniu przez 2–6 miesięcy [48]
	Czopek z octanem kortyzonu 25 mg	Dziennie dopochwowo przed snem przez 2–4 tygodnie; rozważyć terapię podtrzymującą dwa razy w tygodniu przez 2–6 miesięcy [47]
Leczenie wspomagające w przypadku DIV		
Flukonazol[(a)]	Flukonazol 150 mg	Doustnie raz w tygodniu w celu supresji przez 2–6 miesięcy
Estradiol lub estriol[(b)]	Krem lub czopki z estradiolem lub estriolem	Dwukrotnie w tygodniu dopochwowo przez 2–6 miesięcy
Zalecane metody leczenia umiarkowanej niewydolności aortowo-sercowej		
Chlorek dequalinium	Czopek zawierający 10 mg chlorku dequalinium	10 mg dziennie przed snem przez 6 dni [43,49]
Klindamycyna	Krem z klindamycyną 2%	5 g dopochwowo codziennie przed snem przez 7 dni[4]

7,9
Sytuacje szczególne (ciąża, okres poporodowy/karmienie piersią)

AV, jak wspomniano wcześniej, wiąże się z niekorzystnymi wynikami ciąży, takimi jak poronienie, poród przedwczesny, przedwczesne pęknięcie błon płodowych i poród martwego dziecka, wewnątrzowodniowa infekcja tlenowa oraz zapalenie błon płodowych i kosmówki.[10] Niemniej jednak nie ma zaleceń dotyczących systematycznych badań przesiewowych w ciąży. Autorzy opowiadają się za leczeniem schorzenia po jego rozpoznaniu i zalecają, pomimo braku danych dobrej jakości, przeprowadzanie badań przesiewowych u kobiet z wcześniejszymi niekorzystnymi wynikami położniczymi, które mogły być związane z AV/DIV.

Bakterie GBS, *E. coli* i *S. aureus* są często powiązane z zapaleniem błony płodowej/zapaleniem błony płodowej i pęcherza płodowego (AV/DIV), a także z niekorzystnymi wynikami położniczymi. Niemniej jednak nie wszystkie kobiety, u których wykryto obecność tych bakterii, spełniają kryteria AV/DIV.

Szacuje się, że od 7 do 25% kobiet w ciąży między 35. a 37. tygodniem ciąży ma wynik dodatni na obecność GBS.[54–56] Zaleca się powszechne badania przesiewowe w kierunku GBS, ponieważ jest to główna przyczyna śmiertelności i zachorowalności noworodków na całym świecie[57] , a wstępująca infekcja pochwy może prowadzić do zapalenia błon płodowych, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i zapalenia błony śluzowej macicy,[58–60] powodując posocznicę noworodkową i poronienie.

E. coli wywołująca AV wydaje się być odrębnym szczepem w porównaniu z tymi izolowanymi z jelit, pęcherza moczowego lub innych ognisk zakażenia, a zatem konkretne szczepy mogą powodować chorobę u matki.[61] *E. coli* wiąże się z niekorzystnymi wynikami ciąży i może powodować częste zakażenia u kobiet w ciąży, głównie dróg moczowych i pochwy, zwłaszcza w trzecim trymestrze.

S. aureus jest w stanie wydzielać egzotoksyny zdolne do wywołania kaskadu regulującego w górę transkrypcję genów prozapalnych i według doniesień występuje u 4–22% kobiet w ciąży.[62,63] Jest to główna przyczyna odpowiedzialna za późną sepsę u noworodków[64] oraz główny patogen na oddziałach intensywnej terapii pediatrycznej.[65]

Pomimo ograniczonej liczby danych nie jest jasne, czy w trzecim trymestrze ciąży istnieje korzyść z przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku AV/DIV i innych bakterii poza GBS.[17]

Klindamycyna jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania, a jej stosowanie u kobiet w ciąży zmniejsza częstość występowania przedwczesnego porodu.[66-70] Zgodnie z przepisami FDA dotyczącymi oznakowania leków w okresie ciąży i laktacji (Pregnancy and Lactation Labeling Rule) jest ona klasyfikowana jako lek kategorii B.[69] Dane dotyczące jej stosowania we wszystkich trymestrach są uspokajające.[71, 72] Droga podania jest dopochwowa, w postaci 2% kremu lub czopków 100 mg. Stosowanie klindamycyny podczas karmienia piersią prawdopodobnie nie spowoduje skutków ubocznych u noworodka, a preferowana jest droga podania dopochwowego.[73]

Zarówno moksyfloksacyna, jak i kanamycyna wykazały skuteczność w leczeniu AV/DIV u kobiet niebędących w ciąży. Ze względu na potencjalne zagrożenie dla płodu należy unikać stosowania tych związków w czasie ciąży.[74, 50, 75]

Można rozważyć stosowanie probiotyków doustnych lub dopochwowych; wykazują one ograniczoną skuteczność w poprawie stanu mikroflory pochwy, jednak nie stwierdzono ich wyraźnego wpływu na przebieg ciąży.[53,76–78]

7.10
Perspektywy na przyszłość

AV/DIV pozostaje schorzeniem słabo poznanym. Wyraźnie potrzebne są dalsze informacje, aby umożliwić lepsze leczenie kobiet z zapaleniem pochwy, ale także w celu ograniczenia powiązanych powikłań.

Pełne zrozumienie etiologii tej choroby umożliwiłoby racjonalne opracowanie odpowiednich i skutecznych metod leczenia. Próbowano wykorzystać modele zwierzęce oparte na zaszczepianiu bakteriami, jednak nadal nie udowodniono, czy AV/DIV jest schorzeniem czysto zakaźnym.[79]

Znaczenie badań przesiewowych i leczenia AV/DIV w czasie ciąży to obszar, który wymaga pilnych badań.

Konieczne jest udoskonalenie definicji choroby i wynikające z tego opracowanie narzędzi diagnostycznych. Opracowanie i walidacja kryteriów diagnostycznych z wykorzystaniem barwienia metodą Grama może pomóc w zwiększeniu dokładności diagnozy.[80] Chociaż podjęto pewne próby opracowania testów molekularnych, nadal wymagają one dalszego udoskonalenia i walidacji. Metody oparte na PCR, ukierunkowane na wykrywanie bakterii często związanych z AV/DIV, mogą okazać się przydatne w przyszłości, zwłaszcza w warunkach, gdzie mikroskopia nie jest dostępna.[16,24,47] Sztuczna inteligencja prawdopodobnie zrewolucjonizuje tę dziedzinę.[80] Tymczasem potrzebna jest lepsza edukacja i szkolenia klinicystów w zakresie praktyki WMM.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość	Siła dowodów zalecenia
Nie ma zaleceń dotyczących leczenia bezobjawowego tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy w celu poprawy eliminacji wirusa HPV.	5	D
Złotym standardem w diagnostyce tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy jest badanie mikroskopowe preparatu mokrego.	3b	C
Do oceny stopnia zaawansowania tlenowego zapalenia pochwy można wykorzystać „skalę AV".	4	C
Nie zaleca się rutynowych posiewów bakteryjnych wydzieliny z pochwy.	5	D
W ciężkich przypadkach, gdy podejrzewa się ciężkie tlenowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy, należy wykluczyć obecność *T. vaginalis* za pomocą testu molekularnego.	5	D
Schemat leczenia ustala się na podstawie wyników badania mikroskopowego.	4	C
Zazwyczaj zaleca się stosowanie kombinacji miejscowych antybiotyków lub środków antyseptycznych, miejscowych steroidów oraz miejscowych estrogenów.	4	C
W przypadku umiarkowanych postaci tlenowego zapalenia pochwy można spróbować zastosować pojedynczą kurację miejscową klindamycyną lub chlorkiem dequalinium.	5	D
W ciężkich postaciach tlenowego zapalenia pochwy zaleca się terapię podtrzymującą trwającą od dwóch do sześciu miesięcy.	5	D
W przypadku występowania schorzenia podstawowego powodującego złuszczające zapalenie pochwy (np. choroby Leśniowskiego-Crohna lub leczenia rytuksymabem) należy je najpierw opanować.	4	C
U kobiet po menopauzie z podejrzeniem tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy należy początkowo podjąć próbę leczenia miejscowymi estrogenami.	5	D

Nie ma zaleceń dotyczących stosowania prebiotyków ani probiotyków.	4	C
Nie ma zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku tlenowego zapalenia pochwy/łuszczącego się zapalenia pochwy w czasie ciąży.	5	D

Bibliografia

1. Gray, L. A.; Barnes, M. L., ZAPALENIE POCHWY U KOBIET, DIAGNOZA I LECZENIE. Am J Obstet Gynecol 1965, 92, 125-36.
2. Gardner, H. L., Łuszczące się zapalenie pochwy: nowo zdefiniowana jednostka chorobowa. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102, (8), 1102-5.
3. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Bosmans, E.; Dekeersmaecker, A.; Salembier, G.; Spitz, B., Określenie typu nieprawidłowej flory pochwy, różniącego się od bakteryjnego zapalenia pochwy: tlenowe zapalenie pochwy. *Bjog* 2002, 109, (1), 34-43.
4. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobowe zapalenie pochwy: już nie jest obce. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
5. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy dotyczące mikroskopii preparatów mokrych z pochwy: sposób wykonywania, zastosowania i interpretacja. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., Mikrobiom pochwy: II. Zaburzenia równowagi mikrobiologicznej pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: III. Mikrobiom pochwy w różnych zaburzeniach układu moczowo-płciowego. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
8. Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: IV. Rola mikrobiomu pochwy w reprodukcji i nowotworach ginekologicznych. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
9. Reichman, O.; Sobel, J., Łuszczące się zapalenie pochwy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014, 28, (7), 1042-50.
10. Ma, X.; Wu, M.; Wang, C.; Li, H.; Fan, A.; Wang, Y.; Han, C.; Xue, F., Patogeneza powszechnie występujących bakterii tlenowych w tlenowym zapaleniu pochwy a niekorzystne wyniki ciąży: przegląd narracyjny. *Reprod Health* 2022, 19, (1), 21.
11. Zodzika, J.; Rezeberga, D.; Jermakova, I.; Vasina, O.; Vedmedovska, N.; Donders, G., Czynniki związane z podwyższonym pH pochwy w pierwszym trymestrze ciąży. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011, 90, (1), 41-6.
12. Donders, G. G.; Van Calsteren, K.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Wartość predykcyjna nieprawidłowej flory pochwy, bakteryjnego zapalenia pochwy i tlenowego zapalenia pochwy w pierwszym trymestrze ciąży w odniesieniu do porodu przedwczesnego. *Bjog* 2009, 116, (10), 1315-24.
13. Pereira, N.; Edlind, T. D.; Schlievert, P. M.; Nyirjesy, P., Reakcja toksycznego wstrząsu pochwowego wywołująca złuszczające zapalenie pochwy. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (1), 88-91.
14. Zaino, R. J.; Nucci, M. R.; Kurman, R. J., Choroby pochwy. W: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman, R. J.; Hedrick Ellenson, L.; Ronnett, B. M., red. *Springer US: Nowy Jork, NY,* 2018; str. 1-63.
15. Shukla, A.; Surapaneni, S.; Sobel, J. D., Łuszczące się zapalenie pochwy jako pozajelitowy objaw choroby Leśniowskiego-Crohna. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (9), 24.
16. Paavonen, J.; Brunham, R. C., Bakteryjne zapalenie pochwy i złuszczające zapalenie pochwy. *N Engl J Med* 2018, 379, (23), 2246–2254.
17. Nguyen, A. T. C.; Le Nguyen, N. T.; Hoang, T. T. A.; Nguyen, T. T.; Tran, T. T. Q.; Tran, D. N. T.; Nguyen, A. T. K.; Tran, L. M.; Nguyen, D. H. C.; Le, T. M.; Ho, B. D.; Rööp, T.; Kõljalg, S.; Štšepetova, J.; Van Le, A.; Salumets, A.; Mändar, R., Aerobowe zapalenie pochwy w trzecim trymestrze ciąży i jego wpływ na wyniki ciąży. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022, 22, (1), 432.
18. Gondo, D. C.; Duarte, M. T.; da Silva, M. G.; de Lima Parada, C. M., Nieprawidłowa flora pochwy u kobiet w ciąży z grupy niskiego ryzyka objętych opieką służby zdrowia: częstość występowania i związek z objawami oraz wynikami badań ginekologicznych. *Rev Lat Am Enfermagem* 2010, 18, (5), 919-27.
19. Villaseca, R.; Ovalle, A.; Amaya, F.; Labra, B.; Escalona, N.; Lizana, P.; Montoya, M. J.; Lillo, E.; Martínez, M. A., [Infekcje pochwy w przychodni zdrowia rodzinnego w regionie metropolitalnym, Chile]. *Rev Chilena Infectol* 2015, 32, (1), 30-6.
20. Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Podwyższone pH pochwy u kobiet z Ugandy: co to oznacza? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.

21. Vieira-Baptista, P.; Grinceviciene, S.; Bellen, G.; Sousa, C.; Saldanha, C.; Broeck, D. V.; Bogers, J. P.; Donders, G., Zakażenia dróg rodnych w odizolowanej społeczności: 100 kobiet z wyspy Príncipe. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017, 2017, 3058569.
22. Yalew, G. T.; Muthupandian, S.; Hagos, K.; Negash, L.; Venkatraman, G.; Hagos, Y. M.; Meles, H. N.; Weldehaweriat, H. H.; Al-Dahmoshi, H. O. M.; Saki, M., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy i tlenowego zapalenia pochwy oraz związane z nimi czynniki ryzyka wśród kobiet w ciąży z północnej Etiopii: badanie przekrojowe. *PLoS One* 2022, 17, (2), e0262692.
23. Tibaldi, C.; Cappello, N.; Latino, M. A.; Polarolo, G.; Masuelli, G.; Cavallo, F.; Benedetto, C., Czynniki ryzyka u matek związane z nieprawidłową florą pochwy w czasie ciąży. *Int J Gynaecol Obstet* 2016, 133, (1), 89-93.
24. Rumyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnoza tlenowego zapalenia pochwy za pomocą ilościowego PCR w czasie rzeczywistym. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
25. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bakteryjne zapalenie pochwy, tlenowe zapalenie pochwy, stan zapalny pochwy i poważne nieprawidłowości w badaniu cytologicznym. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
26. Tomusiak, A.; Heczko, P. B.; Janeczko, J.; Adamski, P.; Pilarczyk-Zurek, M.; Strus, M., Zakażenia bakteryjne dolnych dróg rodnych u kobiet płodnych i bezpłodnych z południowo-wschodniej Polski. *Ginekol Pol* 2013, 84, (5), 352-8.
27. Donders, G. G., Częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy i tlenowego zapalenia pochwy u młodych kobiet fińskich. *Apmis* 2011, 119, (3), 224-5; odpowiedź autora 226.
28. Geng, N.; Wu, W.; Fan, A.; Han, C.; Wang, C.; Wang, Y.; Xue, F., Analiza czynników ryzyka tlenowego zapalenia pochwy: badanie kliniczno-kontrolne. *Gynecol Obstet Invest* 2015.
29. Vempati, Y. S.; Sobel, J. D., Łuszczące się zapalenie pochwy jako objaw tocznia rumieniowatego układowego. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (4), 345–346.
30. Yockey, L.; Dowst, S.; Zonozi, R.; Huizenga, N.; Murphy, P.; Laliberte, K.; Rosenthal, J.; Niles, J. L.; Mitchell, C. M., Zapalne zapalenie pochwy u kobiet poddanych długotrwałej terapii rytuksymabem z powodu chorób autoimmunologicznych. *BMC Womens Health* 2021, 21, (1), 285.
31. Mascellino, M. T.; Iona, E.; Iegri, F.; Catania, S.; Trinchieri, V.; Oliva, P.; Amenta, L.; Revérberi, L.; Sorice, F., Ocena mikroflory pochwy u pacjentek zakażonych wirusem HIV. *Microbiologica* 1991, 14, (4), 343-9.
32. Marconi, C.; Donders, G. G.; Martin, L. F.; Ramos, B. R.; Duarte, M. T.; Parada, C. M.; Tristão, A. R.; Silva, M. G., Zakażenie chlamydiami w populacji wysokiego ryzyka: związek z wzorcami flory pochwowej. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (4), 1013-8.
33. Donders, G.; De Wet, H. G.; Hooft, P.; Desmyter, J., Pałeczki kwasu mlekowego w rozmazach Papanicolaou, infekcjach narządów płciowych i ciąży. *Am J Perinatol* 1993, 10, (5), 358-61.
34. Jahic, M.; Mulavdic, M.; Hadzimehmedovic, A.; Jahic, E., Związek między tlenowym zapaleniem pochwy, bakteryjnym zapaleniem pochwy a śródnabłonkową zmianą płaskonabłonkową niskiego stopnia. *Med Arch* 2013, 67, (2), 94-6.
35. Plisko, O.; Zodzika, J.; Jermakova, I.; Pcolkina, K.; Prusakevica, A.; Liepniece-Karele, I.; Donders, G. G. G.; Rezeberga, D., Aerobowe zapalenie pochwy – niedoceniany czynnik ryzyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (1).
36. MacPhee, R. A.; Miller, W. L.; Gloor, G. B.; McCormick, J. K.; Hammond, J. A.; Burton, J. P.; Reid, G., Wpływ mikroflory pochwy na produkcję toksyny 1 zespołu wstrząsu toksycznego przez Staphylococcus aureus. *Appl Environ Microbiol* 2013, 79, (6), 1835-42.
37. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Tlenowe zapalenie pochwy w ciąży. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
38. Rezeberga, D.; Lazdane, G.; Kroica, J.; Sokolova, L.; Donders, G. G., Histologiczne zapalenie łożyska i infekcje dróg rozrodczych w populacji kobiet w ciąży z grupy niskiego ryzyka na Łotwie. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87, (3), 360-5.
39. Vedmedovska, N.; Rezeberga, D.; Teibe, U.; Polukarova, S.; Donders, G. G., Ograniczenie wzrostu płodu na Łotwie. *Int J Gynaecol Obstet* 2010, 111, (2), 185-6.
40. Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Znaczenie kliniczne i charakterystyczne różnice kliniczne cytolitycznego zapalenia pochwy w nawracającym zapaleniu sromu i pochwy. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
41. Donders, G. G.; Van Calsteren, C.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Związek między nieprawidłową florą pochwy a długością szyjki macicy jako czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010.
42. Cauci, S.; Culhane, J. F.; Di Santolo, M.; McCollum, K., Wśród kobiet w ciąży z bakteryjnym zapaleniem pochwy enzymy hydrolityczne, takie jak sialidaza i prolidaza, są dodatnio związane z interleukiną-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (1), 132.e1-7.
43. Nyirjesy, P.; Peyton, C.; Weitz, M. V.; Mathew, L.; Culhane, J. F., Przyczyny przewlekłego zapalenia pochwy: analiza prospektywnej bazy danych kobiet dotkniętych tą chorobą. *Obstet Gynecol* 2006, 108, (5), 1185-91.
44. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Mikroskopia preparatu mokrego lepiej odzwierciedla funkcjonalną florę pałeczek kwasu mlekowego w pochwie niż barwienie metodą Grama. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
45. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Zakażenia dróg rodnych wywołane przez GAS – wytyczne ISIDOG. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
46. Simpson, R. C.; Thomas, K. S.; Leighton, P.; Murphy, R., Kryteria diagnostyczne erozyjnego liszaja płaskiego obejmującego srom: międzynarodowe elektroniczne badanie konsensusu metodą Delphi. *Br J Dermatol* 2013, 169, (2), 337-43.

47. Sobel, J. D.; Reichman, O.; Misra, D.; Yoo, W., Rokowanie i leczenie złuszczającego zapalenia pochwy. *Obstet Gynecol* 2011, 117, (4), 850-855.
48. Sobel, J. D., Łuszczące się zapalenie pochwy: nowa podgrupa ropnego zapalenia pochwy reagująca na miejscowe leczenie 2% klindamycyną. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171, (5), 1215-20.
49. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Stosowanie miejscowo podawanego chlorku dequalinium w leczeniu infekcji pochwy: przegląd literatury. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
50. Tempera, G.; Furneri, P. M., Postępowanie w przypadku tlenowego zapalenia pochwy. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 244-9.
51. Wang, C.; Han, C.; Geng, N.; Fan, A.; Wang, Y.; Yue, Y.; Zhang, H.; Xue, F., Skuteczność doustnej moksyfloksacyny w leczeniu tlenowego zapalenia pochwy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (1), 95-101.
52. Borges, S.; Silva, J.; Teixeira, P., Rola bakterii z rodzaju Lactobacillus i probiotyków w utrzymaniu zdrowia pochwy. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 479-89.
53. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Suplementacja standardowej antybiotykoterapii doustnymi probiotykami w bakteryjnym zapaleniu pochwy i tlenowym zapaleniu pochwy: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
54. Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Kolonizacja paciorkowcami grupy B u kobiet w ciąży: czynniki ryzyka i ocena flory pochwy. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
55. Zhou, X.; Brotman, R. M.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schüette, U.; Ma, S.; Ravel, J.; Forney, L. J., Najnowsze postępy w zrozumieniu mikrobiologii żeńskiego układu rozrodczego i przyczyn przedwczesnego porodu. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010, 2010, 737425.
56. Romero, R.; Chaiworapongsa, T.; Espinoza, J., Mikroelementy a infekcje wewnątrzmaciczne, porody przedwczesne i zespół reakcji zapalnej płodu. *J Nutr* 2003, 133, (5 Suppl 2), 1668s-1673s.
57. Seale, A. C.; Bianchi-Jassir, F.; Russell, N. J.; Kohli-Lynch, M.; Tann, C. J.; Hall, J.; Madrid, L.; Blencowe, H.; Cousens, S.; Baker, C. J.; Bartlett, L.; Cutland, C.; Gravett, M. G.; Heath, P. T.; Ip, M.; Le Doare, K.; Madhi, S. A.; Rubens, C. E.; Saha, S. K.; Schrag, S. J.; Sobanjo-Ter Meulen, A.; Vekemans, J.; Lawn, J. E., Szacunki dotyczące obciążenia chorobami wywołanymi przez paciorkowce grupy B na całym świecie w odniesieniu do kobiet w ciąży, poronień i dzieci. *Clin Infect Dis* 2017, 65, (suppl_2), S200-s219.
58. Tsolia, M.; Psoma, M.; Gavrili, S.; Petrochilou, V.; Michalas, S.; Legakis, N.; Karpathios, T., Kolonizacja greckich kobiet w ciąży i noworodków przez paciorkowce grupy B: częstość występowania, czynniki ryzyka i serotypy. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9, (8), 832-8.
59. Vornhagen, J.; Armistead, B.; Santana-Ufret, V.; Gendrin, C.; Merillat, S.; Coleman, M.; Quach, P.; Boldenow, E.; Alishetti, V.; Leonhard-Melief, C.; Ngo, L. Y.; Whidbey, C.; Doran, K. S.; Curtis, C.; Waldorf, K. M. A.; Nance, E.; Rajagopal, L., Paciorkowce grupy B wykorzystują złuszczanie nabłonka pochwy do wywołania infekcji wstępującej. *J Clin Invest* 2018, 128, (5), 1985-1999.
60. Shabayek, S.; Spellerberg, B., Kolonizacja paciorkowcami grupy B, cechy molekularne i epidemiologia. *Front Microbiol* 2018, 9, 437.
61. Lobos, O.; Padilla, C., Charakterystyka fenotypowa i polimorfizmy genomowego DNA szczepów Escherichia coli wyizolowanych jako jedyne mikroorganizmy z zakażeń pochwy. *Microbiology (Reading)* 2009, 155, (część 3), 825–830.
62. Top, K. A.; Buet, A.; Whittier, S.; Ratner, A. J.; Saiman, L., Czynniki prognostyczne kolonizacji odbytniczo-pochwowej przez Staphylococcus aureus u kobiet w ciąży oraz ryzyko zakażeń u matek i noworodków. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012, 1, (1), 7-15.
63. Bourgeois-Nicolaos, N.; Lucet, J. C.; Daubié, C.; Benchaba, F.; Rajguru, M.; Ruimy, R.; Andremont, A.; Armand-Lefèvre, L., Kolonizacja pochwy matki przez Staphylococcus aureus i zakażenie noworodka podczas porodu. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010, 24, (5), 488-91.
64. Grass, B.; Leone, A., Poważne powikłania u wcześniaków z późną posocznicą wywołaną przez Staphylococcus aureus. *Swiss Soc. Neonatol* 2013.
65. Lazenby, G. B.; Soper, D. E.; Beardsley, W.; Salgado, C. D., Kolonizacja gronkowcem złocistym opornym na metycylinę u kobiet przyjętych do szpitala z powodu porodu przedwczesnego. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 206, (4), 329.e1-5.
66. Larsson, P. G.; Fåhraeus, L.; Carlsson, B.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Późne poronienie i poród przedwczesny po leczeniu klindamycyną: randomizowane badanie z grupą kontrolną według Zelen. *Bjog* 2006, 113, (6), 629-37.
67. Subramaniam, A.; Abramovici, A.; Andrews, W. W.; Tita, A. T., Środki przeciwdrobnoustrojowe w profilaktyce porodu przedwczesnego: przegląd. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 157159.
68. Schmitz, T.; Sentilhes, L.; Lorthe, E.; Gallot, D.; Madar, H.; Doret-Dion, M.; Beucher, G.; Charlier, C.; Cazanave, C.; Delorme, P.; Garabédian, C.; Azria, E.; Tessier, V.; Sénat, M. V.; Kayem, G., Przedwczesne pęknięcie błon płodowych: Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej opracowane przez Francuskie Kolegium Ginekologów i Położników (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 236, 1-6.

69. Ugwumadu, A.; Manyonda, I.; Reid, F.; Hay, P., Wpływ wczesnego doustnego podania klindamycyny na późne poronienia i przedwczesne porody u bezobjawowych kobiet z nieprawidłową florą pochwową i bakteryjnym zapaleniem pochwy: randomizowane badanie kontrolowane. *Lancet* 2003, 361, (9362), 983-8.
70. Kiss, H.; Petricevic, L.; Husslein, P., Prospektywne, randomizowane badanie kontrolowane dotyczące programu badań przesiewowych w kierunku zakażeń mającego na celu zmniejszenie odsetka porodów przedwczesnych. *Bmj* 2004, 329, (7462), 371.
71. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Wytyczne dotyczące leczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
72. Lamont, R. F.; Nhan-Chang, C. L.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Conde-Agudelo, A.; Romero, R., Leczenie nieprawidłowej flory pochwy we wczesnej ciąży klindamycyną w celu zapobiegania samoistnemu przedwczesnemu porodowi: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 205, (3), 177-90.
73. Baza danych leków i karmienia piersią (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Klindamycyna. [Aktualizacja: 15 lutego 2021 r.]. Dostępne na stronie: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501208/. 2006.
74. Von Keutz, E.; Rühl-Fehlert, C.; Drommer, W.; Rosenbruch, M., Wpływ cyprofloksacyny na chrząstkę stawową u niedojrzałych psów bezpośrednio po podaniu leku oraz po 5-miesięcznym okresie bez leczenia. *Arch Toxicol* 2004, 78, (7), 418-24.
75. Wang, Z.; Liou, L., Wpływ kanamycyny podanej noworodkom świnek morskich, których matki otrzymywały kanamycynę w czasie ciąży, na słuch. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994, 103, (12), 983-5.
76. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Badanie wpływu doustnego kompleksu bakterii Lactobacillus i laktoferryny u kobiet z pośrednią mikroflorą pochwy. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
77. Samuel, T. M.; Sakwinska, O.; Makinen, K.; Burdge, G. C.; Godfrey, K. M.; Silva-Zolezzi, I., Poród przedwczesny: przegląd narracyjny aktualnych dowodów dotyczących rozwiązań żywieniowych i bioaktywnych w celu zmniejszenia ryzyka. Nutrients 2019, 11, (8).
78. Othman, M.; Neilson, J. P.; Alfirevic, Z., Probiotyki w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (1), Cd005941.
79. Fatahi Dehpahni, M.; Chehri, K.; Azadbakht, M., Efekty terapeutyczne nanocząsteczek srebra i L-karnityny w tlenowym zapaleniu pochwy u myszy: badanie eksperymentalne. *Bioimpacts* 2022, 12, (1), 33-42.
80. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Kryteria diagnostyczne tlenowego zapalenia pochwy łączące barwienie metodą Grama z cechami klinicznymi: badanie ustanawiające i prospektywna walidacja. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).

ZANIK SRODOWISKA WULWOWA

8

(kolejność alfabetyczna)

Susana Aidé
Švitrigailė Grincevičienė
Faustino R. Pérez-Lopez
Isabel do Val

8.1
Wprowadzenie

Zmniejszenie produkcji estrogenu związane z menopauzą prowadzi do zmian w obrębie narządów płciowych oraz zmian ogólnoustrojowych. Jednym z najczęstszych i najbardziej dokuczliwych skutków menopauzy jest zanik sromowo-pochwowy (VVA).[1] Stan ten określa się również kilkoma innymi terminami, m.in. zanikowe zapalenie pochwy, zanik układu moczowo-płciowego, zespół układu moczowo-płciowego oraz zespół układu moczowo-płciowego w okresie menopauzy (GSM).[2] Termin „zanikowe zapalenie pochwy" może być stosowany, gdy oprócz zaniku występuje stan zapalny.[3] Podczas gdy uderzenia gorąca zwykle ustępują z czasem, VVA często utrzymuje się i może się pogarszać, jeśli nie jest leczona.[4]

8.2
Etiologia i patofizjologia

Ściana pochwy posiada receptory estrogenowe, progesteronowe i androgenowe. W okresie rozrodczym kobiece narządy płciowe utrzymują swój trofizm pod wpływem stymulacji estrogenami i progesteronem. Gęstość receptorów estrogenowych jest większa w pochwie, a mniejsza w narządach płciowych zewnętrznych. Receptory progesteronu znajdują się w pochwie oraz w nabłonku przejściowym połączenia sromowo-pochwowego. Androgeny również odgrywają znaczącą rolę w trofizmie dolnych dróg rodnych. Gęstość receptorów androgenowych jest niska w pochwie, a wyższa w narządach płciowych zewnętrznych.[5-11] Wraz ze spadkiem funkcji jajników po menopauzie dochodzi do zaniku całego układu płciowego.

Mikrobiom pochwy (VMB) zmienia się w ciągu całego życia kobiety. Na zmiany te wpływają: poziom hormonów płciowych, zawartość glikogenu w nabłonku pochwy, cykl menstruacyjny, pH pochwy, stosunki płciowe oraz reakcje immunologiczne. Dominacja bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w środowisku pochwy zależy zasadniczo od dostępności glikogenu, który gromadzi się w środowisku szyjki macicy i pochwy w sposób zależny od estrogenów.[12-14] Mikrobiom pochwy (VMB) badano głównie u kobiet w wieku rozrodczym. Chociaż w pochwie stwierdzono obecność 20 gatunków pałeczek kwasu mlekowego, zazwyczaj dominuje jeden gatunek, najczęściej *L. crispatus lub L. iners*.[14,15]

W okresie rozrodczym „normalne" pH wynosi zazwyczaj poniżej 4,5 u kobiet rasy białej i azjatyckiej, a nieco wyżej u kobiet rasy czarnej i latynoskiej.[16] Pałeczki kwasu mlekowego w pochwie pełnią ważną rolę ochronną, przeciwdziałając nadmiernemu namnażaniu się innych mikroorganizmów, które mogą konkurować o składniki odżywcze i przyczepność do tkanek. Funkcję tę realizują poprzez modulowanie lokalnego układu odpornościowego, obniżanie pH pochwy, wytwarzanie kwasów organicznych (głównie kwasu mlekowego) oraz substancji przeciwbakteryjnych, takich jak bakteriocyny. Zawartość glikogenu w nabłonku pochwy zmienia się wraz z poziomem estrogenów i, ogólnie rzecz biorąc, wysokie poziomy estradiolu sprzyjają środowisku zdominowanemu przez bakterie z rodzaju Lactobacillus.[14, 15]

W okresie menopauzy poziom estrogenu we krwi gwałtownie spada, co prowadzi do zmniejszenia dominacji gatunków z rodzaju *Lactobacillus* i związanego z tym wzrostu różnorodności gatunkowej. Pomimo pewnych sprzecznych wyników, niektóre badania wskazują, że umiarkowana do ciężkiej atrofia i suchość mogą być związane ze stanem społeczności typu IV-A (grupa różnorodnościowa, w której nie dominują gatunki *Fannyhes-sea [Atopobium]* i/lub Gardnerella), podczas gdy stan typu IV-B (odpowiadający bakteryjnemu zapaleniu pochwy) jest mniej objawowy.[14, 15]

Niedobór estrogenów powoduje spadek poziomu glikogenu w nabłonku pochwy, który stanowi substrat dla bakterii z rodzaju *Lactobacillus*. Wynikające z tego zmniejszenie liczby pałeczek kwasu mlekowego prowadzi do wzrostu pH, co jest typowym objawem zapalenia pochwy wywołanego przez bakterie (VVA). Niemniej jednak u niektórych kobiet w okresie menopauzy w mikroflorze pochwy nadal występuje duża liczba pałeczek kwasu mlekowego.[15] Związek między mikroflorą pochwy a estrogenami wskazuje na znaczenie ich stosowania w profilaktyce lub leczeniu VVA. U kobiet po menopauzie z VVA miejscowa lub doustna terapia niskimi dawkami estrogenu skutecznie zwiększa poziom *Lactobacillus* spp., zmniejsza liczbę *Gardnerella* spp. oraz obniża pH pochwy, a także prowadzi do znaczącej poprawy wskaźnika dojrzałości pochwy (VMI).[17] Przejście od mikroflory pochwy zdominowanej przez pałeczki kwasu mlekowego do mikroflory, w której nie dominują one, nie jest ani gwałtowne, ani możliwe do przewidzenia w czasie.

Niedobór estrogenów wpływa na prawidłową budowę i funkcjonowanie tkanek narządów płciowych, przyczyniając się w znacznym stopniu do utraty elastyczności błony śluzowej oraz powodując zrosty i hialinizację włókien kolagenowych, a także fragmentację włókien elastyny. Receptor estrogenowy (ER)-α występuje w tkankach pochwy zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie, natomiast receptor ER-β wydaje się wykazywać brak lub niską ekspresję w tkankach pochwy kobiet po menopauzie.

W warstwie skóry właściwej dochodzi do zmniejszenia nawilżenia błony śluzowej pochwy, wraz ze spadkiem stężenia mukopolisacharydów i międzykomórkowego kwasu hialuronowego, co powoduje powstanie cienkiego nabłonka warstwowego, składającego się wyłącznie z warstwy podstawowej i paraz podstawowej.[18]

8.3
Częstość występowania i epidemiologia

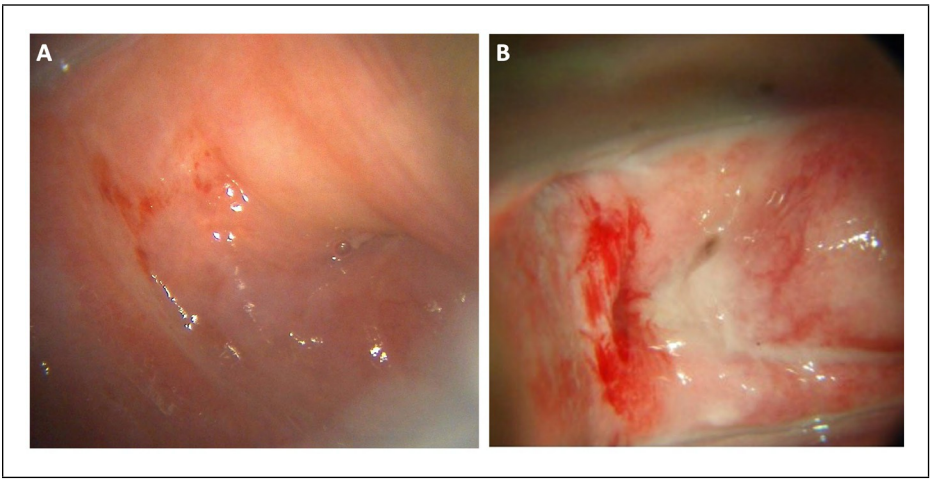
Częstość występowania objawów VVA zgłaszana przez pacjentki waha się od 4% we wczesnych latach po menopauzie do 50% wśród kobiet w późnej menopauzie (>10 lat od menopauzy).[19, 20]

Oprócz menopauzy VVA może być objawem fizjologicznym występującym w okresie karmienia piersią z powodu przejściowego, ale znaczącego niedoboru estrogenów obserwowanego w tym okresie. VVA mogą również powodować stany niefizjologiczne, takie jak zaburzenia immunologiczne, przedwczesna niewydolność jajników, wycięcie jajników, radioterapia i chemioterapia. Ponadto niektóre terapie hormonalne, takie jak tamoksyfen, inhibitory aromatazy, progestyny i analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny, mogą wywoływać objawy VVA.[1, 21]

8.4
Powikłania

Objawy VVA mają wpływ na jakość życia, sprawność seksualną, zdrowie społeczne i psychiczne (lęk i/lub objawy depresji, izolacja itp.). Utrata estrogenu predysponuje do wystąpienia objawów ze strony układu moczowego, takich jak parcie na mocz, bolesne oddawanie moczu i oddawanie moczu w nocy, a także nawracające infekcje dróg moczowych. Estrogeny odgrywają ważną rolę w utrzymaniu kontroli nad oddawaniem moczu poprzez kilka mechanizmów, w tym wpływ na naczynia krwionośne w okolicy cewki moczowej, na mięśnie prążkowane i gładkie oraz na tkankę łączną miednicy, dlatego też niedobór estrogenów może nasilać wysiłkowe nietrzymanie moczu.[1]

Może dochodzić do postępującej utraty elastyczności, ścieńczenia ścianek pochwy, skrócenia jej światła oraz zaniku fałdów błony śluzowej. W konsekwencji błona śluzowa może stać się krucha i podatna na uszkodzenia, co prowadzi do wybroczyn, dyspareunii i krwawień przy kontakcie, powodując dodatkowe trudności seksualne.[1] (Ryc. 8.1)



Ryc. 8.1 A i B – Obraz kolposkopowy pochwy u kobiety po menopauzie. Utrata fałdów pochwy, wybroczyny i łatwe krwawienie.

Dysfunkcje seksualne mogą być nasilane przez inne schorzenia występujące często w okresie pomenopauzalnym, takie jak: objawy depresji, urazy, ograniczona sprawność ruchowa, przebyta histerektomia, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, stosowanie wielu leków, nadwaga oraz choroby przewlekłe (w tym zespół metaboliczny).[1]

8.5
Objawy

Najczęstszymi objawami są suchość pochwy, pieczenie, ból, swędzenie i podrażnienie sromu. W badaniu klinicznym mogą występować objawy zapalenia pochwy z przekrwieniem oraz żółtawymi wydzielinami. Mogą one wiązać się z dyskomfortem seksualnym, w tym dyspareunią lub krwawieniem po stosunku.[20] Ponieważ cewka moczowa i trójkąt pęcherza moczowego są tkankami zależnymi od estrogenu, jego niedobór u kobiet po menopauzie może przyczyniać się do nietrzymania moczu, parcia na mocz i nawracających infekcji dróg moczowych.[1]

8.6
Diagnoza

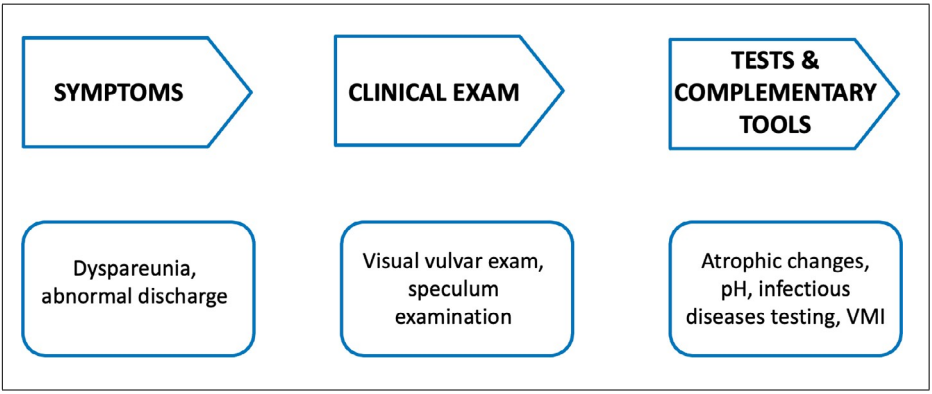
Rozpoznanie VVA opiera się na objawach, uzupełnionych badaniem klinicznym. Lekarz musi wykluczyć możliwe schorzenia kliniczne uwzględnione w diagnostyce różnicowej, takie jak tlenowe zapalenie pochwy/łuszczące się zapalenie pochwy, rzęsistkowica oraz choroby skóry (liszaj twardzinowy, liszaj płaski erozyjny, przewlekły liszaj prosty itp.).[1] (Tabela 8.1)

TABELA 8.1 Diagnoza różnicowa chorób lub stanów narządów płciowych podczas rozpoznawania zanikowego zapalenia pochwy.
Na podstawie Pérez-López *i in.*[1]

Choroba lub stan	Cechy kliniczne
Atrofia pochwy	Związane ze stanami hipoestrogenizmu; cienki i delikatny nabłonek pochwy, ale bez stanu zapalnego.
Atroficzne zapalenie pochwy	Termin stosowany w przypadku występowania zapalenia wraz z zanikiem.
Łuszczące się zapalenie pochwy	Zespół często nierozpoznawany, charakteryzujący się wysypką śluzówkową pochwy, wybroczynami i ropną wydzieliną (patrz rozdział 7).
Rzęsistkowica	Infekcja przenoszona drogą płciową wywoływana przez pierwotniaka *Trichomonas vaginalis* (patrz rozdział 5).
Erozja w liszaju płaskim	Zapalne, bolesne czerwone plamy lub nadżerki, które mogą występować na skórze, paznokciach i błonach śluzowych, w tym w okolicy narządów płciowych.

Kryteria kliniczne VVA to: suchość pochwy, swędzenie lub podrażnienie oraz dyspareunia; badanie sromu może wykazać zanik *warg sromowych mniejszych*, rzadkie owłosienie łonowe, zmniejszenie objętości *warg sromowych większych*, cofnięcie przedsionka pochwy oraz obecność brodawki cewki moczowej. Pochwa jest zazwyczaj blada, sucha i gładka, z zanikiem fałdów. (Ryc. 8.1)

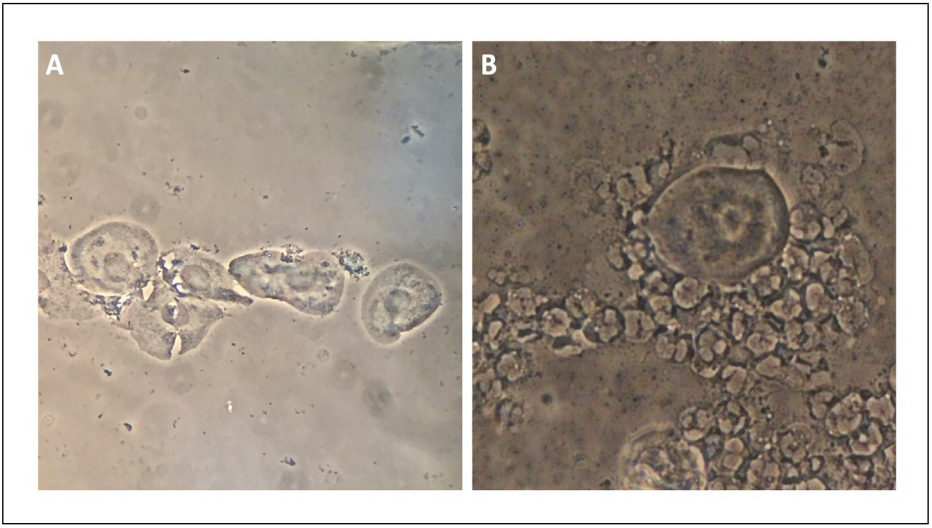
W niektórych przypadkach może być jednak błyszcząca i może występować ropna wydzielina. W przypadku obecności objawów zapalenia można ją zaklasyfikować jako zanikowe zapalenie pochwy. W praktyce klinicznej badanie VMI (ryc. 8.2) nie jest zazwyczaj wymagane, ale może stanowić prosty sposób dokumentowania wyników badań klinicznych i ich przebiegu.[1]



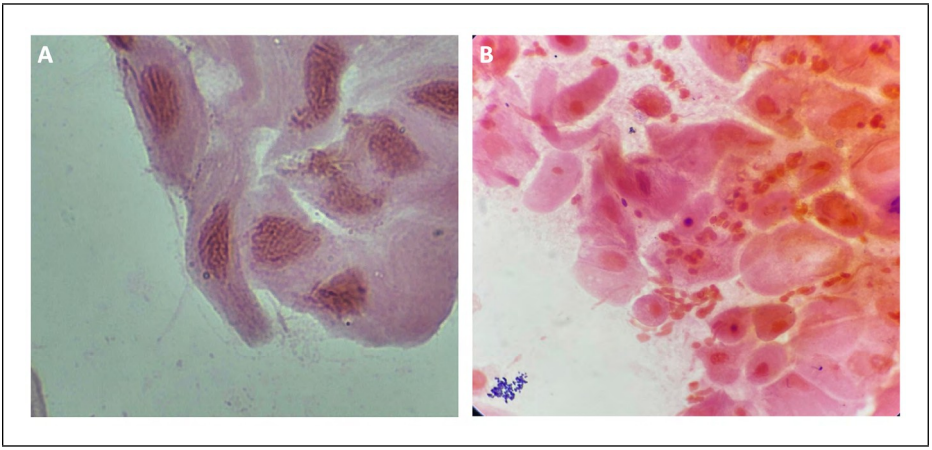
Rysunek 8.2 Schemat postępowania w przypadku podejrzenia zaniku pochwy/zanikowego zapalenia pochwy. Na podstawie: Pérez-López *i in.* 2021.[1]

VMI – wskaźnik dojrzałości pochwy

Badanie mikroskopowe preparatu mokrego pozwala na natychmiastową ocenę stanu hormonalnego pochwy.[3] Atrofia pochwy charakteryzuje się wzrostem liczby komórek parabasowych i spadkiem liczby komórek powierzchniowych.[3] Czasami można zaobserwować obfitość leukocytów i obecność bakterii innych niż morfotypy *Lactobacillus*, co przypomina złuszczające zapalenie pochwy. (Ryc. 8.3 i 8.4)



Ryc. 8.3 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (400x, kontrast fazowy).
A – Zanik pochwy B – Zanikowe zapalenie pochwy



Ryc. 8.4 Barwienie metodą Grama (1000x, immersja olejowa), zanik pochwy.
A – Zanik pochwy B – Zanikowe zapalenie pochwy

Wartość pH pochwy >5,0 przy braku innych przyczyn, takich jak infekcja lub nasienie, uważa się za wskaźnik atrofii pochwy.[3]

8.7
Leczenie

Atrofię sromu i pochwy (VVA) można leczyć za pomocą terapii hormonalnych i niehormonalnych. Zalecenia dotyczące leczenia niehormonalnego obejmują stosowanie lubrykantów i środków nawilżających do pochwy; należy również zachęcać pacjentki do kontynuowania aktywności seksualnej.[22] W niniejszym rozdziale omówione zostaną zarówno terapie hormonalne, jak i niehormonalne.[10] (Tabela 8.2)

TABELA 8.2 Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku atrofii sromowo-pochwowej. Na podstawie Pérez-López *i in*. 2021.[10]
DHEA dehydroepiandrosteron, VMI wskaźnik dojrzałości pochwy, VVA atrofia sromowo-pochwowa

Leczenie	Zalecenie
1. Niskie i bardzo niskie dawki estrogenów dopochwowych	Estradiol, koniugowane estrogeny końskie, estriol i promestren są skuteczne w leczeniu VVA i nie wiążą się z ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych dotyczących endometrium lub organizmu.
2. Prasteron dopochwowy	Prasteron dopochwowy obniża pH pochwy, poprawia VMI i zmniejsza dyspareunię. Poziom DHEA i jego metabolitów (testosteronu i estradiolu) we krwi pozostaje w zakresie typowym dla okresu pomenopauzalnego nawet przez 52 tygodnie stosowania.
3. Estrogeny ogólnoustrojowe	Nie powinny być stosowane wyłącznie w celu leczenia atrofii pochwy; jest to opcja do rozważenia u kobiet, u których występują również objawy naczynoruchowe. Nie zawsze są skuteczne w leczeniu VVA.
4. Testosteron dopochwowy	Miejscowo stosowany testosteron obniża pH pochwy oraz poprawia wskaźnik VMI i liczbę bakterii z rodzaju Lactobacillus. Konieczne są dłuższe i większe badania w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności.
5. Środki nawilżające i lubrykanty	Lubrykanty i środki nawilżające są odpowiednie dla kobiet, które nie mogą stosować lub nie chcą stosować terapii hormonalnej.
6. LASER dopochwowy	Doniesiono o zastosowaniu zabiegów z użyciem lasera CO_2 i erbiowego u kobiet z VVA, choć nie ma jednoznacznych dowodów na ich przewagę w porównaniu z terapią hormonalną. Obecnie ISSVD nie popiera stosowania tych technologii poza warunkami badań klinicznych.
7. Częstotliwość radiowa	Mikroablacyjna częstotliwość radiowa stosowana dopochwowo została zaproponowana jako potencjalna alternatywna metoda leczenia VVA, jednak dane na ten temat są skąpe. Obecnie ISSVD nie popiera stosowania tych technologii poza warunkami badań klinicznych.

Lubrykanty i środki nawilżające do pochwy

Chociaż są one mniej skuteczne niż leczenie hormonalne, niektóre kobiety i pracownicy służby zdrowia preferują terapię niehormonalną jako pierwsze podejście terapeutyczne w celu złagodzenia objawów VVA.[23] Podejścia niehormonalne są szczególnie korzystne u kobiet, u których występują przeciwwskazania do stosowania hormonów, lub u tych, które wolą ich nie stosować.[24]

Lubrykanty można stosować przed stosunkiem, aby zmniejszyć tarcie i dyskomfort podczas penetracji w trakcie aktywności seksualnej. Mogą to być produkty na bazie wody, silikonu, oleju mineralnego lub ziołowe, nakładane na pochwę i srom oraz/lub na genitalia partnera. Jednak produkty te nie są skuteczne w leczeniu przyczyn leżących u podstaw VVA.[25]

Środki nawilżające przylegają do błony śluzowej pochwy, wspomagając nawilżenie i naśladując naturalne

nawilżanie. Produkty te poprawiają integralność, elastyczność i sprężystość tkanki. Należy je stosować regularnie (od codziennie do co trzy dni). Środki nawilżające zawierają wodę oraz inne substancje, takie jak kwas hialuronowy lub polikarbofil.[23, 26] Kwas hialuronowy to polimer występujący w chrząstkach i innych tkankach miękkich organizmu. W randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) porównujących kwas hialuronowy z placebo lub estrogenami dopochwowymi wszystkie były związane ze zmniejszeniem nasilenia suchości i dyspareunii (prawdopodobnie dlatego, że placebo miało działanie nawilżające). Jak dotąd nie ma dowodów na to, że produkty zawierające kwas hialuronowy przynoszą większe korzyści niż preparaty nawilżające bez kwasu hialuronowego.[5] Badania dotyczące stosowania preparatów nawilżających wykazują poprawę w zakresie suchości pochwy i funkcji seksualnych, a także poprawę dojrzewania nabłonka pochwy. Pomimo pewnego łagodnego podrażnienia związanego z ich stosowaniem nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.[26, 27]

Leczenie estrogenami (ogólnoustrojowymi i dopochwowymi) oraz selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych

Estrogeny dopochwowe są skuteczne w leczeniu VVA. Dostępnych jest kilka preparatów o niskiej dawce: kremy, pessaria, tabletki i pierścienie dopochwowe. Dostępne substancje czynne to promestren, estradiol, estrogeny skoniugowane i estriol.[19, 21] Wchłanianie jest zmienne w zależności od stopnia VVA, ale stężenie estrogenu w osoczu nie przekracza normalnego zakresu dla kobiet po menopauzie.[2, 19, 28] Miejscowe estrogeny dopochwowe należy stosować początkowo co noc przez dwa do trzech tygodni, a następnie zmniejszyć częstotliwość do dwóch do trzech razy w tygodniu, w zależności od stopnia atrofii. Należy ostrzec kobiety o potencjalnym uczuciu pieczenia w pierwszych tygodniach oraz o tym, że osiągnięcie maksymalnego efektu może zająć do ośmiu tygodni.

Promestriene (3-propylowy 17β-metylo-diether estradiol) jest syntetycznym estrogenem stosowanym dopochwowo w postaci 1% kremu, który wydaje się wywierać działanie wyłącznie śródbłonkowe i został przetestowany na kobietach z nowotworami ginekologicznymi. Jednak pomimo obiecujących wyników brakuje większych i dłuższych badań dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa.[29, 30]

Preparaty o bardzo niskim stężeniu estriolu (żel dopochwowy zawierający 50 µg/g estriolu lub 30 µg w połączeniu z *L. crispatus*, w postaci tabletek dopochwowych) znacząco poprawiają zarówno wskaźnik VMI, jak i pH w porównaniu z placebo po 12 tygodniach.[31,32] Te same wyniki potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, porównującym stosowanie czopków z 200 µg i 30 µg estriolu: po 12 tygodniach wskaźnik VMI i pH uległy podobnej i znaczącej poprawie. Działania niepożądane występowały rzadko i były podobne we wszystkich grupach.[33]

W przeglądzie systematycznym Cochrane oceniono randomizowane badania kontrolowane porównujące estrogeny dopochwowe *z* placebo w ciągu 12 tygodni w leczeniu VVA. Autorzy doszli do wniosku, że nie ma istotnych różnic w działaniu poszczególnych opcji. Jednak grubość endometrium wzrosła u kobiet, które stosowały krem estrogenowy, w porównaniu z tymi, które nosiły pierścienie — prawdopodobnie z powodu ekspozycji na wyższą dawkę w pierwszym przypadku. Nie stwierdzono różnic w tym aspekcie między użytkowniczkami tabletek a kremów.[34]

Biehl *i wsp*. opublikowali przegląd systematyczny 53 badań RCT opisujących skuteczność i bezpieczeństwo różnych estrogenów dopochwowych stosowanych w leczeniu GSM. W porównaniu z placebo wszystkie estrogeny dopochwowe, niezależnie od dawek i postaci, były lepsze pod względem obiektywnych i subiektywnych wyników.

Wykazały one również przewagę nad środkami nawilżającymi i lubrykantami pod względem poprawy obiektywnych, ale nie subiektywnych, wyników klinicznych. Wykazano, że skuteczne są już dawki rzędu 4 µg. W przeglądzie badań dotyczących rocznego leczenia estrogenem dopochwowym odsetek powikłań był ogólnie niski: grzybica sromu i pochwy (0,73%), krwawienie z pochwy (0,75%), przerost błony śluzowej macicy (0,06%), a także odnotowano jeden przypadek raka endometrium (na ponad 4500 kobiet).[35] Inny przegląd systematyczny 20 badań RCT dotyczących stosowania samego estrogenu dopochwowego przez 12 do 52 tygodni u kobiet po menopauzie wykazał, że częstość występowania raka i przerostu endometrium wynosiła odpowiednio 0,03% i 0,4%.[36] Wreszcie, leczenie estrogenem dopochwowym u kobiet, które nie były narażone na menopauzalną hormonalną terapię ogólnoustrojową przez ponad 18 lat, wykazało, że ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów i złamań biodra jest podobne do ryzyka u kobiet nie stosujących estrogenu dopochwowego.[37]

Dla pacjentek z objawami naczynoruchowymi dostępne są również ogólnoustrojowe terapie estrogenowe. Należy jednak omówić związane z nimi ryzyko i korzyści. U kobiet z nienaruszoną macicą ogólnoustrojową terapię estrogenową należy stosować w połączeniu z progestagenami, a po histerektomii – samodzielnie.[38] Opcję tę można wypróbować u kobiet cierpiących na atrofię pochwy i towarzyszące jej objawy naczynioruchowe.[39] Jednak u niektórych kobiet ogólnoustrojowa terapia hormonalna jest niewystarczająca i wymagają one dodatkowo terapii miejscowej. W ramach programu Women's Health Initiative stwierdzono, że 74% pacjentek zgłaszało poprawę po roku ogólnoustrojowej terapii hormonalnej.[40] Fakt, że nawet 1/4 kobiet stosujących hormonalną terapię ogólnoustrojową nadal doświadcza objawów atrofii układu moczowo-płciowego, stanowi wystarczający powód, aby nie zalecać hormonalnej terapii ogólnoustrojowej kobietom z objawami wyłącznie pochwowymi; wiele kobiet początkowo wymaga połączenia ogólnoustrojowej i miejscowej terapii estrogenowej, zwłaszcza gdy stosuje się ją w małych dawkach.[41, 42]

Ospemifen jest doustnym, tkankowo-selektywnym modulatorem receptorów estrogenowych (SERM).[43] Wywiera on działanie antagonistyczno-antyestrogenowe na tkankę piersi.[44] Ponieważ poziom receptora ER-beta jest znacznie obniżony u kobiet po menopauzie, wydaje się, że ospemifen oddziałuje na receptor ER-alfa.[6] Nie zwiększa on ryzyka przerostu błony śluzowej macicy ani zakrzepicy, ale poprawia gęstość kości.[44] Badania pokazują, że ospemifen poprawia VMI, pH pochwy oraz zmniejsza suchość pochwy, a także dyspareunię.[44] Będąc lekiem doustnym, pozwala uniknąć lokalnego dyskomfortu związanego z substancjami pomocniczymi stosowanymi w systemach podawania leków dopochwowych i może być rozważany u kobiet z historią raka piersi.[45]

Dopochwowa terapia androgenowa (testosteronem)

Testosteron podawany dopochwowo był badany w ramach krótkoterminowych interwencji (4–12 tygodni). W badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym wśród kobiet przed menopauzą, wchłanianie ogólnoustrojowe pojedynczej dawki dopochwowej wynoszącej 2 mg spowodowało osiągnięcie ponadfizjologicznych stężeń testosteronu w surowicy, podczas gdy nie odnotowano zmian w stężeniu estradiolu.[46] W randomizowanym badaniu kobiet w wieku 40–70 lat, porównującym leczenie dopochwowe skoniugowanym estrogenem, testosteronem lub placebo (lubrykant glicerynowy), stosowane trzy razy w tygodniu przez 12 tygodni, wykazano, że leczenie hormonalne obniżało pH do <5 i zwiększało VMI, a także liczbę pałeczek kwasu mlekowego. Ponadto nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniach hormonów w surowicy między grupami otrzymującymi leczenie hormonalne a grupą placebo; nie odnotowano również różnicy w grubości endometrium między grupami.[47]

Zanim jednak będzie można zalecić stosowanie testosteronu dopochwowego, konieczne są dłuższe i dokładniejsze badania oceniające bezpieczeństwo i skuteczność tej terapii.[10, 48]

Terapia dopochwowa dehydroepiandrosteronem (prasteronem)

Dehydroepiandrosteron (DHEA; prasteron) ulega przemianie w estradiol i testosteron w nabłonku pochwy. Stanowi on alternatywę dla estrogenów; podaje się go dopochwowo w dziennej dawce 6,5 mg, przy czym nie odnotowano ryzyka zachorowania na nowotwory, choć brakuje badań długoterminowych. W porównaniu z placebo, stosowanie prasteronu dopochwowego przez 12 tygodni wiązało się z poprawą w zakresie dyspareunii, pH i dojrzałości pochwy, a nie odnotowano zmian w endometrium.[49] Suchość i wydzielina z pochwy, grubość nabłonka pochwy oraz jego barwa uległy poprawie, podczas gdy stężenia steroidów we krwi pozostawały w normie dla kobiet po menopauzie.[50] Pomimo braku danych można rozważyć jego zastosowanie u kobiet z historią raka piersi.[51]

LASER pochwowy

Metody fizyczne, takie jak laser w postaci nieablacyjnej, ablacyjnej i mikroablacyjnej, są stosowane do „odmładzania" skóry twarzy, szyi i ciała. Laser frakcyjny stosuje się również w obrębie błony śluzowej pochwy, co rzekomo sprzyja neokolagenezie i neoelastogenezie.[52-54] LASER rzekomo wywołuje zmiany morfologiczne w tkance pochwy, prowadząc do złagodzenia suchości pochwy i dyspareunii.[24] Zastosowanie mikroablacyjnego lasera frakcyjnego wywołało kontrowersje ze względu na oparcie się na słabych badaniach oraz stosowanie poza zatwierdzonymi lub dopuszczonymi przeznaczeniami.[55]

Dwa główne rodzaje dostępnych laserów to mikroablacyjny frakcyjny laser dwutlenku węgla (CO_2) oraz nieablacyjny laser erbowy YAG stosowany w pochwie. Jeśli chodzi o laser CO_2, wysuwa się hipotezę, że energia cieplna przekazywana do ściany pochwy stymuluje neowaskularyzację, wspomaga syntezę kolagenu oraz poprawia naturalne nawilżenie, co prowadzi do znacznej poprawy zdrowia pochwy.[50, 52] Cruz *i wsp*. porównali trzy grupy: laser frakcyjny CO2, miejscowo stosowany estriol oraz laser CO2 w połączeniu z estriolem przez 20 tygodni. Leczenie łączone laserem i estrogenem wykazało najbardziej znaczącą zmianę w wskaźniku zdrowia pochwy (VHI), a zarówno grupa leczona wyłącznie laserem, jak i grupa leczona metodą łączoną wykazały znaczną poprawę w zakresie dyspareunii, pieczenia i suchości w porównaniu z grupą estrogenową. Co ważne, w grupie leczonej wyłącznie laserem odnotowano nasilenie bólu. Badanie to miało jednak pewne ograniczenia, w tym fakt, że zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic wyłącznie w zakresie wskaźnika VHI, a nie innych parametrów.[56]

W 2021 roku przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne (RCT) porównujące wpływ frakcyjnego lasera CO_2 z zabiegiem pozorowanym na nasilenie objawów pochwowych. Spośród 85 losowo przydzielonych uczestniczek (średni wiek: 57 lat) 78 (91,7%) ukończyło 12-miesięczną obserwację. Od momentu rozpoczęcia badania do 12 miesiąca nie odnotowano istotnych różnic między grupą poddaną zabiegowi laserem CO2 a grupą poddaną zabiegowi pozorowanemu w zakresie nasilenia objawów, wskaźnika jakości życia, wskaźnika VHI ani wyników badań histologicznych. W grupie poddanej zabiegowi laserowemu odnotowano 16 zdarzeń niepożądanych, a w grupie poddanej zabiegowi pozorowanemu – 17, w tym ból/dyskomfort w pochwie, plamienie, upławy oraz objawy ze strony dolnych dróg moczowych. W żadnej z grup nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.[57]

W najnowszym badaniu przeprowadzonym na modelu owiec wykazano, że pod względem histologicznym działanie lasera CO_2 było podobne do działania zabiegu pozorowanego, w przeciwieństwie do tego, co zaobserwowano w grupie otrzymującej estrogen.[58]Ta sama grupa, w dobrze zaprojektowanym badaniu RCT, wykazała, że w grupie poddanej działaniu lasera i w grupie placebo odnotowano podobną poprawę w zakresie najbardziej dokuczliwego objawu, co podkreśla znaczący efekt placebo, a także wpływ zabiegu mechanicznego.[59]

Najnowsze dostępne dane, w połączeniu z wysokim efektem placebo oczekiwanym w terapiach mających na celu poprawę funkcji seksualnych, potwierdzają zalecenie wydane przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy (ISSVD) w 2019 r., zgodnie z którym lasery dopochwowe nie powinny być stosowane poza warunkami badań klinicznych.[55, 60]

Częstotliwość radiowa pochwy

Zabieg z wykorzystaniem częstotliwości radiowej polega na cięciu i/lub koagulacji tkanek biologicznych przy użyciu prądu przemiennego o wysokiej częstotliwości, który natychmiastowo podnosi temperaturę komórek do 100°C, co prowadzi do rozszerzenia i pęknięcia błony komórkowej. Badania obserwacyjne wykazały widoczną zmianę pH, wzrost liczby pałeczek kwasu mlekowego, VMI i VHI. Badania te miały kilka ograniczeń, w tym małą liczbę uczestników, brak grupy kontrolnej oraz krótki okres obserwacji.[53, 61]

Dostępne dane są niewystarczające, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo jako alternatywy dla terapii hormonalnych.[55, 62] Podobnie jak w przypadku laserów, brakuje badań obejmujących cele i znormalizowane, mierzalne wyniki, a także obserwację krótko- i długoterminowych skutków ubocznych.[63] Obecnie ISSVD nie popiera stosowania tych technologii poza warunkami badań klinicznych.[55]

Rehabilitacja dna miednicy

Fizjoterapia dna miednicy połączona z treningiem mięśniowym znacząco zmniejsza VVA u kobiet po menopauzie. Mercier *i in*. wykazali, że 12-tygodniowy program, opracowany i monitorowany przez fizjoterapeutów, zwiększa nawilżenie ścianek pochwy, powoduje pogrubienie powierzchni nabłonka pochwy oraz poprawia koloryt błony śluzowej pochwy.[64] Rehabilitację dna miednicy stosowano również w połączeniu z dopochwowym estriolem przez sześć miesięcy i porównano z grupą otrzymującą wyłącznie estriol.[65] Podejście to zbadano również w połączeniu z dodatkiem *L. acidophilus* i wykazano, że terapia potrójna (*L. acidophilus*, estriol i rehabilitacja dna miednicy) była skuteczna i może być uznana za leczenie pierwszego rzutu w przypadku objawów starzenia układu moczowo-płciowego u kobiet po menopauzie.[66]

8.8
Sytuacje szczególne (okres poporodowy/karmienie piersią, rak piersi)

W przejściowych stanach poporodowych lub w okresie karmienia piersią, spowodowanych wzrostem poziomu prolaktyny i wynikającym z tego zahamowaniem osi hormonalnej podwzgórze–przysadka–jajniki, u kobiet nierzadko występuje przejściowy niedobór estrogenów oraz zaburzenia cyklu miesiączkowego (VVA). Kwestię tę należy omówić z kobietami, które – w przypadku wystąpienia objawów – mogą zdecydować się na leczenie podobne do stosowanego u kobiet po menopauzie.

U kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi, może wystąpić wczesna menopauza lub nasilenie objawów, jeśli są już w okresie pomenopauzalnym, z powodu chemioterapii, radioterapii i/lub leczenia hormonalnego. U kobiet, które przeżyły raka piersi, zazwyczaj unika się stosowania estrogenów, ponieważ mogą one stanowić teoretyczne ryzyko nawrotu nowotworu, możliwego zakłócenia działania tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy

inhibitorów lub obawy przed pozwem pacjenta przeciwko lekarzowi.[67] Środki nawilżające i lubrykanty stanowią leczenie pierwszego rzutu. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania estrogenów dopochwowych u kobiet leczonych inhibitorami aromatazy są sprzeczne.[68, 69] Ze względu na działanie tamoksyfenu blokujące receptory stosowanie terapii estrogenami dopochwowymi może być bezpieczniejsze niż u kobiet leczonych inhibitorami aromatazy.[10]

W niektórych badaniach analizowano bezpieczeństwo stosowania bardzo małych dawek estriolu dopochwowego u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, wykazując, że pomimo początkowego przejściowego wzrostu stężenia, poziomy ogólnoustrojowe pozostają w normalnym zakresie dla kobiet po menopauzie.[70] W metaanalizie potwierdzono bezpieczeństwo stosowania estrogenów dopochwowych u kobiet z rakiem piersi otrzymujących inhibitory aromatazy.[71] Nie odnotowano zmian stężenia LH i estradiolu w surowicy, natomiast poziom FSH wzrósł niemal dwukrotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Można zatem założyć, że estrogeny dopochwowe nie są w znacznym stopniu wchłaniane, co stanowi pośredni dowód na ich bezpieczeństwo. Należy zauważyć, że skuteczność estrogenów dopochwowych u kobiet otrzymujących inhibitory aromatazy nie została potwierdzona we wszystkich badaniach.[72] W innym badaniu wykazano, że pierścień z estradiolem (7,5 µg/dobę) był skuteczny w porównaniu z testosteronem.[73] Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu terapii hormonalnych pacjentkom z nowotworami hormonozależnymi, ponieważ odnotowano przejściowe podwyższenie stężenia estradiolu u kobiet z rakiem piersi przyjmujących inhibitory aromatazy, które otrzymywały dopochwowy estradiol lub testosteron.[74, 75]

Prasteron był badany jako środek stosowany w leczeniu objawów ze strony układu rozrodczego u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej; ograniczone dostępne dane wykazały złagodzenie objawów ze strony układu rozrodczego po 12 tygodniach.[74]
Ogólnie rzecz biorąc, potrzebne są dłuższe i większe badania w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności hormonalnych terapii dopochwowych u kobiet z historią raka piersi.

8.9
Perspektywy na przyszłość

Postępowanie terapeutyczne w przypadku VVA powinno przebiegać w określonej kolejności, z uwzględnieniem wieku kobiety, jej preferencji, objawów i ogólnego stanu zdrowia, a także wcześniejszych metod leczenia. Ogólnoustrojowa terapia hormonalna powinna być stosowana wyłącznie w leczeniu VVA u kobiet z innymi objawami menopauzy i bez przeciwwskazań. Na wybór leczenia mogą również wpływać styl życia, choroby współistniejące i schorzenia przewlekłe. Do środków dopochwowych przynoszących korzyści w przypadku VVA należą lubrykanty i środki nawilżające, estrogeny (estradiol, estriol, promestren) lub prasteron. Chociaż obecnie stosuje się zabiegi laserowe i zabiegi z wykorzystaniem częstotliwości radiowej, ISSVD nie popiera obecnie ich stosowania poza warunkami badań klinicznych ze względu na brak dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.[55]

W publikacjach dotyczących VVA i powiązanych zagadnień występują istotne ograniczenia, w tym niejednorodność wyników, a dostępne dane opierają się na krótkoterminowych interwencjach i niewielkich próbach. Kolejną istotną kwestią jest to, że wiek badanej populacji odpowiada młodym kobietom po menopauzie, a VVA jest zjawiskiem postępującym, wymagającym konkretnych informacji dotyczących leczenia u kobiet powyżej 65 roku życia. Ponadto potrzeby i praktyki seksualne zmieniają się wraz z wiekiem, a w przyszłych badaniach należy również uwzględnić możliwości partnera.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość dowodów	Siła zalecenia
Rozpoznanie zaniku błony śluzowej pochwy opiera się na objawach klinicznych.	5	D
W celu potwierdzenia diagnozy atrofii pochwy można zastosować badanie mikroskopowe preparatu mokrego.	3b	C
Wartość pH > 5 przy braku nasienia, infekcji lub stosowania leków dopochwowych sugeruje zanik pochwy.	2b	B
Lubrykanty i środki nawilżające do pochwy są szczególnie korzystne u kobiet, u których występują przeciwwskazania do stosowania hormonów, lub u tych, które wolą ich nie stosować.	2a	B
Lubrykanty i środki nawilżające do pochwy są lekiem pierwszego wyboru w przypadku atrofii pochwy u kobiet z rakiem piersi.	5	D
Leczenie miejscowymi estrogenami dopochwowymi należy rozpocząć od stosowania preparatu na noc przez 2–3 tygodnie, a następnie zmniejszyć częstotliwość stosowania do 2–3 razy w tygodniu.	2b	B
Estrogeny ogólnoustrojowe można stosować u kobiet bez przeciwwskazań, u których występuje zanik błony śluzowej pochwy i objawy naczynioruchowe.	2a	B
Estriol dopochwowy w bardzo małej dawce może być bezpieczny u kobiet z rakiem piersi, które przyjmują tamoksyfen.	3a	C
Ospemifen może być opcją dla kobiet preferujących preparaty doustne.	5	D
Ospemifen można rozważyć u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie.	4	C
Dane dotyczące testosteronu dopochwowego są zbyt ograniczone, aby można było zalecić jego stosowanie w leczeniu atrofii pochwy.	4	C
Prasteron może być stosowany w leczeniu atrofii pochwy.	2a	B
Dostępne dane nie pozwalają na zalecenie stosowania LASER w leczeniu zaniku błony śluzowej pochwy.	2a	B
Dostępne dane nie pozwalają na zalecenie stosowania częstotliwości radiowej w leczeniu atrofii pochwy.	2b	B
W przypadku atrofii pochwy można zalecić fizjoterapię dna miednicy połączoną z treningiem mięśni.	4	C

Literatura

1. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Objawy kliniczne i ocena atrofii sromowo-pochwowej w okresie pomenopauzalnym. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
2. Portman, D. J.; Gass, M. L., Zespół układu moczowo-płciowego w okresie menopauzy: nowa terminologia dotycząca atrofii sromowo-pochwowej opracowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Zdrowiem Seksualnym Kobiet oraz Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy. *Menopause* 2014, 21, (10), 1063-8.
3. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Chorobami Sromu i Pochwy – Wytyczne dotyczące mikroskopii preparatów mokrych z pochwy: sposób wykonywania, zastosowania i interpretacja. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
4. Palma, F.; Volpe, A.; Villa, P.; Cagnacci, A., Atrofia pochwy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Wyniki wieloośrodkowego badania obserwacyjnego: badanie AGATA. *Maturitas* 2016, 83, 40-4.

5. Stanowisko Północnoamerykańskiego Towarzystwa Menopauzy z 2020 r. w sprawie zespołu moczowo-płciowego menopauzy. *Menopause* 2020, 27, (9), 976-992.
6. Gebhart, J. B.; Rickard, D. J.; Barrett, T. J.; Lesnick, T. G.; Webb, M. J.; Podratz, K. C.; Spelsberg, T. C., Ekspresja informacyjnego RNA izoform receptorów estrogenowych alfa i beta w tkance pochwy kobiet przed menopauzą i po menopauzie. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (6), 1325-30; dyskusja 1330-1.
7. Labrie, F.; Archer, D. F.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Montesino, M., Połączone dane dotyczące stosowania prasteronu dopochwowego w leczeniu atrofii sromowo-pochwowej w okresie menopauzy. *Menopause* 2017, 24, (11), 1246-1256.
8. Traish, A. M.; Vignozzi, L.; Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N., Rola androgenów w budowie i funkcjonowaniu tkanek układu moczowo-płciowego u kobiet: implikacje dla zespołu moczowo-płciowego w okresie menopauzy. *Sex Med Rev* 2018, 6, (4), 558-571.
9. Maseroli, E.; Vignozzi, L., Testosteron a funkcjonowanie pochwy. *Sex Med Rev* 2020, 8, (3), 379-392.
10. Pérez-López, F. R.; Phillips, N.; Vieira-Baptista, P.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Postępowanie w przypadku atrofii sromowo-pochwowej po menopauzie: zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Chorobami Sromowo-Pochwowymi. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 746-752.
11. Bertin, J.; Dury, A. Y.; Ouellet, J.; Pelletier, G.; Labrie, F., Lokalizacja enzymów syntetyzujących androgeny, receptora androgenowego i steroidów płciowych w pochwie: możliwe implikacje dla leczenia zaburzeń seksualnych w okresie pomenopauzalnym. *J Sex Med* 2014, 11, (8), 1949-61.
12. Verstraelen, H.; Vervaet, C.; Remon, J. P., Uzasadnienie i ocena bezpieczeństwa nowego dopochwowego systemu podawania leków z przedłużonym uwalnianiem kwasu DL-mlekowego, przeznaczonego do długotrwałej ochrony mikrobiomu pochwy. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153441.
13. Mirmonsef, P.; Hotton, A. L.; Gilbert, D.; Gioia, C. J.; Maric, D.; Hope, T. J.; Landay, A. L.; Spear, G. T., Poziomy glikogenu w nierozcieńczonym płynie płciowym i ich związek z pH pochwy, estrogenem i progesteronem. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153553.
14. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: I. Rozwój badań, słownictwo, definiowanie „normy" i dynamika w ciągu całego życia kobiet. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
15. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Związek między mikroflorą pochwy, stanem menopauzy a objawami atrofii sromu i pochwy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
16. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Mikrobiom pochwy kobiet w wieku rozrodczym. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
17. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Wpływ terapii niskimi dawkami estrogenu na mikrobiom pochwy u kobiet z zanikowym zapaleniem pochwy. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
18. Archer, D. F., Skuteczność i tolerancja miejscowej terapii estrogenowej w leczeniu zaniku układu moczowo-płciowego. *Menopause* 2010, 17, (1), 194-203.
19. Rees, M.; Pérez-López, F. R.; Ceasu, I.; Depypere, H.; Erel, T.; Lambrinoudaki, I.; Schenck-Gustafsson, K.; Simoncini, T.; van der Schouw, Y.; Tremollieres, F., Przewodnik kliniczny EMAS: niskodawkowe estrogeny dopochwowe w leczeniu zaniku błony śluzowej pochwy po menopauzie. *Maturitas* 2012, 73, (2), 171-4.
20. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 Europejskie (IUSTI/WHO) wytyczne Międzynarodowej Unii ds. Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (IUSTI) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczące postępowania w przypadku upławów. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
21. Mac Bride, M. B.; Rhodes, D. J.; Shuster, L. T., Atrofia sromu i pochwy. *Mayo Clin Proc* 2010, 85, (1), 87-94.
22. Paladine, H. L.; Desai, U. A., Zapalenie pochwy: diagnostyka i leczenie. *Am Fam Physician* 2018, 97, (5), 321–329.
23. Edwards, D.; Panay, N., Leczenie atrofii sromowo-pochwowej/zespołu moczowo-płciowego menopauzy: jak ważny jest skład lubrykantu i środka nawilżającego do pochwy? *Climacteric* 2016, 19, (2), 151-61.
24. Kamilos, M. F.; Borrelli, C. L., Nowa opcja terapeutyczna w zespole moczowo-płciowym menopauzy: badanie pilotażowe z wykorzystaniem mikroablacyjnej frakcyjnej częstotliwości radiowej. *Einstein (Sao Paulo)* 2017, 15, (4), 445-451.
25. Cunha, A. R.; Machado, R. M.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Martinez-de-Oliveira, J.; das Neves, J.; Palmeira-de-Oliveira, R., Charakterystyka dostępnych na rynku lubrykantów dopochwowych: perspektywa bezpieczeństwa. *Pharmaceutics* 2014, 6, (3), 530-42.
26. Chen, J.; Geng, L.; Song, X.; Li, H.; Giordan, N.; Liao, Q., Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania żelu dopochwowego z kwasem hialuronowym w łagodzeniu suchości pochwy: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z grupami równoległymi. *J Sex Med* 2013, 10, (6), 1575-84.
27. Vale, F.; Rezende, C.; Raciclan, A.; Bretas, T.; Geber, S., Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niehormonalnego nawilżacza dopochwowego w leczeniu suchości pochwy u kobiet po menopauzie z zaburzeniami seksualnymi. *Eur J Obstet Gynecol Re-prod Biol* 2019, 234, 92-95.
28. Phillips, N. A.; Bachmann, G. A., Zespół układu moczowo-płciowego w okresie menopauzy: powszechny problem, skuteczne metody leczenia. *Cleve Clin J Med* 2018, 85, (5), 390-398.

29. Del Pup, L., Postępowanie w przypadku suchości pochwy i dyspareunii u pacjentek z nowotworami wrażliwymi na estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28, (9), 740-5.
30. Del Pup, L.; Postruznik, D.; Corona, G., Wpływ miesięcznego leczenia promestrenem dopochwowym na stężenie siarczanu estronu w surowicy u pacjentek z nowotworami: badanie pilotażowe. *Maturitas* 2012, 72, (1), 93-4.
31. Cano, A.; Estévez, J.; Usandizaga, R.; Gallo, J. L.; Guinot, M.; Delgado, J. L.; Castellanos, E.; Moral, E.; Nieto, C.; del Prado, J. M.; Ferrer, J., Wpływ terapeutyczny nowego preparatu w postaci żelu o bardzo niskim stężeniu estriolu (0,005% żel dopochwowy z estriolem) na objawy i oznaki atrofii pochwy w okresie pomenopauzalnym: wyniki kluczowego badania III fazy. *Menopause* 2012, 19, (10), 1130-9.
32. Mueck, A. O.; Ruan, X.; Prasauskas, V.; Grob, P.; Ortmann, O., Leczenie atrofii pochwy za pomocą kombinacji estriolu i pałeczek kwasu mlekowego: przegląd kliniczny. *Climacteric* 2018, 21, (2), 140-147.
33. Griesser, H.; Skonietzki, S.; Fischer, T.; Fielder, K.; Suesskind, M., Pessaria z niską dawką estriolu w leczeniu atrofii pochwy: podwójnie ślepa, kontrolowana placebo próba badająca skuteczność pessariów zawierających 0,2 mg i 0,03 mg estriolu. *Maturitas* 2012, 71, (4), 360-8.
34. Lethaby, A.; Ayeleke, R. O.; Roberts, H., Miejscowe estrogeny w leczeniu atrofii pochwy u kobiet po menopauzie. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2016, (8), Cd001500.
35. Biehl, C.; Plotsker, O.; Mirkin, S., Przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa produktów zawierających estrogen dopochwowy w leczeniu zespołu moczowo-płciowego w okresie menopauzy. Menopause 2019, 26, (4), 431-453.
36. Constantine, G. D.; Bruyniks, N.; Princic, N.; Huse, D.; Palmer, L.; Lenhart, G.; Blumentals, W. A.; Nappi, R. E., Częstość występowania schorzeń układu moczowo-płciowego u kobiet z rozpoznaniem atrofii sromu/pochwy. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (1), 143-8.
37. Bumphenkiatikul, T.; Panyakhamlerd, K.; Chatsuwan, T.; Ariyasriwatana, C.; Suwan, A.; Taweepolcharoen, C.; Taechakra-ichana, N., Wpływ dopochwowego podawania tabletek zawierających estrogeny skoniugowane na funkcje seksualne u kobiet po menopauzie z zaburzeniami seksualnymi: podwójnie ślepa, randomizowana, kontrolowana placebo próba kliniczna. *BMC Womens Health* 2020, 20, (1), 173.
38. NICE NICE: Menopauza, diagnostyka i postępowanie – od wytycznych do praktyki. Streszczenie wytycznych. https:// thebms.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/09-BMS-TfC-NICE-Menopause-Diagnosis-and-Management-from-Guideline-to-Practice-Guideline-Summary-01-April2019.pdf (11.07.2022),
39. Stanowisko North American Menopause Society z 2017 r. w sprawie terapii hormonalnej. *Menopause* 2018, 25, (11), 1362-1387.
40. Barnabei, V. M.; Cochrane, B. B.; Aragaki, A. K.; Nygaard, I.; Williams, R. S.; McGovern, P. G.; Young, R. L.; Wells, E. C.; O'Sullivan, M. J.; Chen, B.; Schenken, R.; Johnson, S. R., Objawy menopauzy i skutki związane z leczeniem estrogenem i progestagenem w ramach Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (5 cz. 1), 1063-73.
41. Palacios, S.; Mejía, A.; Neyro, J. L., Leczenie zespołu moczowo-płciowego w okresie menopauzy. *Climacteric* 2015, 18 Suppl 1, 23-9.
42. Sturdee, D. W.; Panay, N., Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku atrofii pochwy po menopauzie. *Climacteric* 2010, 13, (6), 509-22.
43. Del Pup, L., Ospemifen: bezpieczne leczenie atrofii pochwy. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016, 20, (18), 3934-3944.
44. Berga, S. L., Profil ospemifenu w piersi. *Reprod Sci* 2013, 20, (10), 1130-6.
45. Lilue, M.; Palacios, S.; Del Carmen Pingarrón Santofimia, M., Doświadczenia z ospemifenem u pacjentek z atrofią sromu i pochwy oraz historią raka piersi: studia przypadków. *Drugs Context* 2020, 9.
46. Apperloo, M.; Midden, M.; van der Stege, J.; Wouda, J.; Hoek, A.; Weijmar Schultz, W., Stosowanie testosteronu dopochwowo: badanie farmakokinetyki i reakcji seksualnej u zdrowych ochotniczek. *J Sex Med* 2006, 3, (3), 541-9.
47. Fernandes, T.; Pedro, A. O.; Baccaro, L. F.; Costa-Paiva, L. H., Bezpieczeństwo hormonalne, metaboliczne i endometrium kremu dopochwowego z testosteronem w porównaniu z estrogenami w leczeniu atrofii sromowo-pochwowej u kobiet po menopauzie: randomizowane badanie kontrolowane placebo. *Menopause* 2018, 25, (6), 641-647.
48. Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N.; Davis, S. R.; Kellogg-Spadt, S.; Lowenstein, L.; Pinkerton, J. V.; Stuenkel, C. A.; Traish, A. M.; Archer, D. F.; Bachmann, G.; Goldstein, A. T.; Nappi, R. E.; Vignozzi, L., Rola androgenów w leczeniu zespołu moczowo-płciowego menopauzy (GSM): przegląd panelu ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Zdrowiem Seksualnym Kobiet (ISSWSH). *Menopause* 2018, 25, (7), 837-847.
49. Archer, D. F.; Labrie, F.; Bouchard, C.; Portman, D. J.; Koltun, W.; Cusan, L.; Labrie, C.; Côté, I.; Lavoie, L.; Martel, C.; Balser, J., Leczenie bólu podczas aktywności seksualnej (dyspareunia) za pomocą dopochwowego dehydroepiandrosteronu (prasteronu). *Menopause* 2015, 22, (9), 950-63.
50. Labrie, F.; Archer, D. F.; Koltun, W.; Vachon, A.; Young, D.; Frenette, L.; Portman, D.; Montesino, M.; Côté, I.; Parent, J.; Lavoie, L.; AB, B. S.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Balser, J.; Moyneur, É., Skuteczność dopochwowego dehydroepiandrosteronu (DHEA) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej dyspareunii i suchości pochwy, objawów atrofii sromowo-pochwowej oraz zespołu moczowo-płciowego menopauzy. *Menopause* 2018, 25, (11), 1339-1353.

51. Sussman, T. A.; Kruse, M. L.; Thacker, H. L.; Abraham, J., Postępowanie w przypadku zespołu moczowo-płciowego menopauzy u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej piersi otrzymujących terapię hormonalną. *J Oncol Pract* 2019, 15, (7), 363-370.
52. Bretas, T. L. B.; Issa, M. C. A.; Fialho, S.; Villar, E. A. G.; Velarde, L. G. C.; Pérez-López, F. R., Zmiany kolagenu I i III w pochwie po zastosowaniu lasera dwutlenku węgla u kobiet po menopauzie z zespołem układu moczowo-płciowego: badanie pilotażowe. *Climacteric* 2022, 25, (2), 186-194.
53. Sarmento, A. C.; Fernandes, F. S.; Marconi, C.; Giraldo, P. C.; Eleutério-Júnior, J.; Crispim, J. C.; Gonçalves, A. K., Wpływ mikroablacyjnej frakcyjnej radiofrekwencji na zdrowie pochwy, mikrobiotę i komórkowość kobiet po menopauzie. *Clinics (Sao Paulo)* 2020, 75, e1750.
54. Salvatore, S.; Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Zacharakis, D.; Pantaleo, G.; Candiani, M.; Athanasiou, S., Laser CO(2) a zespół moczowo-płciowy menopauzy: randomizowane badanie kontrolowane placebo. *Climacteric* 2021, 24, (2), 187-193.
55. Preti, M.; Vieira-Baptista, P.; Digesu, G. A.; Bretschneider, C. E.; Damaser, M.; Demirkesen, O.; Heller, D. S.; Mangir, N.; Marchitelli, C.; Mourad, S.; Moyal-Barracco, M.; Peremateu, S.; Tailor, V.; Tarcan, T.; De, E. J. B.; Stockdale, C. K., Kliniczna rola LASERA w zabiegach na sromie i pochwie w ginekologii i urologii kobiecej: dokument konsensusu ICS/ISSVD dotyczący najlepszych praktyk. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 151-160.
56. Cruz, V. L.; Steiner, M. L.; Pompei, L. M.; Strufaldi, R.; Fonseca, F. L. A.; Santiago, L. H. S.; Wajsfeld, T.; Fernandes, C. E., Randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność frakcyjnego lasera CO2 w porównaniu z miejscowo stosowanym estriolem w leczeniu atrofii pochwy u kobiet po menopauzie. *Menopause* 2018, 25, (1), 21-28.
57. Li, F. G.; Maheux-Lacroix, S.; Deans, R.; Nesbitt-Hawes, E.; Budden, A.; Nguyen, K.; Lim, C. Y.; Song, S.; McCormack, L.; Ly-ons, S. D.; Segelov, E.; Abbott, J. A., Wpływ frakcyjnego lasera dwutlenku węgla w porównaniu z zabiegiem pozorowanym na nasilenie objawów u kobiet z objawami pochwowymi w okresie pomenopauzalnym: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA* 2021, 326, (14), 1381-1389.
58. Mackova, K.; Mazzer, A. M.; Mori Da Cunha, M.; Hajkova Hympanova, L.; Urbankova, I.; Kastelein, A. W.; Vodegel, E.; Vander Linden, K.; Fehervary, H.; Guler, Z.; Roovers, J. P.; Krofta, L.; Verhaeghe, J.; Deprest, J., Zastosowanie lasera Er:YAG dopochwowo w modelu owiec w okresie menopauzy: randomizowane badanie kontrolowane estrogenem i placebo. *Bjog* 2021, 128, (6), 1087-1096.
59. Page, A. S.; Verbakel, J. Y.; Verhaeghe, J.; Latul, Y. P.; Housmans, S.; Deprest, J., Laser a zabieg pozorowany w leczeniu zespołu moczowo-płciowego w okresie menopauzy: randomizowane badanie kontrolowane. *Bjog* 2022.
60. Pérez-López, F. R.; Varikasuvu, S. R., Leczenie atrofii sromowo-pochwowej za pomocą lasera: efekt placebo czy odruch Pawłowa. *Climacteric* 2022, 25, (4), 323-326.
61. Juhász, M. L. W.; Korta, D. Z.; Mesinkovska, N. A., Odmładzanie pochwy: retrospektywny przegląd laserów i urządzeń wykorzystujących fale radiowe. *Dermatol Surg* 2021, 47, (4), 489-494.
62. Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Douskos, A.; Kyriakidou, M.; Falagas, M. E.; Athanasiou, S., Skuteczność terapii dopochwowych stanowiących alternatywę dla estrogenów dopochwowych w zakresie funkcji seksualnych i orgazmu u kobiet w okresie menopauzy: przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018, 229, 45-56.
63. Vieira-Baptista, P., Potrzebne są lepsze badania dotyczące stosowania LASERU w leczeniu nietrzymania moczu. *Bjog* 2020, 127, (11), 1347.
64. Mercier, J.; Morin, M.; Zaki, D.; Reichetzer, B.; Lemieux, M. C.; Khalifé, S.; Dumoulin, C., Trening mięśni dna miednicy jako metoda leczenia zespołu moczowo-płciowego w okresie menopauzy: jednoramienne badanie wykonalności. *Maturitas* 2019, 125, 57-62.
65. Capobianco, G.; Donolo, E.; Borghero, G.; Dessole, F.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Wpływ dopochwowego estriolu i rehabilitacji dna miednicy na starzenie się układu moczowo-płciowego u kobiet po menopauzie. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (2), 397-403.
66. Capobianco, G.; Wenger, J. M.; Meloni, G. B.; Dessole, M.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Potrójna terapia z użyciem Lactobacilli acidophili, estriolu oraz rehabilitacji dna miednicy w leczeniu objawów starzenia układu moczowo-płciowego u kobiet po menopauzie. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 601-8.
67. Opinia Komitetu ACOG nr 659: Stosowanie estrogenu dopochwowego u kobiet z historią raka piersi zależnego od estrogenu. *Obstet Gynecol* 2016, 127, (3), e93-e96.
68. Cold, S.; Cold, F.; Jensen, M. B.; Cronin-Fenton, D.; Christiansen, P.; Ejlertsen, B., Ogólnoustrojowa lub dopochwowa terapia hormonalna po wczesnym raku piersi: duńskie obserwacyjne badanie kohortowe. *J Natl Cancer Inst* 2022, 114, (10), 1347-1354.
69. Pavlović, R. T.; Janković, S. M.; Milovanović, J. R.; Stefanović, S. M.; Folić, M. M.; Milovanović, O. Z.; Mamillapalli, C.; Milosavljević, M. N., Bezpieczeństwo miejscowego leczenia hormonalnego zaniku sromowo-pochwowego u kobiet z rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym, które są w trakcie uzupełniającej terapii inhibitorami aromatazy: metaanaliza. *Clin Breast Cancer* 2019, 19, (6), e731-e740.
70. Sánchez-Rovira, P.; Hirschberg, A. L.; Gil-Gil, M.; Bermejo-De Las Heras, B.; Nieto-Magro, C., Prospektywne, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo i wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania 0,005% żelu dopochwowego z estriolem u kobiet po menopauzie z rakiem piersi we wczesnym stadium, z dodatnim wynikiem badania receptorów hormonalnych, leczonych inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. *Oncologist* 2020, 25, (12), e1846-1854.
71. Hirschberg, A. L.; Sánchez-Rovira, P.; Presa-Lorite, J.; Campos-Delgado, M.; Gil-Gil, M.; Lidbrink, E.; Suárez-Almarza, J.; Nieto-Magro, C., Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania żelu dopochwowego z ultra niską dawką 0,005% estriolu w leczeniu atrofii sromowo-pochwowej u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi leczonych niesteroidowymi inhibitorami aromatazy: badanie fazy II, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo. *Menopause* 2020, 27, (5), 526-534.

72. Jain, A. L.; Jamy, O.; Mullins, J.; Usman, R. M.; Hare, F.; Valasareddy, P.; Chaudhry, A.; Ryder, J.; Smith, J. R.; Miller, E.; Ranganath, H.; Schwartzberg, L.; Stepanski, E.; Walker, M.; Gatwood, J.; Vidal, G. A., Przydatność wyników zgłaszanych przez pacjentki w ocenie skuteczności miejscowej terapii hormonalnej w leczeniu objawów ginekologicznych po antyhormonalnym leczeniu raka piersi. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020, 33, (3), 331-335.
73. Melisko, M. E.; Goldman, M. E.; Hwang, J.; De Luca, A.; Fang, S.; Esserman, L. J.; Chien, A. J.; Park, J. W.; Rugo, H. S., Krem z testosteronem dopochwowym a pierścień dopochwowy z estradiolem w leczeniu suchości pochwy lub obniżonego libido u kobiet otrzymujących inhibitory aromatazy w leczeniu wczesnego stadium raka piersi: randomizowane badanie kliniczne. *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 313-319.
74. Barton, D. L.; Sloan, J. A.; Shuster, L. T.; Gill, P.; Griffin, P.; Flynn, K.; Terstriep, S. A.; Rana, F. N.; Dockter, T.; Atherton, P. J.; Tsai, M.; Sturtz, K.; Lafky, J. M.; Riepl, M.; Thielen, J.; Loprinzi, C. L., Ocena skuteczności dopochwowego dehydroepiandrosteronu w leczeniu objawów pochwowych u kobiet po menopauzie, które przeżyły raka: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* 2018, 26, (2), 643-650.
75. Reeder-Hayes, K.; Muss, H. B., Estrogeny dopochwowe i inhibitory aromatazy: jak bezpieczne jest wystarczająco bezpieczne? *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 305-306.

ZAPALENIE POCHWY U DZIEC

9

(kolejność alfabetyczna)
Libby Edwards
Gayle Fischer
Caroline Oliveira
Henrique Soares

9.1
Wprowadzenie

Zapalenie sromu i pochwy jest najczęstszym problemem ginekologicznym u dziewcząt przed okresem dojrzewania. Wielu lekarzy klasyfikuje zapalenie pochwy pod ogólnym pojęciem zapalenia sromu i pochwy i uwzględnia w nim przyczyny zapalenia sromu. Większość przyczyn zapalenia pochwy różni się od przyczyn zapalenia sromu, które to schorzenia są przede wszystkim chorobami skóry. Zapalenie sromu nie jest rzadkością u dzieci i może wynikać z chorób dermatologicznych, takich jak zapalenie skóry, które może powodować łuszczenie się i sączenie, łuszczyca oraz liszaj twardzinowy (LS), które można pomylić z wydzieliną.

W niniejszym rozdziale omówiono zapalenie pochwy, które jest rzadkie u dziewcząt przed okresem dojrzewania i, z wyjątkiem przyczyn zakaźnych, istnieje niewiele badań i danych na ten temat. Chociaż większość rodziców i personelu medycznego uważa, że upławy i zapalenie pochwy mają podłoże zakaźne, zwłaszcza drożdżakowe, u zdrowego dziecka prawie nie występują, dlatego należy rozważyć przyczyny inne niż zakażenie.

9.2
Pochwa u dziecka przed okresem dojrzewania

Przedpokój pochwy

Zaczerwienienie przedsionka pochwy jest częstym zjawiskiem u dzieci i, o ile nie towarzyszą mu żadne objawy, nie ma większego znaczenia. Jeśli występuje wydzielina, należy rozważyć zapalenie pochwy. Nietrzymanie moczu u dzieci, zwłaszcza niemowląt, nie jest rzadkością, co powoduje, że wyciekanie moczu i kału jest mylone z wydzieliną z pochwy. Gromadzenie się moczu i kału w przedsionku może powodować bolesne oddawanie moczu i podrażnienie. Może to wynikać z nieprawidłowej pozycji podczas oddawania moczu.[1]

Błona dziewicza

Z nielicznymi wyjątkami wszystkie dziewczynki rodzą się z błoną dziewiczą, której kształt i wygląd są bardzo zróżnicowane.

W chwili urodzenia, w wyniku ekspozycji na estrogeny matki, błona dziewicza jest pogrubiona, a w ciągu następnych dwóch lat życia powraca do postaci cienkiej, półprzezroczystej błony.

W niektórych przypadkach błona dziewicza może być nieperforowana, co wymaga leczenia chirurgicznego w okresie dojrzewania.[2]

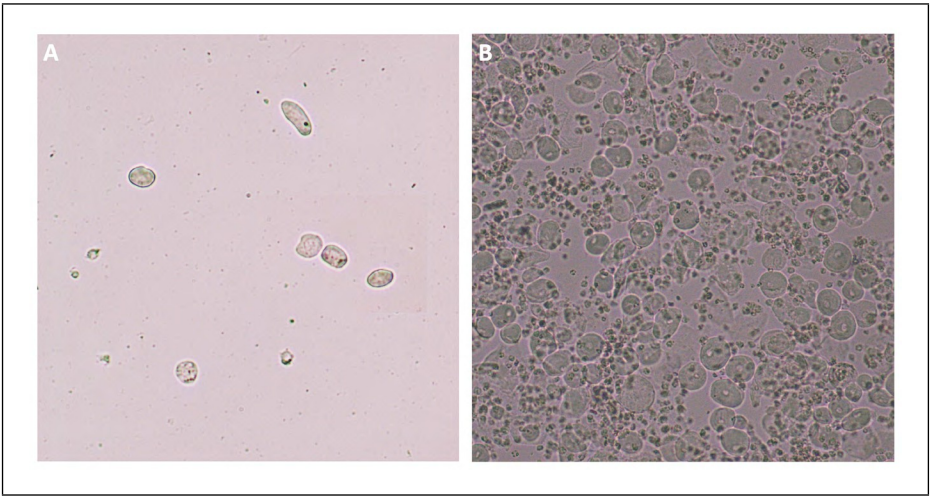
Pochwa i wydzielina z pochwy

Dane dotyczące prawidłowego wyglądu pochwy u dzieci są ograniczone. Jednak podobnie jak u dorosłych, bruzdy i kolumny pochwowe stanowią prawidłowe warianty anatomiczne. Włókniste pasma w okolicy cewki moczowej i błony dziewiczej mogą tworzyć zagłębienia po obu stronach cewki moczowej lub błony dziewiczej.

Linia przedsionkowa jest normalną odmianą opisywaną jako obszar beznaczyniowy tylnej części przedsionka, który ma blady wygląd i może być mylony z blizną.

W macicy nabłonek pochwy płodu jest stymulowany przez hormony matki, które przenikają przez łożysko do krążenia płodowego. Po porodzie poziom tych hormonów gwałtownie spada i można zaobserwować gęstą, szaro-białą, śluzowatą wydzielinę z pochwy noworodka. Wydzielina zwykle ustępuje w ciągu 10 dni. U niektórych dziewczynek wydzielina z pochwy jest zabarwiona krwią lub nawet wyraźnie krwawa. Jest to fizjologiczna reakcja endometrium na spadek poziomu estrogenów matki po porodzie.[3]

Normalna długość pochwy u noworodka wynosi 4 cm, a szyjka macicy jest długa i większa od *trzonu* macicy. W okresie dzieciństwa długość pochwy wzrasta do około 8 cm. U noworodka rozmaz z sklepienia pochwy wykazuje komórki nabłonkowe o kształcie wielokątnym, natomiast u dziecka przed okresem dojrzewania komórki nabłonkowe są okrągłe (komórki parabazalne).[4-8] (Ryc. 9.1)



Ryc. 9.1 Badanie mikroskopowe preparatu mokrego (200x) z pochwy dziewczynki przed okresem dojrzewania.
A – Wyłącznie komórki przypodstawe; brak pałeczek kwasu mlekowego B – Objawy zapalenia w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy

W pochwie dziewcząt przed okresem dojrzewania zazwyczaj nie występują pałeczki kwasu mlekowego, a pH jest zazwyczaj wyższe niż u dorosłych kobiet.

Brak estrogenów u dziewcząt przed okresem dojrzewania powoduje znaczące różnice w porównaniu z prawidłową mikroflorą pochwy u kobiet po okresie dojrzewania, a co za tym idzie – w odniesieniu do organizmów wywołujących zapalenie pochwy u dzieci.[9] Do normalnych bakterii w pochwie dziewcząt przed okresem dojrzewania należą mikroorganizmy jelitowe, takie jak *Diphtheroids* spp., *Peptococcus* spp., Bacteroides spp., *Proteus* spp. i *Escherichia coli*, a także mikroorganizmy pochodzenia oddechowego, takie jak *paciorkowce* grupy A i inne paciorkowce, *Haemophilus influenzae* oraz *Klebsiella* spp.[10] Inne mikroorganizmy, takie jak *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella* spp., *Lactobacillus* spp. oraz *Candida* spp., są czasami wykrywane u dzieci bez objawów.[10] Ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące zarówno normalnych, jak i patogennych mikroorganizmów pochwy u dzieci przed okresem dojrzewania nie zostały sklasyfikowane według wieku ani stopnia dojrzałości według skali Tannera. Wpływ estrogenu zaczyna być odczuwalny w wieku około siedmiu lat, więc uogólnianie wszystkich grup wiekowych nie jest idealnym rozwiązaniem.[11]

U dziewcząt przed okresem dojrzewania wydzielina z pochwy występuje w minimalnym stopniu. Jednak nieszkodliwa, rzadka, mleczna lub zielonkawa wydzielina, która nie wiąże się z żadnymi objawami ani klinicznie widocznym stanem zapalnym, jest zjawiskiem powszechnym i nie stanowi zagrożenia.

W miarę zbliżania się okresu dojrzewania, nawet na trzy lata przed pierwszą miesiączką, mleczna wydzielina jest zjawiskiem normalnym, pH ulega obniżeniu i pojawiają się pałeczki kwasu mlekowego oraz bakterie z rodzaju *Gardnerella*.[11-15]

9.3
Jak przeprowadzić badanie pochwy u dziecka

Istnieje literatura zawierająca zalecenia dotyczące przeprowadzania badania narządów płciowych u dziecka, a wszystkie one podkreślają znaczenie stworzenia bezpiecznego środowiska oraz stosowania technik odwracania uwagi w celu zdobycia zaufania dziecka i rodziców. Każdy lekarz będzie miał własną metodę ułatwiającą to zadanie. Małe dzieci mogą czuć się najlepiej, pozostając na kolanach opiekuna, ale należy zaproponować im wybór między tą opcją a położeniem się na stole do badań.

Dzieciom w wieku przedpokwitaniowym często mówi się, żeby nie pozwalały nikomu oglądać swoich narządów płciowych, dlatego rodzice powinni wyjaśnić im, że badanie lekarskie stanowi wyjątek od tej zasady, zarówno przed wizytą, jak i w jej trakcie.

Nastolatki często odczuwają duże zakłopotanie podczas wszelkiego rodzaju badań narządów płciowych, dlatego zaleca się zachowanie ich intymności i poproszenie męskich członków rodziny o opuszczenie gabinetu.

Najczęściej zalecaną pozycją jest pozycja na brzuchu z kolanami przyciągniętymi do klatki piersiowej, a oglądanie przedsionka pochwy można ułatwić, delikatnie odciągając *wargi sromowe większe* na zewnątrz i do góry.

Aby uzyskać widoczność wejścia do pochwy, zaleca się ułożenie dziecka na plecach z nogami rozstawionymi w pozycji żabki; jednakże jeśli dziecko nie jest zrelaksowane, napięcie mięśni krocza i pośladków może utrudnić badanie.

W niektórych przypadkach, jeśli konieczne jest zbadanie górnej części pochwy u dziecka (tj. w przypadku podejrzenia guza lub ciała obcego), zaleca się badanie w znieczuleniu ogólnym.[1,16,17]

9.4
Badanie w kierunku infekcji

W przypadku podejrzenia zakażenia paciorkowcami lub *H. influenzae* można pobrać próbkę z wejścia do pochwy za pomocą wacika zwilżonego roztworem soli fizjologicznej. Chociaż próba pobrania wymazu z pochwy jest nieprzyjemna dla małego dziecka, w takich przypadkach jest to konieczne.

W przypadku wystąpienia gęstej zielonej wydzieliny i/lub podejrzenia wykorzystywania seksualnego konieczne jest pobranie próbki z pochwy w celu wykluczenia obecności *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* i *Trichomonas vaginalis*. Próbkę można pobrać za pomocą cienkiego cewnika i strzykawki zamiast wprowadzać wymazówkę. Zamiast próbki z pochwy można rozważyć wykonanie testu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) z moczu.

9.5
Wydzielina z pochwy

Obecność wydzieliny przy braku objawów zwykle nie stanowi powodu do niepokoju i nie powinna skłaniać do dalszych badań.

Chociaż kandydoza i bakteryjne zapalenie pochwy (BV) są najczęstszymi przyczynami ostrych upławów lub świądu u dorosłych, u dzieci stanowią one rzadkie przyczyny objawów ze strony sromu i pochwy. W rzeczywistości w niektórych przypadkach to, co może być postrzegane jako upławy, może mieć inne przyczyny (np. ektopiczny moczowód lub wada rozwojowa układu limfatycznego).[11–15]

TABELA 9.1 Przyczyny upławów u dzieci
Fizjologiczne
Ciało obce
Zakażenie: *paciorkowce* grupy A, *H. influenza*
Wada układu limfatycznego
Miejscowe odchylenie moczowodu
Przetoka
Bakteryjne zapalenie pochwy (bardzo rzadko)
Liszaj płaski (bardzo rzadko)

Wydzielina z pochwy spowodowana infekcją

Bakteryjne zapalenie pochwy

Wprowadzenie

Bakteryjne zapalenie pochwy (nie mylić z BV) jest rzadką przyczyną objawów ze strony sromu i pochwy u dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Jednak cienka, delikatna i pozbawiona estrogenów błona śluzowa pochwy u dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym, bliskość pochwy do skóry okolicy odbytu, na której występują organizmy jelitowe, oraz nawyki higieniczne małych dzieci stwarzają sprzyjające warunki do rozwoju infekcji bakteryjnej pochwy w porównaniu z sytuacją u nastoletnich i dorosłych kobiet, u których poziom estrogenów jest już wysoki.

Częstość występowania

Częstość występowania przedpokwitaniowego bakteryjnego zapalenia pochwy nie jest znana, częściowo dlatego, że wiele mikroorganizmów kolonizujących pochwę młodych dziewcząt jest patogenami tylko sporadycznie, a dziewczęta bez objawów czasami wykazują dodatnie wyniki posiewów na obecność tych bakterii. Kwestie te uniemożliwiają postawienie jednoznacznej diagnozy, dlatego nieliczne dostępne dane dotyczące częstości występowania są niskiej jakości.

Etiologia i patofizjologia

Najczęstszymi przyczynami objawowego zapalenia pochwy u dzieci są: *S. pyogenes*, *paciorkowce* grupy B (*S. agalactiae), S. aureus, H. influenzae, E. coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae* oraz *Shigella* spp.

Czynniki ryzyka

Uważa się, że czynniki ryzyka bakteryjnego zapalenia pochwy obejmują złą higienę okolicy krocza, wycieranie się od tyłu do przodu, obecność ciał obcych oraz wykorzystywanie seksualne.



Ryc. 9.2 Zaczerwienienie sromu i okolicy odbytu u młodej dziewczynki z bakteryjnym zapaleniem pochwy (*S. pyogenes*)

Objawy

Najczęstsze objawy bakteryjnego zapalenia pochwy to swędzenie sromu, ból, nieprzyjemny zapach i bolesne oddawanie moczu. Najczęstszymi objawami są zaczerwienienie wejścia do pochwy i często zmienione błony śluzowe sromu, a także żółta lub nawet zielona wydzielina z pochwy. (Ryc. 9.2)

Czasami upławy można również opisać jako żółte/brązowe plamy na bieliźnie. Krwawienie z pochwy występuje u niewielkiej liczby dzieci.

Diagnoza

Istnieje znaczne nakładanie się populacji bakterii normalnej flory i patogenów, dlatego nie zaleca się rozpoznawania bakteryjnego zapalenia pochwy wyłącznie na podstawie wyników posiewu. Posiewy należy wykonywać w przypadku klinicznych objawów zapalenia, pamiętając jednocześnie, że wejście do pochwy przy niedoborze estrogenów często wykazuje w stanie fizjologicznym wyraźne zaczerwienienie.

Wyniki posiewów wykazujące czysty wzrost potencjalnego patogenu, a nie mieszaną florę, z większym prawdopodobieństwem wskazują na prawdziwą infekcję, a pozytywna reakcja na leczenie potwierdza diagnozę. Ogólnie rzecz biorąc, większość przypadków bakteryjnego zapalenia pochwy wiąże się z patogenami układu oddechowego.[10,18] *S. pyogenes* jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną bakteryjnego zapalenia pochwy u dzieci i często towarzyszy lub następuje po paciorkowcowym zapaleniu gardła. *H. influenza* była wcześniej kolejną istotną przyczyną,

Jednak rosnąca liczba dzieci szczepionych przeciwko temu mikroorganizmowi prawdopodobnie przyczyniła się do zmniejszenia częstości występowania bakteryjnego zapalenia pochwy wywołanego przez *H. influenzae*. *Bakterie K. pneumoniae* i *S. aureus* również mogą powodować bakteryjne zapalenie pochwy.[10,18, 19] Organizmy jelitowe, zwłaszcza *E. coli* i *Enterococcus* spp., występują częściej w posiewach pobranych od dzieci z objawami zapalenia pochwy w porównaniu z grupą kontrolną, ale trudno jest ustalić ich rolę.[19,20] Podobnie rzadko występują *Shigella* spp. i *Yersinia* spp.

W rzadkich przypadkach badania wskazują na *N. gonorrhoeae* jako przyczynę ropnego zapalenia pochwy. Dzieci te były prawdopodobnie ofiarami wykorzystywania seksualnego; każde podejrzenie wykorzystywania seksualnego powinno skłonić do przeprowadzenia badań molekularnych pod kątem rzeżączki, chlamydiozy i rzęsistkowicy jako przyczyn zapalenia pochwy; z pewnością należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową oraz skierować te dziewczynki do odpowiednich specjalistów. Jednak u połowy lub więcej dziewcząt z objawami zapalenia pochwy w posiewie nie wykrywa się żadnych rozpoznanych patogenów i diagnozuje się u nich „niespecyficzne zapalenie sromu i pochwy".[21, 22] W przypadku tych dzieci należy rozważyć diagnozy alternatywne. Na przykład dermatozy, takie jak LS, egzema i kontaktowe zapalenie skóry wywołane czynnikami drażniącymi, mogą powodować swędzenie, ból i powierzchowny wysięk, które mogą przypominać zapalenie pochwy. Należy również rozważyć infekcje dróg moczowych.

Leczenie

Postępowanie w przypadku objawowego bakteryjnego zapalenia pochwy polega na podawaniu doustnych antybiotyków dobranych na podstawie wyników posiewu, a także udzielaniu porad dotyczących pielęgnacji miejscowej. Stosowanie łagodnego środka zmiękczającego, takiego jak wazelina, często przynosi pewną ulgę, zwłaszcza jeśli jest stosowana obficie jako bariera ochronna przed oddaniem moczu. Wycieranie od tyłu do przodu, szczególnie u dzieci, u których w posiewie wykryto organizmy jelitowe, stosowanie substancji drażniących na delikatną skórę (w tym kremów leczniczych) oraz nadmierne mycie prowadzące do stanów zapalnych skóry mogą odgrywać rolę w rozwoju bakteryjnego zapalenia pochwy u niektórych dzieci, dlatego nie są zalecane.

Bakteryjne zapalenie pochwy może mieć charakter nawracający. Oprócz upewnienia się, że zastosowano i przestrzegano zaleceń dotyczących miejscowej pielęgnacji, u tych dzieci należy zbadać obecność czynników komplikujących, takich jak ciała obce w pochwie lub współistniejące choroby skóry, np. LS, kontaktowe zapalenie skóry wywołane czynnikami drażniącymi lub wyprysk, które zwiększają ryzyko wystąpienia wtórnej infekcji. W przypadku powtarzającego się wykrywania drobnoustrojów jelitowych i po zapewnieniu odpowiedniej higieny okolicy krocza należy rozważyć rzadką możliwość wystąpienia przetoki jelitowej.

Owsiki

Wprowadzenie

Chociaż owsiki są często uznawane za częstą przyczynę objawów okołoodbytniczych u małych dzieci, mogą one również migrować z jelit do pochwy w celu złożenia jaj. Do zakażenia dochodzi, gdy jaja są spożywane poprzez skażone palce. Drapanie tego obszaru powoduje przeniesienie jaj pod paznokcie. Następnie spożyte jaja powodują kontynuację cyklu.[23]

Etiologia i patofizjologia

Owsiki (*Enterobius vermicularis*) są powszechnymi pasożytami jelitowymi.

Częstość występowania

Owsiki są powszechne, szczególnie w warunkach przeludnienia i przy złej higienie osobistej.[24]

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka obejmują zatłoczone warunki, złą higienę oraz ciepły, tropikalny klimat.

Objawy

Robaki te przypominają krótkie pasma białej nici i powodują stan zapalny delikatnej, słabo estrogenizowanej błony śluzowej pochwy u młodych dziewcząt. Zazwyczaj u dzieci występuje swędzenie, podrażnienie, a często także zaczerwienienie i zapalenie skóry w okolicy odbytu, a także sporadyczne bóle brzucha i zaburzenia snu. W przypadku zapalenia pochwy obserwuje się zaczerwienienie wejścia do pochwy oraz ropną wydzielinę z pochwy.[23]

Diagnoza

Diagnozę stawia się na podstawie bezpośredniej obserwacji robaków w okolicy odbytu, zazwyczaj w nocy, lub poprzez identyfikację robaków pod mikroskopem; taśmę przyciska się do okolicy odbytu zaraz po przebudzeniu dziecka rano, a następnie nakleja się ją na szkiełko mikroskopowe w celu zbadania pod mikroskopem.[25]

Leczenie

Leczenie polega na podaniu mebendazolu, pamoatu pirantelu lub albendazolu. Każdy z tych leków podaje się w jednej dawce, którą następnie powtarza się po dwóch tygodniach.[26] Należy jednak pamiętać, że leki te nie niszczą jaj pasożytów. Maść z kortykosteroidami o niskiej mocy (np. desonid 0,05% lub hydrokortyzon 2,5%) nakładana na obszary objęte stanem zapalnym może przyspieszyć ustąpienie objawów swędzenia i bólu. Leczeniu powinni poddać się wszyscy domownicy, a także ważne jest dokładne poinformowanie pacjenta o sposobach przenoszenia choroby i myciu rąk.[25, 27]

Kandydoza

Miejscowa terapia przeciwgrzybicza jest powszechną strategią empirycznego postępowania w leczeniu wszelkich upławów, swędzenia lub podrażnienia sromu i pochwy. Jednak po odstawieniu pieluch u dziecka ulga wynika prawie zawsze z właściwości zmiękczających nośnika, a nie z działania przeciwgrzybiczego leku.[19, 28]

Drożdżaki są rzadką przyczyną zapalenia pochwy u dzieci w wieku przedpokwitaniowym, mimo że dodatni wynik posiewu *C. albicans* z próbek pobranych z okolic narządów płciowych (niekoniecznie z pochwy) odnotowuje się nawet u 5% dzieci bez objawów.[10] Pochwa bez estrogenu jest środowiskiem nieprzyjaznym dla rozwoju drożdżaków i o ile dziecko nie jest immunosupresyjne, otyłe, nosi pieluchy, nie choruje na cukrzycę i rzadko przyjmuje antybiotyki, prawdopodobieństwo kandydozy jest wyjątkowo niskie. Nierzadko u starszych dziewcząt tuż przed okresem dojrzewania może wystąpić rozległa kandydoza sromowo-pochwowa przed wystąpieniem miesiączki z powodu fizjologicznego wzrostu poziomu estrogenu. Miesiączka pojawia się zazwyczaj w ciągu tygodni lub miesięcy.
W przypadku podejrzenia kandydozy należy potwierdzić jej obecność za pomocą posiewu, badania mikroskopowego lub testów molekularnych oraz poszukiwać czynników predysponujących.

W rzadkich przypadkach kandydozy pochwy u dziecka wskazane jest doustne podawanie flukonazolu, a w przypadku zajęcia sromu stosuje się miejscowo maść z nystatyną jako lek mniej drażniący.

Bakteryjne zapalenie pochwy

BV jest ogólnie chorobą kobiet po okresie dojrzewania. Pomimo braku danych dotyczących częstości występowania u dzieci uważa się, że BV występuje rzadko.

Najnowsze dane wskazują, że w wynikach posiewów z pochwy i przedpokładziny u dziewcząt przed okresem dojrzewania wykryto bakterie związane z tym schorzeniem. U prawie 14% bezobjawowych dziewcząt stwierdzono obecność w pochwie bakterii z rodzaju *Gardnerella*, które są jednym z czynników przyczyniających się do rozwoju bakteryjnego zapalenia pochwy (BV).[10] Choć kwestia ta budzi kontrowersje, niektóre ograniczone dane wskazują, że organizmy te występują częściej u dziewcząt, które padły ofiarą wykorzystywania seksualnego. W przypadku potwierdzonej diagnozy BV u dziecka należy zbadać historię wykorzystywania seksualnego.[10] Jednak sama obecność *Gardnerella* spp. nie jest równoznaczna z BV. Podobnie jak w przypadku BV, brak pałeczek kwasu mlekowego i podwyższone pH są u dzieci zjawiskiem normalnym ze względu na brak estrogenu i nie są przydatne w diagnostyce w tej populacji.

Jeśli konieczne jest leczenie, zaleca się doustny metronidazol lub klindamycynę, ponieważ terapia dopochwowa jest niewskazana.

Inne infekcje powodujące zapalenie pochwy

Istnieje kilka infekcji ogólnoustrojowych, które czasami powodują ropne zapalenie pochwy. Należy do nich ospa wietrzna, która występuje niezwykle rzadko w krajach, gdzie prowadzi się szczepienia przeciwko tej chorobie. Erozje pochwy spowodowane krótkotrwałymi pęcherzykami śluzówkowymi wywołują stan zapalny, który sprzyja zakażeniu bakterią *S. pyogenes* – kolejną częstą przyczyną bakteryjnego zapalenia pochwy u dzieci.[29] W związku z tym pochwa

TABELA 9.2 Zakaźne przyczyny upławów i postępowanie

Diagnoza	Postępowanie
S. pyogenes, S. agalactiae	Penicylina 250 mg 2–3 razy dziennie Amoksycylina 50 mg/kg dziennie (maksymalnie 1 g) Cefaleksyna 20 mg/kg 2 razy dziennie (maksymalnie 500 mg na dawkę) Klindamycyna 7 mg/kg/dawka, 3 razy dziennie (maksymalna dawka 300 mg) Czas trwania leczenia zapalenia pochwy u dzieci nie został zbadany
S. aureus, H. influenzae, E. coli i wszystkie inne przyczyny bakteryjnego zapalenia pochwy	Według wrażliwości w hodowli
Bakteryjne zapalenie pochwy	Klindamycyna 5–7 mg/kg dwa razy dziennie przez 7 dni (maksymalna dawka dobowa 300 mg) Metronidazol 15–25 mg/kg/dobę w trzech podzielonych dawkach, maksymalnie 2 g przez 7 dni
Owsiki	Mebendazol 100 mg jednorazowo, powtórzyć po 3 tygodniach u dzieci powyżej 2 lat. Pamoinian pirantelu 1 mg/kg w jednej dawce, maksymalnie 1 g; dawkę powtórzyć po 2 tygodniach. Albendazol 400 mg w pojedynczej dawce; dawkę powtórzyć po 2 tygodniach
Kandydoza	Potwierdzić badaniem mikroskopowym, posiewem lub testami molekularnymi Flukonazol 12 mg/kg w dawce pojedynczej, można powtórzyć po 3 dniach Maść z nystatyną 3 razy dziennie w przypadku zajęcia sromu
Zakażenia ogólnoustrojowe powodujące zapalenie pochwy	Rozpoznanie i postępowanie w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego

związane z ospą wietrzną powinny być poddane posiewowi bakteryjnemu i leczeniu antybiotykami w przypadku zidentyfikowania patogenów bakteryjnych. Odra, infekcje górnych dróg oddechowych oraz infekcje żołądkowo-jelitowe są czasami związane z zapaleniem pochwy.

Ciała obce w pochwie

Wprowadzenie

Klasyczną przyczyną uporczywej wydzieliny u dziewcząt oraz przedpokwitaniowego krwawienia z pochwy jest obecność ciała obcego w pochwie. Krwawieniu w takiej sytuacji mogą towarzyszyć bóle miednicy oraz wydzielina o nieprzyjemnym zapachu.[30]

Etiologia i patofizjologia

Chociaż zakres przedmiotów, które mogą dostać się do pochwy dziecka przed okresem dojrzewania, jest niezwykle szeroki, najczęściej spotykanym przedmiotem jest papier toaletowy. Zdarzają się również zabawki oraz przedmioty gospodarstwa domowego, takie jak agrafki i skuwki od długopisów. Najbardziej szkodliwymi ciałami obcymi są baterie, które mogą powodować owrzodzenia, blizny, wbijać się w ściany pochwy i powodować przetoki.[31, 32]

Częstość występowania

Częstość występowania ciał obcych w pochwie nie jest znana.

Objawy

Krwawienie z pochwy jest częstszym objawem niż upławy, a w niedawnym badaniu ciałka obce okazały się zdecydowanie najczęstszą przyczyną krwawień z pochwy u 158 dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym [33].Ponadto w przypadku obecności ciała obcego w pochwie czasami występuje krwawienie z odbytu [34].Gdy obecność ciała obcego w pochwie objawia się ropną wydzieliną, często mylnie uznaje się to za pierwotne bakteryjne zapalenie pochwy. Jednak pomimo początkowej poprawy po leczeniu antybiotykami upławy powracają po zakończeniu terapii. Mogą występować inne objawy zapalenia pochwy, w tym rumień wejścia do pochwy wynikający albo z wtórnej infekcji, albo po prostu z kontaktowego zapalenia skóry wywołanego podrażnieniem przez ropną wydzielinę z pochwy. Niezidentyfikowany ciał obcy może prowadzić do infekcji dróg moczowych lub dermatozy, a w poważnych przypadkach do perforacji do jamy otrzewnej lub powstania przetoki.[30]

Diagnoza

Diagnozę stawia się poprzez identyfikację ciała obcego. Czasami pochwę można obejrzeć bez użycia instrumentów w pozycji na kolanach i klatce piersiowej, a ciało obce jest widoczne. Czasami, zwłaszcza gdy ciałem obcym jest papier toaletowy, identyfikuje się je i leczy poprzez przepłukanie pochwy roztworem soli fizjologicznej.

W niektórych przypadkach do wykrycia ciała obcego można wykorzystać badanie ultrasonograficzne, choć przedmioty takie jak papier toaletowy mogą być niewidoczne [35, 36].Metal i niektóre inne gęste obiekty można dostrzec na zwykłym zdjęciu rentgenowskim. Można również zbadać pochwę, zazwyczaj w znieczuleniu ogólnym, za pomocą histeroskopu wprowadzonego do pochwy.

W rzadkich przypadkach ciała obce obecne przez dłuższy czas wiążą się z rozstępami miednicy

, przetoki pęcherzowo-pochwowe, przetoki odbytniczo-pochwowe oraz zwężenie pochwy. Objawy w tych przypadkach mogą obejmować bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu oraz ból miednicy/brzucha.[37]

Leczenie

Leczenie polega na usunięciu ciała obcego. Czasami można przepłukać pochwę za pomocą miękkiego cewnika moczowego i wypłukać ciało obce wraz z płynem. Jest to szczególnie prawdopodobne w przypadku, gdy ciałem obcym jest papier toaletowy. Jeśli zatrzymanym przedmiotem jest bateria, wskazane jest natychmiastowe usunięcie.

W pozostałych przypadkach ciało obce usuwa się w znieczuleniu ogólnym lub przy świadomej sedacji.[38]

9.6
Choroby skóry i zapalenie skóry obejmujące pochwę

Wysypka polekowa stała, toksyczna nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy to ciężkie reakcje skórne na leki (SCAR), które obejmują skórę i błony śluzowe. Schorzenia te mogą obejmować ciężkie erozyjne zapalenie pochwy, po którym mogą pojawić się zrosty pochwowe.

Liszaj płaski występuje bardzo rzadko u dzieci, ale czasami może powodować zapalenie pochwy u dzieci przed okresem dojrzewania. Zazwyczaj występuje również zajęcie sromu.

W praktyce zapalenie pochwy z wydzieliną rzadko występuje izolowanie, ponieważ towarzysząca mu wydzielina zwykle powoduje podrażnienie skóry i stan zapalny sromu.

Substancje chemiczne, takie jak płyny do kąpieli, mydła i chlor w basenach, mogą powodować stan zapalny przedsionka pochwy, co może skutkować sączeniem i przypominać upławy. [4, 39]

Zalecenia

Zalecenie	Jakość	Siła dowodów zalecenia
Rumień przedsionka pochwy jest częstym zjawiskiem u dzieci i, przy braku objawów, nie ma znaczenia klinicznego i nie wymaga badań ani leczenia.	5	D
Obecność nieszkodliwej, rzadkiej wydzieliny o barwie mlecznej lub zielonkawej, niezwiązanej z objawami ani klinicznie widocznym stanem zapalnym, jest powszechna i nieszkodliwa u dzieci w wieku przedpokwitaniowym i nie wymaga badań ani leczenia.	5	D
Jeśli konieczne jest zbadanie górnej części pochwy u dziecka, zaleca się wykonanie badania w znieczuleniu ogólnym.	5	D
W przypadku podejrzenia zakażenia paciorkowcami lub *Haemophilus influenzae* do pobrania próbki z wejścia do pochwy można użyć wacika zwilżonego roztworem soli fizjologicznej.	5	D
W przypadku gęstej zielonej wydzieliny i/lub podejrzenia wykorzystywania seksualnego konieczne jest pobranie wymazu z pochwy w celu wykluczenia zakażeń przenoszonych drogą płciową.		
Jeśli potrzebna jest próbka z pochwy, można ją pobrać za pomocą cienkiego cewnika i strzykawki zamiast wprowadzać wymazówkę.	5	D
Nie zaleca się rozpoznawania bakteryjnego zapalenia pochwy wyłącznie na podstawie wyników posiewu.	5	D

Rozpoznanie infekcji przenoszonej drogą płciową musi skutkować odpowiednim skierowaniem pacjenta ze względu na podejrzenie wykorzystywania seksualnego.	3b	B
Leczenie objawowego bakteryjnego zapalenia pochwy polega na podaniu doustnych antybiotyków dobranych na podstawie wyników posiewu, a także na udzieleniu porad dotyczących pielęgnacji miejscowej.	4	C
Leczenie owsików polega na podaniu wszystkim domownikom mebendazolu, pamoatu pirantelu lub albendazolu (jedna dawka, którą następnie powtarza się po dwóch tygodniach).	3a	B
W rzadkich przypadkach kandydozy pochwy u dziecka wskazane jest doustne podanie flukonazolu.	5	D
W przypadku potwierdzonej diagnozy bakteryjnego zapalenia pochwy u dziecka należy zbadać, czy w przeszłości nie doszło do wykorzystywania seksualnego.	5	D

Bibliografia

1. McCann, J.; Wells, R.; Simon, M.; Voris, J., Znajdowiska narządów płciowych u dziewcząt przed okresem dojrzewania wybranych z grupy bez historii wykorzystywania: badanie opisowe. *Pediatrics* 1990, 86, (3), 428-39.
2. Abdelrahman, H. M.; Feloney, M. P., Błona dziewicza nieperforowana. W: StatPearls, StatPearls Publishing Copyright © 2022, Stat-Pearls Publishing LLC.: *Treasure Island (FL),* 2022.
3. Wróblewska-Seniuk, K.; Jarząbek-Bielecka, G.; Kędzia, W., Problemy ginekologiczne u noworodków i niemowląt. *J Clin Med* 2021, 10, (5).
4. Berenson, A. B., Badanie narządów płciowych przed okresem dojrzewania: co jest normą, a co nieprawidłowością. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994, 6, (6), 526-30.
5. Pillai, M., Wyniki badania narządów płciowych u dziewcząt przed okresem dojrzewania: jakie wnioski można wyciągnąć z badania? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008, 21, (4), 177-85.
6. Ayson, N.; Starling, S., „Normalne wyniki badań i warianty". W: „Podręcznik dotyczący przemocy międzyludzkiej i wykorzystywania w całym cyklu życia: Projekt Krajowego Partnerstwa na rzecz Wyeliminowania Przemocy Międzyludzkiej w Całym Cyklu Życia (NPEIV)", Geffner, R.; White, J. W.; Hamberger, L. K.; Rosenbaum, A.; Vaughan-Eden, V.; Vieth, V. I., red. *Springer International Publishing: Cham,* 2020; str. 1-14.
7. Goff, C. W.; Burke, K. R.; Rickenback, C.; Buebendorf, D. P., Pomiar otworu pochwy u dziewcząt przed okresem dojrzewania. *Am J Dis Child* 1989, 143, (11), 1366-8.
8. Elstein, M., Cytologia pochwy noworodka. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963, 70, 1050-5.
9. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., Mikrobiom pochwy u kobiet zdrowych i z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
10. Neyazi, S., Przedpokwitaniowe zapalenie sromu i pochwy. *Journal of Nature and Science of Medicine* 2019, 2, (1), 14–22.
11. Xiaoming, W.; Jing, L.; Yuchen, P.; Huili, L.; Miao, Z.; Jing, S., Charakterystyka mikrobiomu pochwy u dziewcząt przed okresem dojrzewania z zapaleniem sromu i pochwy oraz bez niego. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021, 40, (6), 1253-1261.
12. Sugar, N. F.; Graham, E. A., Typowe problemy ginekologiczne u dziewcząt przed okresem dojrzewania. *Pediatr Rev* 2006, 27, (6), 213-23.
13. Hayes, L.; Creighton, S. M., Wydzielina z pochwy u dziewcząt przed okresem dojrzewania. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2007, 9, (3), 159-163.
14. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Mikrobiota pochwy nastoletnich dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki przypomina mikrobiotę kobiet w wieku rozrodczym. *mBio* 2015, 6, (2).
15. Matytsina, L. A.; Greydanus, D. E.; Gurkin, Y. A., Mikrobiocenoza pochwy i cytologia dziewcząt przed okresem dojrzewania i nastolatek: ich rola w zdrowiu i chorobie. *World J Pediatr* 2010, 6, (1), 32-7.
16. Jacobs, A. M.; Alderman, E. M., Badanie ginekologiczne dziewcząt przed okresem dojrzewania. *Pediatr Rev* 2014, 35, (3), 97-104.
17. Physicians, T. R. A. C. o. Badania narządów płciowych u dziewcząt i młodych kobiet: wytyczne dotyczące praktyki klinicznej. https://ranzcog.edu. au/wp-content/uploads/2022/05/Genital-Examinations-in-Girls-and-Young-Women-A-Clinical-Practice-Guideline.pdf
18. Kim, H. C.; Lee, M. H.; Hong, S. G., Pediatryczne zapalenie sromu i pochwy: badanie cech klinicznych i mikrobiologicznych oraz skuteczności higieny krocza. *Korean J Obstet Gynecol* 1999, 42, (12), 2821-2828.
19. Loveless, M.; Myint, O., Zapalenie sromu i pochwy – prezentacja najczęstszych problemów w ginekologii dziecięcej i młodzieżowej. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018, 48, 14-27.
20. Gorbachinsky, I.; Sherertz, R.; Russell, G.; Krane, L. S.; Hodges, S. J., Zmieniony mikrobiom krocza jest związany z zapaleniem sromu i pochwy oraz infekcjami dróg moczowych u dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym. *Ther Adv Urol* 2014, 6, (6), 224-9.

21. Jarienė, K.; Drejerienė, E.; Jaras, A.; Kabašinskienė, A.; Čelkienė, I.; Urbonavičienė, N., Kliniczne i mikrobiologiczne wyniki zapalenia sromu i pochwy u dziewcząt przed okresem dojrzewania. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019, 32, (6), 574-578.
22. Baka, S.; Demeridou, S.; Kaparos, G.; Tsoutsouras, K.; Touloumakos, S.; Dagre, M.; Meretaki, S.; Chasiakou, A.; Koumaki, V.; Tsakris, A., Wyniki badań mikrobiologicznych u dziewcząt przed okresem dojrzewania i w okresie dojrzewania z zapaleniem sromu i pochwy. *Eur J Pediatr* 2022, 181, (12), 4149-4155.
23. Serban, E. D., Zakaźne zapalenie skóry w okolicy odbytu: niedodiagnozowana, uporczywa i trudna do wyleczenia choroba. *World J Clin Pediatr* 2018, 7, (4), 89-104.
24. Rivero, M. R.; De Angelo, C.; Feliziani, C.; Liang, S.; Tiranti, K.; Salas, M. M.; Salomon, O. D., Enterobioza i jej czynniki ryzyka u dzieci z obszarów miejskich, wiejskich i rdzennej ludności w subtropikalnej Argentynie. *Parasitology* 2022, 149, (3), 396-406.
25. Bharti, B.; Bharti, S.; Khurana, S., Zarażenie robakami: diagnostyka, leczenie i profilaktyka. *Indian J Pediatr* 2018, 85, (11), 1017-1024.
26. Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom, Pasożyty – enterobioza, https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/treat-ment.html
27. Weatherhead, J. E.; Hotez, P. J., Zakażenia robakami u dzieci. *Pediatr Rev* 2015, 36, (8), 341-52; quiz 353-4.
28. Fischer, G. O., Choroby sromu u dziewcząt przed okresem dojrzewania. *Australas J Dermatol* 2001, 42, (4), 225–34; quiz, 235–6.
29. Hasin, O.; Hazan, G.; Rokney, A.; Dayan, R.; Sagi, O.; Ben-Shimol, S.; Greenberg, D.; Danino, D., Inwazyjne zakażenie paciorkowcami grupy A u dzieci w południowym Izraelu przed i po wprowadzeniu szczepionki przeciwko ospie wietrznej. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020, 9, (2), 236-239.
30. Dwiggins, M.; Gomez-Lobo, V., Aktualny przegląd krwawień z pochwy przed okresem dojrzewania. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017, 29, (5), 322-327.
31. Nakib, G.; Calcaterra, V.; Pelizzo, G., Długotrwała obecność ciała obcego w pochwie (bateria): ciężkie zwężenie u 13-letniej dziewczynki. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (1), e15-e18.
32. Yanoh, K.; Yonemura, Y., Ciężkie owrzodzenia pochwy spowodowane wprowadzeniem baterii alkalicznej. *J Trauma* 2005, 58, (2), 410-2.
33. Zhang, J.; Zhang, B.; Su, Y.; Guo, S.; Liu, C.; Bai, J.; Xie, X., Krwawienie z pochwy przed okresem dojrzewania: seria przypadków pacjentek hospitalizowanych w jednym ośrodku w Fujian w Chinach. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020, 33, (2), 120-124.
34. Shiryazdi, S. M.; Heiranizadeh, N.; Soltani, H. R., Krwawienie z odbytu i upławy spowodowane ciałem obcym w pochwie – opis przypadku i przegląd literatury. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013, 26, (3), e73-5.
35. Gross, I. T.; Riera, A., Ciała obce w pochwie: potencjalna rola ultrasonografii przyłóżkowej na pediatrycznym oddziale ratunkowym. *Pediatr Emerg Care* 2017, 33, (11), 756-759.
36. Yang, X.; Sun, L.; Ye, J.; Li, X.; Tao, R., Ultrasonografia w wykrywaniu ciał obcych w pochwie u dziewcząt: badanie retrospektywne. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (6), 620-625.
37. Ekinci, S.; Karnak, İ.; Tanyel, F. C.; Çiftçi, A., Wydzielina z pochwy u dziewcząt przed okresem dojrzewania: kolposkopia w celu wykluczenia obecności ciała obcego. *Turk J Pediatr* 2016, 58, (2), 168-171.
38. Ma, W.; Sun, Y. F.; Liu, J. H.; He, D. W.; Lin, T.; Wei, G. H., Ciała obce w pochwie u dzieci: retrospektywna analiza 10-letnia z jednego ośrodka. *Pediatr Surg Int* 2022, 38, (4), 637-641.
39. Berenson, A. B.; Heger, A. H.; Hayes, J. M.; Bailey, R. K.; Emans, S. J., Wygląd błony dziewiczej u dziewcząt przed okresem dojrzewania. *Pediatrics* 1992, 89, (3), 387–94.

10 PROBIOTYKI, PREBIOTYKI I SYNBIOTYKI W LECZENIU ZAPALENIA POCHWY

(kolejność alfabetyczna)

Colin MacNeill
Caroline Mitchell
Francesco de Seta

10.1 Wprowadzenie

Zgodnie z wytycznymi konsensusowymi Międzynarodowego Stowarzyszenia Naukowego ds. Probiotyków i Prebiotyków (ISAPP) probiotyk to „żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne organizmowi gospodarza".[1] Definicja ta nie obejmuje przeszczepów mikrobiologicznych ani żywych kultur w żywności. Ta sama organizacja podała definicję prebiotyku, która brzmi: „substrat, który jest selektywnie wykorzystywany przez mikroorganizmy gospodarza, przynosząc korzyści zdrowotne".[2] Wreszcie synbiotyk definiuje się jako „mieszankę zawierającą żywe mikroorganizmy i substrat(y) selektywnie wykorzystywane przez mikroorganizmy gospodarza, która przynosi korzyści zdrowotne gospodarzowi". ISAPP dzieli ponadto synbiotyki na synergiczne i komplementarne. Zgodnie z publikacją: „Synbiotyk synergiczny" to synbiotyk, w którym substrat jest zaprojektowany tak, aby był selektywnie wykorzystywany przez współpodawane mikroorganizmy. „Synbiotyk komplementarny" to synbiotyk złożony z probiotyku połączonego z prebiotykiem, który jest przeznaczony do działania na mikroorganizmy autochtoniczne".[3]

Zanim omówimy dane dotyczące stosowania produktów w konkretnych schorzeniach, musimy najpierw zająć się dostępnymi danymi (lub ich brakiem) na temat tego, czy istnieje różnica między podawaniem doustnym *a* dopochwowym. Zakładamy, że aby produkt był skuteczny dla zdrowia pochwy, musi faktycznie dotrzeć do pochwy. Podanie dopochwowe pozwala na bezpośrednie zastosowanie produktu w miejscu docelowym. W nielicznych badaniach, w których poszukiwano szczepów probiotycznych w pochwie i jelitach po podaniu doustnym, szczepy probiotyczne udało się wyhodować z pochwy u 8–75% kobiet w trakcie stosowania, ale kolonizacja zmniejszyła się po zaprzestaniu stosowania.[4–8] Jednak tylko w jednym z dwóch badań, które obejmowały grupę placebo, probiotyk wykryto u 45% uczestniczek.[8] W jedynym badaniu, w którym zastosowano zaawansowane molekularne metody wykrywania, szczepy probiotyczne rzadko wykrywano zarówno w próbkach z pochwy, jak i kału.[9]

Należy również zauważyć, że probiotyki, prebiotyki i synbiotyki to szerokie pojęcia, obejmujące szeroką gamę produktów, a w literaturze występuje znaczna niejednorodność w odniesieniu do dawki, częstotliwości dawkowania, czasu trwania oraz konkretnych szczepów mikroorganizmów, co utrudnia sporządzenie kompleksowego i spójnego podsumowania danych.

10.2
Bakteryjne zapalenie pochwy

Probiotyki

Chęć stosowania probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) wynika z wysokiego odsetka nawrotów tej choroby. Zarówno lekarze, jak i pacjentki desperacko poszukują lepszego rozwiązania. Niektóre badania traktują probiotyki jako alternatywę dla antybiotykoterapii, podczas gdy większość z nich ocenia wpływ stosowania probiotyków po zakończeniu kuracji antybiotykowej w celu zapobiegania nawrotom BV. Jak wspomniano powyżej, metodyka poszczególnych badań jest bardzo zróżnicowana.

Oceniając dostępne dane, należy wziąć pod uwagę parametry, jakie musiałoby spełniać badanie, aby z całą pewnością wykazać, że dana terapia jest nieskuteczna lub nie ustępuje standardowemu schematowi leczenia. Biorąc pod uwagę nawrót bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) po jednym lub sześciu miesiącach oraz dwa różne poziomy zmniejszenia tego wskaźnika, najmniejsze badanie z randomizacją, które obejmowałoby wystarczającą liczbę uczestniczek, aby wykryć 50-procentowe zmniejszenie częstości nawrotów BV po sześciu miesiącach, musiałoby liczyć co najmniej 84 kobiety. (Tabela 10.1) Badanie może nadal wykazać istotną różnicę między grupami, nawet jeśli ma zbyt małą moc statystyczną, ale jeśli w mniejszym badaniu nie zaobserwuje się istotnych różnic między grupami, wniosek nie powinien brzmieć, że grupy są statystycznie równoważne – ale że badanie ma zbyt małą moc statystyczną i odpowiedź pozostaje nieznana. Ponadto czas trwania obserwacji follow-up różni się w poszczególnych badaniach. Dla lekarzy i pacjentów długotrwały brak nawrotów jest głównym celem klinicznym, dlatego skupimy się na badaniach, w których okres obserwacji wynosił co najmniej jeden miesiąc.

TABELA 10.1 Szacunki dotyczące wielkości próby niezbędnej do wykrycia różnicy między odsetkiem zachorowań na bakteryjne zapalenie pochwy w grupie odniesienia a odsetkiem pożądanym.

Warunek	Wartość odniesienia	Pożądana	Wielkość próby
Nawracające BV	30% po 1 miesiącu	20% po 1 miesiącu	293 na grupę
		15% po 1 miesiącu	120 na grupę
Nawracające BV	60% po 6 miesiącach	40% po 6 miesiącach	97 na grupę
		30% po 6 miesiącach	42 na grupę

Biorąc pod uwagę wyłącznie badania randomizowane obejmujące co najmniej 85 uczestniczek i trwające ponad miesiąc, otrzymujemy 10 badań: cztery oceniające probiotyk doustny [10–13]oraz sześć, w których zastosowano preparat dopochwowy [14–19].W trzech z czterech badań dotyczących probiotyków doustnych uczestniczki były najpierw leczone metronidazolem, a we wszystkich przypadkach kobiety otrzymywały probiotyk przez 30–120 dni. Spośród tych czterech badań jedno nie zawierało jasnych specyfikacji dotyczących analizy pierwotnej, co sugeruje znaczny potencjał błędu systematycznego [12].Spośród pozostałych trzech badań dwa wykazały statystycznie istotne zmniejszenie nawrotów BV w grupie otrzymującej probiotyki: jedno z wykorzystaniem *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14[10] , a w drugim zastosowano kombinację *L. crispatus* LMG S-29995, *L. brevis* i *L. acidophilus* w proporcjach odpowiednio 60%, 20% i 20%.[11] W badaniu, które nie wykazało korzyści, również zastosowano *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14, ale w postaci płynnego napoju.[13]

Spośród sześciu badań spełniających nasze kryteria wyboru, oceniających probiotyki dopochwowe, wszystkie z wyjątkiem jednego najpierw

uczestniczkom podawano antybiotyki, a następnie podawano probiotyk w okresie od siedmiu dni do 11 tygodni, choć w niektórych przypadkach stosowano przerywane, powtarzane dawkowanie. W trzech badaniach wykazano znaczące zmniejszenie nawrotów BV (w jednym z nich zastosowano *L. rhamnosus, L. acidophilus, S. thermophilus*[19] ; w jednym *L. gasseri* i *L. rhamnosus*[17] ; a w jednym *L. crispatus*[15]), a w trzech nie (produkty obejmowały tampon nasączony *L. casei* i *L. fermentum*[16] ; sam *L. acidophilus* [14] ; lub sam *L. casei* [18]).

W 2022 roku Liu *i in*. uwzględnili w swoim przeglądzie osiemnaście badań – jednak w dwóch z nich odnotowano stosowanie flukonazolu, co sugeruje, że nie wszystkie badania dotyczyły leczenia BV.[20] W porównaniu z samymi antybiotykami, połączenie antybiotyków z probiotykami znacząco zmniejszyło odsetek nawrotów BV oraz zwiększyło odsetek wyleczeń/remisji BV w okresie 1–3 miesięcy oraz w analizie ogólnej. W porównaniu z placebo probiotyki zmniejszyły wskaźnik nawrotów BV (w okresie 1–3 miesięcy oraz w analizie ogólnej) i zwiększyły wskaźnik wyleczenia/remisji BV (w okresie 1–3 miesięcy). W porównaniu z krótkotrwałym leczeniem probiotykami (<1 miesiąc) długotrwałe leczenie probiotykami (1–3 miesiące) przyniosło lepsze wyniki i większą skuteczność w leczeniu BV. Ponadto probiotyki były rzeczywiście wyraźnie skuteczniejsze niż placebo, a antybiotyki w połączeniu z probiotykami dały lepsze wyniki niż same antybiotyki.

W 2021 roku Tidbury *i in*., uwzględniając 33 badania w przeglądzie systematycznym, skoncentrowali się w metaanalizie na dwóch głównych kategoriach: leczeniu i profilaktyce bakteryjnego zapalenia pochwy (BV).[21] Autorzy uznali za główne wyniki skuteczność leczenia, wyleczenie BV, wskaźnik nawrotów BV, poprawę mikroflory pochwy i/lub objawów klinicznych. Grupę terapeutyczną podzielono na podstawie rodzaju interwencji (bakterie z rodzaju Lactobacillus podawane doustnie, bakterie z rodzaju Lactobacillus podawane dopochwowo, bakterie z rodzaju Lactobacillus i estriol, bakterie z rodzaju Lactobacillus jako uzupełnienie antybiotyków, bakterie z rodzaju Lactobacillus i estriol jako uzupełnienie antybiotyków, kwas mlekowy oraz sacharoza). Grupę profilaktyczną podzielono w zależności od tego, czy interwencja była stosowana bezpośrednio po standardowym leczeniu antybiotykami (zapobieganie utrzymywaniu się infekcji), czy u obecnie zdrowych kobiet z historią nawracającego BV (zapobieganie nawrotom).

W tym samym roku Munoz-Barreno *i in.* podali dane dotyczące łącznie 57 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), w których porównano skuteczność terapii BV przy użyciu różnych dawek antybiotyków i/lub probiotyków podawanych doustnie i miejscowo.[22] Najwyższe wyniki P-score (wyniki szacujące wielkość efektu w parach porównań terapii) w zakresie wskaźnika wyleczenia klinicznego uzyskano w przypadku: (1) terapii skojarzonej obejmującej miejscowe stosowanie probiotyków oraz antybiotyków dopochwowych i doustnych (odpowiednio 5-nitroimidazol i klindamycyna) (P-score = 0,92); (2) terapii skojarzonej polegającej na doustnym podawaniu 5-nitroimidazolu i leczeniu probiotykami (wynik P = 0,82); oraz (3) terapii skojarzonej polegającej na miejscowym podawaniu 5-nitroimidazolu i doustnym leczeniu probiotykami (wynik P = 0,68). Wreszcie, terapie skojarzone sugerowały zmniejszenie optymalnego stężenia antybiotyków, a dwufazowe leczenie antybiotykami wskazywało na wzrost wskaźników wyleczenia klinicznego w BV.[22]

W 2020 roku Jeng *i wsp*. podjęli próbę wyjaśnienia skuteczności probiotyków w leczeniu powszechnych infekcji pochwy u kobiet niebędących w ciąży, w tym kandydozy sromowo-pochwowej (VVC), bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) oraz infekcji mieszanej (BV i VVC). Podsumowując, autorzy podkreślili koncepcję, że probiotyki jako uzupełnienie konwencjonalnych terapii farmakologicznych są skuteczne w krótkim okresie w leczeniu powszechnych infekcji pochwy u dorosłych kobiet niebędących w ciąży.[23] Jednak wysokiej jakości dowody na skuteczność samych probiotyków w nawracających lub leczniczych infekcjach pochwy są ograniczone.

W 2019 roku w dwóch badaniach stwierdzono, że kuracje probiotykami są bezpieczne i mogą wykazywać krótko- i długoterminowe korzystne działanie w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy, jednak obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na to, że monoterapia probiotykami jest skuteczniejsza niż tradycyjne antybiotyki.[24, 25]

Probiotyki w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy w ciąży

Niepowodzenie leczenia antybiotykami u kobiet w ciąży z BV w zmniejszeniu ryzyka przedwczesnego porodu skłoniło badaczy do postawienia hipotezy, że podstawową przyczyną zaburzeń biologicznych może być brak *Lactobacillus* spp. Wczesne badania, w których pacjentki były losowo przydzielane do grupy otrzymującej doustne probiotyki lub placebo, krytykowano za stosowanie nieodpowiedniego szczepu lub liczby gatunków pałeczek kwasu mlekowego, nieodpowiednią dawkę probiotyków, czas trwania lub drogę podania, a także za to, czy podawany probiotyk został zidentyfikowany w mikroflorze pochwy.

Husain *i in*.[26] postanowili zbadać, czy codzienna doustna suplementacja probiotykiem zawierającym *L. rhamnosus* i *L. reuteri* (po 2,5 x10^9 jednostek tworzących kolonie [CFU] na dawkę) doprowadzi do zasiedlenia pochwy i zmniejszy częstość występowania bakteryjnego zapalenia pochwy (BV). W badaniu tym 304 kobiety ze wschodniego Londynu w 9–14 tygodniu ciąży przydzielono losowo do grupy otrzymującej probiotyk lub placebo od momentu włączenia do badania aż do porodu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek przypadków BV w 18–20 tygodniu ciąży według skali Nugenta. W 18–20 tygodniu BV występowało u 15% kobiet z grupy przyjmującej probiotyk i u 9% kobiet z grupy placebo, co nie było statystycznie istotne. Naukowcy doszli do wniosku, że probiotyk doustny stosowany w badaniu nie zmniejszył częstości występowania BV u kobiet w ciąży. Badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykryć zmianę w ryzyku porodu przedwczesnego.

Yang *i in*.[27] zbadali również, czy nieprawidłowe wyniki w skali Nugenta w ciąży można przywrócić do normy za pomocą terapii probiotycznej. W ramach badania przydzielono losowo 86 bezobjawowych kobiet w ciąży poniżej 17. tygodnia, którym podawano doustnie dwa razy dziennie *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14 (każdy w dawce 2,5 x 10^9 CFU na dawkę) lub placebo przez 12 tygodni, a następnie ocenili mikroflorę pochwy, cytokiny i chemokiny w 26. i 35. tygodniu. W żadnej z grup nie odnotowano znaczącego spadku wyniku w skali Nugenta, wskaźnika różnorodności Shannona ani poziomu cytokin w 28. lub 35. tygodniu.

Prebiotyki i synbiotyki

W jednym randomizowanym badaniu z udziałem 100 kobiet z BV Hakimi *i wsp.* stwierdzili, że jednoczesne stosowanie codziennego prebiotycznego żelu dopochwowego zawierającego 2% ekstraktu z koniczyny czerwonej, 10% inuliny i 10% fruktooligosacharydów poprawiło skuteczność doustnego metronidazolu w leczeniu BV w porównaniu z żelem placebo (76% *vs.* 30%, p=0,012 wyleczenie według kryteriów Amsela i skali Nugenta po 10 dniach).[28]

Przydzielenie losowe do grupy otrzymującej doustny preparat synbiotyczny zawierający *L. acidophilus, L. rhamnosus* i laktoferynę (glikoproteinę występującą w śluzie szyjki macicy) wiązało się z niższym odsetkiem nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy po sześciu miesiącach u osób z nawracającym bakteryjnym zapaleniem pochwy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (29% *vs.* 58%, $p < 0,05$).[29, 30] Przeprowadzono kilka badań dotyczących dopochwowego preparatu synbiotycznego zawierającego *L. rhamnosus* i laktozę, choć wiele z tych badań nie było ślepych.[31]

Nasioudis *i wsp*. zasugerowali, że przywrócenie dominacji *Lactobacillus* spp. wymaga przywrócenia czynników odporności wrodzonej, takich jak laktoferyna, które zwalczają bakterie beztlenowe, oraz dostępności składników odżywczych sprzyjających namnażaniu się pałeczek kwasu mlekowego.[32] Opierając się na zdolności laktoferryny do sekwestracji żelaza potrzebnego bakteriom beztlenowym, Miranda *i wsp*. dokonali przeglądu danych zebranych prospektywnie od wszystkich kolejnych pacjentek z historią porodu przedwczesnego, które przeszły badania przesiewowe

z wynikiem dodatnim w kierunku BV przed 13. tygodniem ciąży i którym podawano 300 mg laktoferryny dopochwowo dziennie przez 21 dni.[33] Głównym punktem końcowym było poród przedwczesny (<37 tygodni) u kobiet, którym podawano laktoferrynę, w porównaniu z podobnymi pacjentkami, które nie otrzymywały laktoferryny. Stwierdzono, że u kobiet, którym podawano laktoferynę, odsetek porodów przedwczesnych był znacznie niższy (25% *w porównaniu z* 44,6%, p = 0,02). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych. Ponieważ badanie nie miało charakteru randomizowanego i brakuje w nim wyników mikrobiologicznych, obecnie nie zalecamy leczenia laktoferyną dopochwową.[34]

Zalecenia kliniczne

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki poszczególnych badań często nie są porównywalne ze względu na różnice dotyczące gatunków, szczepów, dawki i drogi podania. Ponadto po krytycznej analizie w wielu publikacjach dostrzega się wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Chociaż nie ma jeszcze wystarczających dowodów, by te alternatywne metody mogły zostać uwzględnione w oficjalnych zaleceniach terapeutycznych, dla niektórych osób mogą one przynosić znaczące korzyści, przy czym nie odnotowano żadnych istotnych działań niepożądanych. To sprawia, że są one atrakcyjną, choć niesprawdzoną opcją dla pacjentek z oporną na leczenie, nawracającą bakteryjną waginizą i można je rozważyć w warunkach klinicznych. Należy wziąć pod uwagę kilka zmiennych (takich jak gatunek i stężenie *Lactobacillus*, postać preparatu, droga podania, czas i fazy leczenia).

Wśród nierozstrzygniętych kontrowersji pozostaje kwestia, czy probiotyki skuteczniej zmniejszają częstość nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy (BV) w krótkim (jednym miesiącu) czy długim okresie (trzech miesiącach), oraz czy należy je stosować po standardowej kuracji antybiotykowej (zapobieganie utrzymywaniu się infekcji), czy też mogą je przyjmować obecnie zdrowe kobiety z historią nawracającego BV (zapobieganie nawrotom), a także czy konieczne jest powtarzanie dawek podtrzymujących. Należy również wziąć pod uwagę, że preparaty probiotyczne są zazwyczaj drogie i, jeśli są skuteczne, prawdopodobnie będą musiały być stosowane przez długi czas.

W oparciu o badania Husaina[26] , Yanga[27] i Mirandy[33] odradzamy leczenie BV w ciąży za pomocą probiotyków i synbiotyków do czasu przeprowadzenia kolejnych badań o mocy statystycznej pozwalającej wykryć zmniejszenie częstości występowania przedwczesnego porodu i zapalenia błon płodowych.

10.3
Kandydoza sromu i pochwy

Probiotyki

Teza, że wspieranie kolonizacji pochwy przez pałeczki kwasu mlekowego w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń drożdżakowych, znajduje potwierdzenie w wynikach badań laboratoryjnych *in vitro,* które wykazują, że wiele gatunków *Lactobacillus* hamuje wzrost *Candida* spp., zmienia ekspresję czynników wirulencji *Candida* spp. lub hamuje transformację strzępkową, która, jak się uważa, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia objawów.[35, 36] W modelach mysich miejscowe stosowanie pałeczek kwasu mlekowego w pochwie zmniejsza obciążenie grzybicze.[37, 38] Jednak u ludzi kilka dużych badań epidemiologicznych nie wykazało związku między mikrobiotą zdominowaną przez Lactobacillus a mniejszym ryzykiem VVC. W rzeczywistości częściej występuje wyższa częstość występowania VVC u kobiet z wysokim udziałem pałeczek kwasu mlekowego w pochwie.[39-43]

Istnieje niewiele dobrze przeprowadzonych, randomizowanych badań klinicznych o wystarczającej liczebności próby, na podstawie których można by sformułować zalecenia dotyczące stosowania probiotyków w profilaktyce zakażeń drożdżakowych pochwy. Zaledwie dwa badania randomizowane obejmowały próbę liczącą ponad 100 osób. Jednym z nich jest randomizowane, otwarte badanie produktu do stosowania dopochwowego

w tym *L. acidophilus, L. rhamnosus, Streptococcus thermophilus* oraz *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, stosowane codziennie przez 10 dni po kuracji przeciwgrzybiczej. Spośród 416 kobiet w okresie przedmenopauzalnym 5% z grupy interwencyjnej (lek przeciwgrzybiczy, a następnie probiotyk) i 37% z grupy otrzymującej wyłącznie lek przeciwgrzybiczy miało dodatni wynik posiewu na *Candida* spp. 30–45 dni po leczeniu przeciwgrzybiczym.[44] W drugim badaniu 278 kobiet, które miały otrzymać antybiotyki z powodu infekcji niezwiązanej z ginekologią, przydzielono losowo do czterech grup w ramach projektu wieloczynnikowego, porównującego probiotyki doustne i dopochwowe (doustne: *L. rhamnosus, B. longum*; dopochwowe: *L. rhamnosus, L. delbrueckii, L. acidophilus, S. thermophilus*). Nie stwierdzono działania profilaktycznego żadnej z formuł w porównaniu z placebo (iloraz szans dla preparatu doustnego 1,06 [0,58–1,94] oraz dla preparatu dopochwowego 1,38 [0,75–2,54]).[45]

W jednym z mniejszych badań z randomizacją (N = 48) dotyczącym preparatu doustnego zawierającego *L. acidophilus* i *L. rhamnosus* wykazano istotnie niższy odsetek przypadków objawowej kandydozy po trzech miesiącach stosowania dawki podtrzymującej.[46] Nieco większe badanie (N = 95) dotyczące preparatu doprowadzanego do pochwy, zawierającego *L. gasseri, L. fermentum, L. rhamnosus* i *P. acidilacti*, stosowanego po wstępnym leczeniu przeciwgrzybiczym, nie wykazało żadnego zmniejszenia częstości nawrotów objawowego VVC miesiąc po leczeniu.[47] Bardziej wyczerpujący przegląd danych można znaleźć w wielu najnowszych przeglądach literatury na ten temat. [48-50]

Prebiotyki i synbiotyki

W niewielkim badaniu z udziałem 48 kobiet z ostrą, potwierdzoną w badaniu mikrobiologicznym kandydozą pochwy i nawracającymi epizodami tej choroby w wywiadzie uczestniczki zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej klotrimazol dopochwowy oraz jednocześnie synbiotyk doustny zawierający *L. acidophilus, L. rhamnosus* i laktoferynę lub placebo. Uczestniczki kontynuowały dawkowanie podtrzymujące badanym preparatem przez 10 dni w miesiącu przez sześć miesięcy. Trzy miesiące po leczeniu przeciwgrzybiczym w grupie przyjmującej synbiotyk odnotowano niższy odsetek nawrotów (8,3% w *porównaniu* z 66,7%, $p < 0,01$).[46]

Zalecenia kliniczne

Biorąc pod uwagę brak wysokiej jakości danych potwierdzających skuteczność probiotyków oraz dowody epidemiologiczne wskazujące *na* korelacje *in vivo* między pałeczkami kwasu mlekowego w pochwie a VVC, nie zalecamy stosowania probiotyków doustnych ani dopochwowych w leczeniu lub profilaktyce VVC.

10.4
Aerobowe zapalenie pochwy / złuszczające zapalenie pochwy

Probiotyki

W jednym z badań sprawdzono skuteczność włączenia preparatu probiotycznego do schematu leczenia tlenowego zapalenia pochwy (AV). Heczko *i in*. przebadali kobiety z nawracającym bakteryjnym zapaleniem pochwy w wywiadzie i poddali je leczeniu doustnym metronidazolem oraz 10-dniową kuracją doustnymi probiotykami zawierającymi *L. gasseri, L. plantarum i L. fermentum* (prOVag, IBSS, Polska).[51] Podczas obserwacji follow-up pacjentki, u których w badaniu hodowlanym wykryto bakterie tlenowe (AV) lub oporne *szczepy Gardnerella* spp., otrzymały ukierunkowane antybiotyki i zostały losowo przydzielone do grupy przyjmującej przez 10 dni mieszankę probiotyków doustnych lub placebo co miesiąc przez trzy miesiące, przy czym badania kliniczne i hodowlane przeprowadzano co miesiąc, tydzień po zakończeniu 10-dniowej kuracji probiotykami. Autorzy stwierdzają, że czas do nawrotu AV był o 76% ($p<0,05$) dłuższy w grupie przyjmującej probiotyki. Heczko's

Wyniki badania trudno zinterpretować: do rozpoznania przypadków AV ani określenia wyników leczenia nie wykorzystano markerów stanu zapalnego, a mierzone wyniki (nawrót objawów lub dodatni wynik posiewu podczas wizyt kontrolnych) nie pozwalają odróżnić BV od AV.

Prebiotyki i synbiotyki

Chociaż nie jest to ściśle AV, wgląd w podejście probiotyczne do korygowania dysbiozy, a tym samym zapobiegania AV, można uzyskać na podstawie badań nad mikroflorą pośrednią (IM). Kobiety z IM mają wyniki w skali Nugenta od 4 do 6, są w dużej mierze pozbawione pałeczek kwasu mlekowego, ale nie mają BV; często występuje u nich swędzenie, podrażnienie i upławy, a wiele z nich zapada później na AV. Pacjentki z IM są narażone na takie same powikłania jak pacjentki z AV. Russo *i wsp*. przydzielili losowo 40 pacjentek z swędzeniem, podrażnieniem, upławami i IM do grupy otrzymującej doustny produkt synbiotyczny zawierający *L. acidophilus,*
L. rhamnosus oraz 50 mg laktoferryny bydlęcej raz dziennie przez 15 dni. Ocena przeprowadzona pod koniec leczenia wykazała istotnie mniejsze swędzenie i wydzielinę ($p < 0,001$), normalizację wyniku w skali Nugenta w grupie przyjmującej synbiotyk ($p = 0,0004$) oraz zmniejszenie wyniku w skali Nugenta w grupie przyjmującej synbiotyk w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,0110$). Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym wykazała, że po 15 dniach stosowania synbiotyku nastąpił znaczny wzrost liczby pałeczek kwasu mlekowego, jednak dane dotyczące trwałości tego wyniku nie są dostępne.[29]

Zalecenia kliniczne

Istnieje niewiele danych, na których można oprzeć zalecenia kliniczne, dlatego podchodzilibyśmy do tego podobnie jak w przypadku BV. W przypadku pacjentów z opornymi objawami, u których standardowa terapia zawiodła, może istnieć biologiczna wiarygodność, że probiotyk lub synbiotyk zawierający laktoferynę może być pomocny.

10.5
Rzęsistkowica

Probiotyki

Trichomonas vaginalis jest najczęściej występującym patogennym pierwotniakiem u ludzi w krajach uprzemysłowionych. Leczenie 5-nitroimidazolem jest jedyną skuteczną metodą terapii, jednak często dochodzi do nawrotów infekcji – czasami z powodu ponownego zakażenia, a czasami z powodu oporności na antybiotyki. Oporność na metronidazol występuje nawet w 10% przypadków rzęsistkowicy pochwowej.

Współzakażenie T. *vaginalis* i bakteryjnym zapaleniem pochwy (BV) występuje często. W tej sytuacji skuteczność metronidazolu w leczeniu rzęsistkowicy może być zmniejszona, co można częściowo wyjaśnić obniżonym potencjałem redoks obserwowanym u pacjentek z BV.[52, 53] Dowody *in vitro* sugerują, że dodanie probiotyku do terapii metronidazolem zwiększa wskaźnik wyleczeń: Sgibnev *i wsp*. stwierdzili, że współhodowla bakterii oportunistycznych z pałeczkami kwasu mlekowego pochodzenia ludzkiego lub supernatantami *L. rhamnosus* LCR35 zawierającymi nadtlenek wodoru, kwas mlekowy i środki powierzchniowo czynne zwiększała wrażliwość bakterii oportunistycznych na antybiotyki.[54] Autorzy postulują, że podawanie pałeczek kwasu mlekowego do pochwy może poprawić wrażliwość *T. vaginalis in vivo* na metronidazol.

W ramach dobrze przeprowadzonego badania klinicznego Sgibnev *i in*. przydzielili losowo 90 pacjentek z zakażeniem *T. vaginalis* oraz

BV, u których wcześniejsza terapia zakończyła się niepowodzeniem, do grupy otrzymującej metronidazol w dawce 500 mg dwa razy dziennie oraz albo
L. rhamnosus CR35, albo dopochwowe placebo dwa razy dziennie przez siedem dni, a następnie kontynuować stosowanie dopochwowego probiotyku dwa razy dziennie przez kolejne siedem dni.[55] Objawy, pH, potencjał redoks, wynik w skali Nugenta oraz obecność *T. vaginalis* oceniano przed rozpoczęciem terapii oraz w[4,8] i[15] dniu terapii. Autorzy donoszą, że u kobiet w grupie leczonej odnotowano znaczną poprawę objawów, potwierdzoną badaniem pochwy, oraz znaczny spadek odsetka dodatnich wyników posiewów *na T. vaginalis* (6,8% *w porównaniu* z 47,6%) po zakończeniu kuracji metronidazolem. Ponieważ w grupie przyjmującej probiotyki pH obniżyło się, a potencjał redoks wzrósł bardziej intensywnie, autorzy przypisują poprawę wskaźnika wyleczeń wzrostowi skuteczności metronidazolu wynikającemu ze zmian fizykochemicznych wywołanych przez ten probiotyk w obecności BV.

Prebiotyki i synbiotyki

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych mających na celu sprawdzenie skuteczności licznych ekstraktów spożywczych, morskich i leczniczych, które wykazują silne działanie przeciwtrichomonowe *w warunkach in vitro*. Jeśli aktywność *in vitro* przełoży się na aktywność *in vivo* i kliniczną, ekstrakty te mogłyby stanowić nowe strategie zwalczania opornych trichomonad.[56]

Zalecenia kliniczne

W przypadku oporności *T. vaginalis* na leczenie oraz w przypadku występowania BV można rozważyć dodatkową terapię probiotyczną.

10.6 Wnioski

Z biologicznego punktu widzenia wydaje się prawdopodobne, że probiotyki, prebiotyki i synbiotyki mogą poprawić skuteczność leczenia i profilaktyki bakteryjnego zapalenia pochwy (BV), zwłaszcza w przypadkach opornych na standardową antybiotykoterapię. Nie ma jednak jednomyślności co do odpowiednich gatunków, dawki, postaci preparatu, drogi podania ani czasu trwania leczenia. Biorąc pod uwagę koszty własne związane z zakupem wielu z tych produktów, zalecamy ostrożność przy zalecaniu ich stosowania oraz prowadzenie obserwacji w celu oceny skuteczności.

Zalecenia

Zalecenie	Jakość	Siła dowodów zalecenia
Nie zaleca się stosowania monoterapii probiotykami w przypadku bakteryjnego zapalenia pochwy.	2a	B
Nie ma zaleceń dotyczących profilaktycznego stosowania probiotyków lub prebiotyków w ciąży.	3b	B
Nie ma korzyści ze stosowania probiotyków u kobiet z kandydozą sromu i pochwy.	2a	B
W trudnych do wyleczenia przypadkach tlenowego zapalenia pochwy lub złuszczającego zapalenia pochwy można spróbować zastosować preparat probiotyczny lub synbiotyczny zawierający laktoferynę.	4	C
W przypadku opornej na leczenie rzęsistkowicy, współistniejącej z bakteryjnym zapaleniem pochwy, do schematów leczenia można dodać probiotyki.	4	C

Bibliografia

1. Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G. R.; Merenstein, D. J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R. B.; Flint, H. J.; Salminen, S.; Calder, P. C.; Sanders, M. E., Dokument konsensusu ekspertów. Oświadczenie konsensusu Międzynarodowego Stowarzyszenia Naukowego ds. Probiotyków i Prebiotyków w sprawie zakresu i właściwego stosowania terminu „probiotyk". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, 11, (8), 506-14.
2. Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Sanders, M. E.; Prescott, S. L.; Reimer, R. A.; Salminen, S. J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K. S.; Cani, P. D.; Verbeke, K.; Reid, G., Dokument konsensusu ekspertów: Oświadczenie konsensusu Międzynarodowego Stowarzyszenia Naukowego ds. Probiotyków i Prebiotyków (ISAPP) w sprawie definicji i zakresu prebiotyków. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017, 14, (8), 491-502.
3. Swanson, K. S.; Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Reimer, R. A.; Reid, G.; Verbeke, K.; Scott, K. P.; Holscher, H. D.; Azad, M. B.; Delzenne, N. M.; Sanders, M. E., Oświadczenie konsensusowe Międzynarodowego Stowarzyszenia Naukowego ds. Probiotyków i Prebiotyków (ISAPP) w sprawie definicji i zakresu synbiotyków. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020, 17, (11), 687-701.
4. Koirala, R.; Gargari, G.; Arioli, S.; Taverniti, V.; Fiore, W.; Grossi, E.; Anelli, G. M.; Cetin, I.; Guglielmetti, S., Wpływ doustnego spożycia kapsułek zawierających Lactobacillus paracasei LPC-S01 na mikroflorę pochwy zdrowych dorosłych kobiet: randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe badanie krzyżowe. *FEMS Microbiol Ecol* 2020, 96, (6).
5. Strus, M.; Chmielarczyk, A.; Kochan, P.; Adamski, P.; Chelmicki, Z.; Chelmicki, A.; Palucha, A.; Heczko, P. B., Badania nad wpływem doustnej mieszanki probiotycznej Lactobacillus na kolonizację pochwy i odbytnicy oraz na parametry zdrowia pochwy u kobiet z pośrednią florą pochwy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012, 163, (2), 210-5.
6. Bohbot, J. M.; Cardot, J. M., Wpływ doustnego podania całkowitej liofilizowanej kultury LCR 35 na pochwę u zdrowych kobiet. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 503648.
7. Houng, H. S.; Noon, K. F.; Ou, J. T.; Baron, L. S., Ekspresja antygenu Vi w Escherichia coli K-12: charakterystyka białka ViaB z Citrobacter freundii oraz identyfikacja białka ViaA jako RcsB. *J Bacteriol* 1992, 174, (18), 5910-5.
8. De Alberti, D.; Russo, R.; Terruzzi, F.; Nobile, V.; Ouwehand, A. C., Kolonizacja pochwy przez bakterie z rodzaju Lactobacillus po doustnym spożyciu kompleksu Respecta((R)): randomizowane, kontrolowane badanie pilotażowe. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015, 292, (4), 861-7.
9. Chen, C.; Hao, L.; Zhang, Z.; Tian, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Jie, Z.; Tong, X.; Xiao, L.; Zhang, T.; Jin, X.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Dynamika mikrobiomu szyjki macicy i pochwy po przyjmowaniu probiotyków doustnych. *J Genet Genomics* 2021, 48, (8), 716-726.
10. Anukam, K. C.; Osazuwa, E.; Osemene, G. I.; Ehigiagbe, F.; Bruce, A. W.; Reid, G., Badanie kliniczne porównujące probiotyki Lactobacillus GR-1 i RC-14 z żelem dopochwowym z metronidazolem w leczeniu objawowego bakteryjnego zapalenia pochwy. *Microbes Infect* 2006, 8, (12-13), 2772-6.
11. Reznichenko, H.; Henyk, N.; Maliuk, V.; Khyzhnyak, T.; Tynna, Y.; Filipiuk, I.; Veresniuk, N.; Zubrytska, L.; Quintens, J.; Richir, K.; Gerasymov, S., Doustne przyjmowanie bakterii Lactobacillus może być pomocne w objawowym bakteryjnym zapaleniu pochwy: randomizowane badanie kliniczne. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 284-289.
12. Vujic, G.; Jajac Knez, A.; Despot Stefanovic, V.; Kuzmic Vrbanovic, V., Skuteczność kapsułek probiotycznych stosowanych doustnie w bakteryjnym zapaleniu pochwy i innych infekcjach pochwy: badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013, 168, (1), 75-9.
13. Zhang, Y.; Lyu, J.; Ge, L.; Huang, L.; Peng, Z.; Liang, Y.; Zhang, X.; Fan, S., Probiotyki Lacticaseibacillus rhamnosus GR-1 i Limosilactobacillus reuteri RC-14 jako leczenie wspomagające w bakteryjnym zapaleniu pochwy nie zwiększają wskaźnika wyleczeń w chińskiej kohorcie: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie z grupami równoległymi. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 669901.
14. Bradshaw, C. S.; Pirotta, M.; De Guingand, D.; Hocking, J. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Fehler, G.; Morrow, A.; Walker, S.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K., Skuteczność doustnego metronidazolu w połączeniu z klindamycyną dopochwową lub probiotykiem dopochwowym w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą. *PLoS One* 2012, 7, (4), e34540.
15. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomizowane badanie kliniczne preparatu Lactin-V w profilaktyce nawrotów bakteryjnego zapalenia pochwy. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
16. Eriksson, K.; Carlsson, B.; Forsum, U.; Larsson, P. G., Podwójnie ślepe badanie leczenia bakteryjnego zapalenia pochwy za pomocą normalnych pałeczek kwasu mlekowego po otwartej terapii dopochwowymi czopkami z klindamycyną. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, (1), 42-6.
17. Larsson, P. G.; Stray-Pedersen, B.; Ryttig, K. R.; Larsen, S., Ludzkie bakterie z rodzaju Lactobacillus jako uzupełnienie klindamycyny u pacjentek z bakteryjnym zapaleniem pochwy zmniejszają częstość nawrotów; 6-miesięczne, podwójnie ślepe, randomizowane badanie kontrolowane placebo. *BMC Womens Health* 2008, 8, 3.
18. Petricevic, L.; Witt, A., Rola Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 w przywracaniu prawidłowej flory pochwy po antybiotykoterapii bakteryjnego zapalenia pochwy. *BJOG* 2008, 115, (11), 1369-74.
19. Ya, W.; Reifer, C.; Miller, L. E., Skuteczność dopochwowych kapsułek probiotycznych w leczeniu nawracającego bakteryjnego zapalenia pochwy: badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203, (2), 120 e1-6.
20. Liu, H. F.; Yi, N., Przegląd systematyczny i metaanaliza skuteczności probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.

21. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Leczenie bakteryjnego zapalenia pochwy bez antybiotyków – przegląd systematyczny. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
22. Munoz-Barreno, A.; Cabezas-Mera, F.; Tejera, E.; Machado, A., Porównawcza skuteczność metod leczenia bakteryjnego zapalenia pochwy: metaanaliza sieciowa. *Antibiotics (Basel)* 2021, 10, (8).
23. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Leczenie zapalenia pochwy probiotykami u kobiet niebędących w ciąży: przegląd systematyczny i metaanaliza. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
24. Wang, Z.; He, Y.; Zheng, Y., Probiotyki w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy: metaanaliza. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16, (20).
25. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., Mikrobiom pochwy u kobiet w stanie zdrowia i przy bakteryjnym zapaleniu pochwy. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
26. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratinam, S.; Mc-Court, C.; Prosdocimi, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Wpływ doustnych suplementów probiotycznych na mikrobiotę pochwy w czasie ciąży: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z analizą mikrobiomu. *Bjog* 2020, 127, (2), 275-284.
27. Yang, S.; Reid, G.; Challis, J. R. G.; Gloor, G. B.; Asztalos, E.; Money, D.; Seney, S.; Bocking, A. D., Wpływ doustnych probiotyków Lactobacillus rhamnosus GR-1 i Lactobacillus reuteri RC-14 na mikroflorę pochwy, cytokiny i chemokiny u kobiet w ciąży. *Nutrients* 2020, 12, (2).
28. Hakimi, S.; Farhan, F.; Farshbaf-Khalili, A.; Dehghan, P.; Javadzadeh, Y.; Abbasalizadeh, S.; Khalvati, B., Wpływ prebiotycznego żelu dopochwowego w połączeniu z doustnymi tabletkami metronidazolu na leczenie i nawrót bakteryjnego zapalenia pochwy: potrójnie ślepa, randomizowana, kontrolowana próba kliniczna. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 297, (1), 109-116.
29. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Badanie wpływu doustnego kompleksu bakterii Lactobacillus i laktoferryny u kobiet z pośrednią mikroflorą pochwy. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
30. Russo, R.; Karadja, E.; De Seta, F., Oparta na dowodach naukowych mieszanka zawierająca szczepy Lactobacillus i laktoferynę w profilaktyce nawracającego bakteryjnego zapalenia pochwy: randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo. *Benef Microbes* 2019, 10, (1), 19-26.
31. Baldacci, F.; Baldacci, M.; Bertini, M., Lactobacillus rhamnosus BMX 54 + laktoza, symbiotyczne, długotrwałe podejście do poprawy zdrowia kobiet poprzez stosowanie preparatów dopochwowych. *Int J Womens Health* 2020, 12, 1099-1104.
32. Nasioudis, D.; Linhares, I. M.; Ledger, W. J.; Witkin, S. S., Bakteryjne zapalenie pochwy: krytyczna analiza aktualnego stanu wiedzy. *Bjog* 2017, 124, (1), 61-69.
33. Miranda, M.; Saccone, G.; Ammendola, A.; Salzano, E.; Iannicelli, M.; De Rosa, R.; Nazzaro, G.; Locci, M., Laktoferyna dopochwowa w profilaktyce porodu przedwczesnego u kobiet z bakteryjnym zapaleniem pochwy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021, 34, (22), 3704-3708.
34. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., Mikrobiom pochwy: V. Metody terapeutyczne inżynierii mikrobiomu pochwy i wyzwania badawcze. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
35. MacAlpine, J.; Daniel-Ivad, M.; Liu, Z.; Yano, J.; Revie, N. M.; Todd, R. T.; Stogios, P. J.; Sanchez, H.; O'Meara, T. R.; Tompkins, T. A.; Savchenko, A.; Selmecki, A.; Veri, A. O.; Andes, D. R.; Fidel, P. L., Jr.; Robbins, N.; Nodwell, J.; Whitesell, L.; Cowen, L. E., Mała cząsteczka wytwarzana przez gatunki Lactobacillus blokuje tworzenie strzępek przez Candida albicans poprzez hamowanie kinazy z rodziny DYRK1. *Nat Commun* 2021, 12, (1), 6151.
36. Rose Jorgensen, M.; Thestrup Rikvold, P.; Lichtenberg, M.; Ostrup Jensen, P.; Kragelund, C.; Twetman, S., Szczepy Lactobacillus rhamnosus pochodzenia jamy ustnej i pochwy wykazują silne działanie przeciwgrzybicze in vitro. *JOral Microbiol* 2020, 12, (1), 1832832.
37. Jang, S. J.; Lee, K.; Kwon, B.; You, H. J.; Ko, G., Lactobacilli pochwowe hamują wzrost i tworzenie strzępek przez Candida albicans. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 8121.
38. De Gregorio, P. R.; Silva, J. A.; Marchesi, A.; Nader-Macias, M. E. F., Działanie przeciw Candida pożytecznych pałeczek kwasu mlekowego z pochwy w testach in vitro oraz w mysim modelu eksperymentalnym. *FEMS Yeast Res* 2019, 19, (2).
39. Baeten, J. M.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Richardson, B. A.; Mandaliya, K.; Ndinya-Achola, J. O.; Jaoko, W.; McClelland, R. S., Prospektywne badanie korelatów kolonizacji pochwy przez Lactobacillus wśród kobiet z grupy wysokiego ryzyka, seronegatywnych w kierunku HIV-1. *Sex Transm Infect* 2009, 85, (5), 348-53.
40. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Graham, S. M.; Kiarie, J.; Baeten, J. M.; Mandaliya, K.; Jaoko, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Holmes, K. K., Prospektywne badanie flory bakteryjnej pochwy i innych czynników ryzyka kandydozy sromowo-pochwowej. *J Infect Dis* 2009, 199, (12), 1883-90.
41. Cotch, M. F.; Hillier, S. L.; Gibbs, R. S.; Eschenbach, D. A., Epidemiologia i wyniki związane z umiarkowaną do ciężkiej kolonizacją drożdżakami z rodzaju Candida w czasie ciąży. Grupa Badawcza ds. Infekcji Pochwy i Wcześniactwa. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 374-80.
42. Tortelli, B. A.; Lewis, W. G.; Allsworth, J. E.; Member-Meneh, N.; Foster, L. R.; Reno, H. E.; Peipert, J. F.; Fay, J. C.; Lewis, A. L., Związki między mikrobiomem pochwy a kolonizacją Candida u kobiet w wieku rozrodczym. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (5), 471 e1-471 e9.

43. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O'Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Mikrobiota pochwy i czynniki behawioralne związane z wykrywaniem Candida albicans w narządach płciowych u kobiet w wieku rozrodczym. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
44. Kovachev, S. M.; Vatcheva-Dobrevska, R. S., Miejscowa terapia probiotyczna w przypadku zakażeń pochwy wywołanych przez Candida albicans. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2015, 7, (1), 38-44.
45. Pirotta, M.; Gunn, J.; Chondros, P.; Grover, S.; O'Malley, P.; Hurley, S.; Garland, S., Wpływ bakterii z rodzaju Lactobacillus na zapobieganie poantybiotykowej kandydozie sromowo-pochwowej: randomizowane badanie kontrolowane. *BMJ* 2004, 329, (7465), 548.
46. Russo, R.; Superti, F.; Karadja, E.; De Seta, F., Randomizowane badanie kliniczne u kobiet z nawracającą kandydozą sromu i pochwy: Skuteczność probiotyków i laktoferryny w leczeniu podtrzymującym. *Mycoses* 2019, 62, (4), 328-335.
47. Ehrstrom, S.; Daroczy, K.; Rylander, E.; Samuelsson, C.; Johannesson, U.; Anzen, B.; Pahlson, C., Kolonizacja bakterii kwasu mlekowego i wyniki kliniczne po suplementacji probiotykami w konwencjonalnie leczonym bakteryjnym zapaleniu pochwy i kandydozie sromowo-pochwowej. *Microbes Infect* 2010, 12, (10), 691-9.
48. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Probiotyki dopochwowe zawierające pałeczki kwasu mlekowego w leczeniu lub zapobieganiu bakteryjnej lub grzybiczej dysbiozie pochwy: przegląd systematyczny i zalecenia dotyczące przyszłych projektów badań. *Bjog* 2020, 127, (2), 287-299.
49. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotyki w leczeniu kandydozy sromowo-pochwowej u kobiet niebędących w ciąży. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, CD010496.
50. Shenoy, A.; Gottlieb, A., Probiotyki w leczeniu kandydozy jamy ustnej i sromowo-pochwowej: przegląd literatury. *Dermatol Ther* 2019, 32, (4), e12970.
51. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Suplementacja standardowej antybiotykoterapii doustnymi probiotykami w bakteryjnym zapaleniu pochwy i tlenowym zapaleniu pochwy: randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
52. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., Wpływ bakteryjnego zapalenia pochwy na odpowiedź na leczenie Trichomonas vaginalis u kobiet zakażonych wirusem HIV. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
53. Holmes, K. K.; Chen, K. C.; Lipinski, C. M.; Eschenbach, D. A., Potencjał redoks pochwy w bakteryjnym zapaleniu pochwy (niespecyficznym zapaleniu pochwy). *J Infect Dis* 1985, 152, (2), 379-82.
54. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Wpływ nadtlenku wodoru, kwasu mlekowego i surfaktantów pochodzących z pałeczek kwasu mlekowego pochwy na wrażliwość bakterii oportunistycznych na antybiotyki. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2017, 9, (2), 131-141.
55. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Probiotyki jako uzupełnienie metronidazolu w leczeniu zakażeń wywołanych przez Trichomonas vaginalis w przypadku współistnienia bakteryjnego zapalenia pochwy (BV): randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (2), 345-351.
56. Friedman, M.; Tam, C. C.; Cheng, L. W.; Land, K. M., Działanie przeciwtrichomonowe różnych związków pochodzących z żywności, produktów morskich i roślin leczniczych: przegląd. *BMC Complement Med Ther* 2020, 20, (1), 271.

Nieograniczony grant edukacyjny:
SCYNEXIS