

Савремена сазнања о бактеријској вагинози

Слободанка Ђукић, Наташа Опавски, Вера Мијач, Лазар Ранин

Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Бактеријска вагиноза, раније означавана као „неспецифични вагинитис“ (анаеробна вагиноза) због немогућности изоловања специфичне бактерије која је изазива, данас је најчешћи вагинални синдром код жена у репродуктивном периоду, с учесталошћу од 15% до 30%. Овај синдром, чија су етиологија и патогенеза још недовољно објашњене, одликује се значајним изменама у екосистему вагине. Измене се огледају у смањеном броју лактобацила и значајно повећаном броју анаеробних бактерија. Бактерије адхеришу за десквамиране епителне ћелије, које се називају *clue* ћелије. Најзначајније тегобе код жена са бактеријском вагинозом су појачан вагинални секрет непријатног мириса. Међутим, значајан број жена са вагинозом нема никаквих симптома. Бактеријска вагиноза се може компликовати различитим гинеколошким и акушерским проблемима, као што су цервицитис, цервикална неоплазија, пелвично инфламаторно обољење, постоперационе инфекције и превремени порођај. Дијагноза се најчешће поставља на основу директног препарата вагиналног секрета обојеног по Граму (Ћуџентова скоринг-метода). Метронидазол и клиндамицин су лекови избора у лечењу жена са бактеријском вагинозом. Преовладава став да треба лечити жене са симптомима обољења. Жене са симптоматском бактеријском вагинозом које имају честе релапсе по правилу лоше реагују на терапију. Да би лечење ових жена било ефикасније, неопходно је боље познавање свих фактора важних за патогенезу овог синдрома.

Кључне речи: бактеријска вагиноза; анаеробне бактерије; вагинална флора

УВОД

Бактеријска вагиноза означава поремећај у саставу вагиналне флоре, где је смањен број лактобацила, а значајно повећан број анаеробних бактерија (*Gardnerella vaginalis* i *Mobiluncus spp.*). Бактеријска вагиноза се не сматра тешким обољењем, ни класичном инфекцијом због изостанка знакова запаљења. И даље су заступљени опречни ставови у вези с тиме да ли је треба означити као измењено вагинално стање или можда као вагинални синдром. Бактеријска вагиноза не угрожава директно здравље жене, а симптоми обољења се могу јавити или изостати. Оно у чему је сагласна већина истраживача јесте да бактеријска вагиноза представља промену микроекологије доњег гениталног тракта жене, тако да микроорганизми који су код жена у репродуктивном периоду заступљени у малом броју у вагини постају преобладајући у односу на лактобациле.

ИСТОРИЈАТ

На поремећај у саставу вагиналне флоре (који данас означавамо као бактеријска вагиноза) указали су још 1895. године немачки лекари Дедерлајн (*Döderlein*) и Крониг (*Kronig*). Они су претпоставили да анаеробне бактерије имају најважнију улогу у настанку овог поремећаја. Закључили су да дугачки Грам-позитивни бацили (касније означе-

ни као лактобацили), преобладајући у саставу нормалне вагиналне флоре жене, бивају замењени кратким бацилима и кокобацилима код жена с појачаним вагиналним секретом [1]. Из необјашњивих разлога радови ових истраживача су потпуно заборављени. Лекари су све случајеве појачаног вагиналног секрета који етиолошки нису били доведени у везу са гонококом, гљивицама или трихомонасом називали „неспецифичним вагинитисом“, без детаљнијег упуштања у објашњење њихове природе.

Године 1955. Американци Гарднер (*Gardner*) и Дјукс (*Dukes*) [2] поново су указали на случајеве појачаног лучења вагиналног секрета и довели га у етиолошку везу са бактеријама, називајући га *Haemophilus vaginalis vaginitis*. Историјат овог синдрома је доносио много недоумица током наредних деценија. Оно што су Гарднер и Дјукс пропустили да уоче јесте то да синдром који су описали није био узрокован искључиво инфективним агенсом на који су они указали. Штавише, бактерија *Haemophilus vaginalis* била је погрешно идентификована унутар рода *Haemophilus* и рекласификована неколико пута у наредном периоду, стварајући потпуну забуну и у номенклатури самог синдрома [3].

Ова је бактерија 1963. године, на предлог Цинемана (*Zinnemann*) и Тарнера (*Turner*), означена као *Corynebacterium vaginale*. Нажалост, ни таква класификација није била адекватна. Бактерија није имала арабинозу у свом ћелијском зиду, а и још нека

Correspondence to:

Slobodanka ĐUKIĆ
Institut za mikrobiologiju i
imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
bobadi@sezampro.rs

својства се нису уклапала у представнике рода *Corynebacterium* [3].

Године 1980. Гринвуд (*Greenwood*) и Пикет (*Pickett*) уводе у класификацију нов род бактерија и називају га *Gardnerella* (у част др Гарднера), с једном врстом – *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*). Прецизна таксономија ове бактерије коначно се утврђује генетским испитивањима [4].

Током свих тих година лутања око назива бактерије један број истраживача је уочио да је *Haemophilus vaginalis* могуће изоловати и код великог броја жена с нормалном вагиналном флором. После овог открића пажња се усмерила ка анаеробним бактеријама, будући да је уочено да код жена са бактеријском вагинозом постоји масивна пролиферација различитих анаероба и да они постају преобладајућа вагинална флора [3].

Назив синдрома се мењао, од *Haemophilus vaginalis* вагинитис, преко *Corynebacterium vaginale* вагинитис и *Gardnerella* вагинитис, до „анаеробни вагинитис”, који су 1982. године предложили Блеквел (*Blackwell*) и сарадници [4]. Шведски истраживачи су средином деведесетих година прошлог века покушали да уведу нов термин – „вагинална бактериоза”, да би истакли да се у вагини налазе различите анаеробне бактерије, а не да „бактерије имају вагине”, међутим, њихов предлог није наишао на прихватање од стране њихових колега [3].

Данас се о пореклу бактеријске вагинозе зна да она није изазвана једном врстом бактерија, већ да настаје као резултат симбиотичког међудејства неколико различитих врста микроорганизама. Назив „бактеријска” указује на то да је реч о различитим врстама бактерија, а не о гљивицама или трихомонасу, који су друга два најчешћа узрочника вагинитиса код жена у репродуктивном периоду. Назив „вагиноза” се користи уместо назива „вагинитис”, зато што се код тих жена не уочавају знаци запаљења вагиналног епитела.

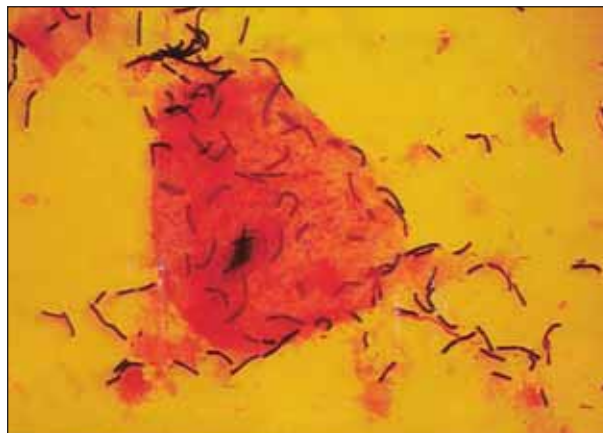
ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Састав вагиналне флоре код жена са бактеријском вагинозом се значајно разликује од нормалне флоре. Прва одлика која се уочава јесте да се у вагиналном секрету жена са бактеријском вагинозом налази знатно повећан број како аеробних, тако и анаеробних бактерија. Код жена нормалне вагиналне флоре налази се углавном мање од десет милиона (10^7) бактерија по граму секрета. Код жена са бактеријском вагинозом по правилу се изолује више од сто милијарди (10^{11}) бактерија у граму секрета, а бележи се хиљаду пута већа концентрација анаероба и стотину пута већа концентрација бактерије *G. vaginalis* [3].

Код жена нормалне вагиналне флоре преовлађују лактобацили (*Lactobacillus*) (Слика 1). Занимљиво је да се код жена са бактеријском вагинозом налазе другачије врсте лактобацила. Углавном су то анаеробне врсте које не стварају водоник-пероксид (H_2O_2), док

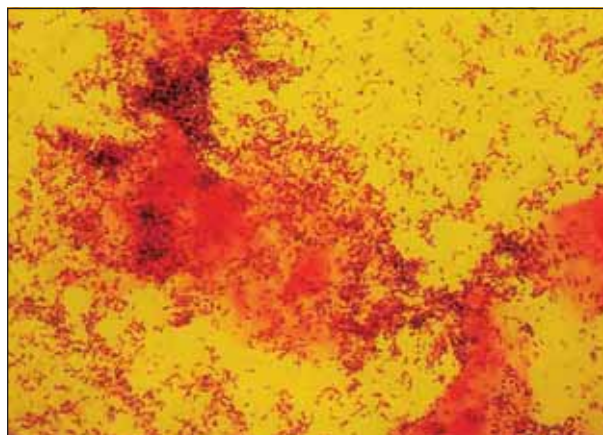
Д-млечну киселину стварају у знатно мањој количини у поређењу с лактобацилима који се налазе код жена с нормалном вагиналном флором [5]. Најчешће изоловане врсте лактобацила код жена са бактеријском вагинозом су *L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. iners* [6]. Ешенбах (*Eschenbach*) и сарадници [1] су показали да лактобацили изоловани код жена са бактеријском вагинозом не стварају H_2O_2 у истој количини као они изоловани из вагиналне флоре нормалног састава. Ова разлика може донекле да објасни зашто лактобацили код жена са бактеријском вагинозом нису у стању да спрече умножавање анаероба, чиме стварају средину која погодује развоју бактеријске вагинозе.

Веома је мала разлика у врсти бактерија које се налазе у вагини код жена са бактеријском вагинозом и оних нормалне вагиналне флоре. Међутим, код жена са нормалном вагиналном флором укупан број анаероба је од два до пет пута већи од броја аеробних бактерија, док је код жена са бактеријском вагинозом однос анаероба и аероба 100-1000:1 (Слика 2). У вагиналној флори жена са бактеријском вагинозом налази се више Грам-негативних аеробних и анаеробних бактерија у поређењу са женама нормалне вагиналне



Слика 1. Лактобацили у вагиналном секрету жена нормалне вагиналне флоре (бојење по Граму, 1000 \times)

Figure 1. Lactobacilli in vaginal fluid of woman with normal vaginal flora (Gram stain, 1000 \times)



Слика 2. Тзв. „clue” ћелије у вагиналном секрету жена са бактеријском вагинозом (бојење по Граму, 1000 \times)

Figure 2. „Clue” cells in vaginal fluid of woman with bacterial vaginosis (Gram stain, 1000 \times)

флоре. Ипак, није могуће издвојити једну од тих врста као узрочника бактеријске вагинозе с обзиром на то да се све те врсте налазе и у саставу вагиналне флоре здравих жена, премда у знатно мањој количини [7].

Бактеријске врсте које се налазе у секрету жена са бактеријском вагинозом укључују анаеробне коке, различите врсте *Bacteroides* и *Porphyrromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.* и *Mycoplasma hominis* [6]. Наведене три морфолошке групе бактерија (аероби/факултативни анаероби, Грам-негативни анаероби и Грам-позитивни анаероби) чине синергистичку мешавину типичну за бактеријску вагинозу, али се још не зна (ако уопште постоји) један појединачан члан из групе који је одговоран за развој и опстанак бактеријске вагинозе.

ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Код жена код којих ће се развити бактеријска вагиноза долази до значајног смањења броја лактобацила који стварају H_2O_2 . Ово може бити иницирајући фактор, с обзиром на то да је H_2O_2 токсичан за гарднереле, микоплазме и анаеробе. Елиминација овог протективног фактора омогућава пролиферацију наведених бактерија. Вагинални редокс потенцијал се значајно смањује на око -200 mV , чиме се ствара оптимална средина за раст анаероба. Затим долази до стварања абнормалних масних киселина, попут сукцинилне. Ово доводи до пролиферације *Porphyrromonas spp.* и *Bacteroides spp.*, као и *G. vaginalis* и микоплазми. *Bacteroides spp.*, *Porphyrromonas spp.* и *Mobiluncus spp.* стварају катаболичке ензиме, посебно аминопептидазе, који разлажу протеине, и декарбоксилазе, које конвертују аминокиселине у аminer. За један од тих амина, триметиламин, настао декарбоксилацијом бетаина који потиче од холина, сматра се да је од примарног значаја у стварању типичног мириса вагиналног секрета на покварену рибу, који постоји код великог броја жена са бактеријском вагинозом. Вредност pH вагиналног секрета се повећава преко 4,5 због алкалне природе заступљених амина [8].

Микроскопским прегледом вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом уочава се велики број бактерија, од којих је већина везана за вагиналне епителне ћелије. Иако најчешће по количини не доминирају у саставу вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом, *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.* се сматрају бактеријама патогномоничним за бактеријску вагинозу [9].

ИМУНОЛОШКЕ ОСОБИНЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Сам назив „вагиноза” – а не вагинитис – указује на изостанак знакова запаљења слузокоже вагине жена са бактеријском вагинозом. Резултати Штурма (*Sturm*) [10] су показали да су вагинални анаероби који се на-

лазе у великој количини у вагиналном секрету ових жена у стању да инхибирају хемотаксу леукоцита. На који начин анаеробне бактерије то постижу? Неколико аутора је показало да масне киселине кратког ланца, међу којима доминира сукцинилна киселина, интерферирају са функцијом гранулоцита [10]. Повећан број леукоцита се у саставу цервиковагиналног секрета налази једино када постоји упала грлића материце, па су утврђени леукоцити цервикалног порекла. У тим случајевима је у цервиковагиналном секрету могуће открити и неки од цитокина [11]. С друге стране, секреторни имунски механизми нису ефикасни у превенцији настанка бактеријске вагинозе вероватно због тога што бактерије које се налазе у вагиналном секрету жена са бактеријском вагинозом имају способност разградње секреторног *IgA-1* [12]. Уопште је ниво имуноглобулина у гениталним секретима низак у поређењу с оним у серуму. Цервиковагинални секрет садржи имуноглобулине различитих класа, а ћелије које стварају имуноглобулине налазе се испод епитела. Број цервикалних *IgA* плазма-ћелија је мали у раној трудноћи, док их је при крају трудноће двоструко више [13]. Ниво комплемента у вагиналном секрету је само 11% у односу на онај у серуму, тако да ни овај механизам одбране не функционише задовољавајуће [12].

КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Бактеријска вагиноза може да протиче потпуно без симптома (код око 30% жена) или се могу јавити симптоми на доњем гениталном тракту [14]. Најчешћи симптом је појачан вагинални секрет непријатног мириса. Секрет типичан за бактеријску вагинозу је редак, хомоген, оскудне, осредње или обилне количине. Секрет показује тенденцију да адхерише за вагинални зид. У Гарднеровом оригиналном опису *H. vaginalis* вагинитиса секрет је углавном обилан у поређењу с нормалним секретом, али нешто мањи у односу на трихомонијазу [2].

Вредност pH вагиналног секрета је најчешће повећана (4,5–6,0) у односу на секрет код жена нормалне вагиналне флоре [5]. Мирис вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом сличан је мирису покварене рибе (енгл. *fishy odor*), а последица је постојања различитих амина у њему (путресцин и кадаверин доминирају) [15].

Хиперемија и иритација слузокоже вагине јављају се код великог броја болесница, а већина симптома се појачава након сексуалног односа [16].

КОМПЛИКАЦИЈЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Бактеријска вагиноза се дуго сматрала бенигним стањем. Међутим, откада су се у последњих петнаестак година интензивирала истраживања бактеријске вагино-

зе, овај синдром је почео да се доводи у везу с неколико озбиљних секвела [17]. Најчешћа секвела је физичка неугодност (непријатност) која је последица повећаног лучења вагиналног секрета. Амерички истраживачи су утврдили да, услед оваквог стања, жене често одсуствују с посла због одласка код лекара [3]. Много теже компликације укључују: ендометритис, пелвично инфламаторно обољење, постоперационе инфекције и инфекције уринарног тракта [18].

Свака промена у екосистему вагине одражава се и на стање грлића материце. Промењена микросредина вагине код жена са бактеријском вагинозом олакшава усходно ширење бактерија навише и инфекцију грлића материце [16]. Ову инфекцију могу да изазову различите врсте анаеробних микроорганизама који се у повећаној количини налазе у вагиналном секрету, као и разне полно преносиве бактерије. Резултати америчких и наших истраживача показали су да се инфекције грлића материце изазване полно преносивим бактеријама чешће јављају код жена са бактеријском вагинозом у поређењу с испитаницама контролне групе [19]. Неколико студија је указало на то да се бактеријска вагиноза бележи статистички значајно чешће код болесница с преанцерозним променама на грлићу материце или с карциномом грлића него код здравих жена [20]. Бартен (*Barten*) [21] је бактеријску вагинозу дијагностиковао код 54% жена с преанцерозним и канцерозним променама грлића материце и код 38% испитаница контролне групе. Нојер (*Neuer*) и Ментон (*Menton*) [22] су установили *G. vaginalis* и микоплазме код 22% болесница са цервикалном интраепителном неоплазијом и код само 5% жена у контролној групи.

Павић [23] је изнео хипотезу да локално створени нитрозамини могу деловати синергистички са другим етиолошким агенсима у настанку цервикалне неоплазије. Важан етиолошки фактор у развоју ове неоплазије може бити и недостатак лактобацила који стварају H_2O_2 , који имају заштитну улогу у спречавању настанка цервикалне дисплазије. Указано је и на то да пораст рН-вредности вагиналног секрета успорава сквамозну метаплазију код постпубертетског цервикса и продужава период у којем је зона трансформације осетљива за агенсе који потпомажу настанак дисплазије, попут хуманог папилома вируса. Међутим, могућ је и обрнут процес: да код болесница са малигнитетом грлића материце некротично ткиво и крв изазивају поремећај нормалне вагиналне средине, те да то доводи до промене састава вагиналне флоре.

Пелвично инфламаторно обољење (енгл. *pelvic inflammatory disease – PID*) дефинише се као инфекција горњег гениталног тракта жене која подразумева ендометритис, салпингитис, оофоритис, пелвични перитонитис или тубооваријални апсцес. Ово обољење најчешће изазивају микроорганизми који се асцендентно шире из вагине преко ендоцервикса на ендометријум и тубе доводећи до запаљења [24]. Према традиционалној класификацији, *PID* може бити гонорејичан и негонорејичан. Бактеријске врсте које се изолују из горњег гениталног тракта код жена са негоноре-

јичним *PID* сврставају се у три групе: полно преносиви агенс *Chlamydia trachomatis*, респираторни патоген *Haemophilus influenzae* и ендогени вагинални микроорганизми (који улазе у састав вагиналне флоре жена са бактеријском вагинозом).

Једна група истраживача сматра да запаљење туба увек изазива нека полно преносива бактерија која мења микросредину горњег гениталног тракта тако што доводи до раста ендогене вагиналне флоре, посебно анаероба [17]. Друга група истраживача сматра да је негонорејични, нехламидијални *PID* посебан клинички ентитет и да анаеробне бактерије могу изазвати запаљење туба [25].

Ешенбах и сарадници [26] су 1973. године први указали на везу анаеробних бактерија и *PID*, доказавши да је код жена са бактеријском вагинозом девет пута већи ризик за настанак овог обољења у односу на здраве жене. Манија-Праманик (*Mania-Pramanik*) и сарадници [25] су показали да бактеријска вагиноза често може довести до инфертилитета жене. У својој студији Хилијерова (*Hillier*) [27] је анаеробне Грам-негативне бациле довела у везу с хистолошким ендометритисом. *PID* који је у вези с инфекцијом бактеријом *Mycoplasma hominis* установљен је код жена код којих је гасна хроматографија вагиналног секрета указивала на бактеријску вагинозу.

Постоперационе инфекције су значајна компликација хируршких интервенција у гинекологији и акушерству. Учесталост ендометритиса после царског реза је између 3% и 95%, у зависности од популације која се посматра. Чак је и код болесница које примају профилактичке антибиотике учесталост до 56% [18]. Пелвични целулитис после хистеректомије почиње асцендентним ширењем бактерија из вагине и грлића материце. Ова потенцијално патогена флора насељава задњи форникс вагине. Извесна количина серосангвинозне течности у задњем вагиналном форниксу после операције повољна је хранљива подлога за умножавање бактерија. Бактерије током хируршке интервенције такође могу ући у паравагинална ткива. Девитализовано ткиво настало после десекције и лигираних васкуларних судова погодно је за развој инфекције мекких ткива у карлици.

Први резултати који су указали на везу бактеријске вагинозе и инфекција након хируршких захвата објављени су у студији која се бавила испитивањем микробиолошког налаза код постпарталног ендометритиса, постоперационог целулитиса и постоперационог апсцеса аднекса. Мешовита бактеријска инфекција утврђена је код више од 90% жена с раним постпарталним ендометритисом. Најчешће су изоловани стрептокок групе Б, *G. vaginalis*, анаеробне Грам-позитивне коке и *Bacteroides bivius*. Гениталне микоплазме су изоловане код око 75% ових болесница [24]. Анаеробне бактерије су чест узрочник пелвичног целулитиса и формирања апсцеса после хистеректомије. Оне су изоловане код више од 95% болесница. У студији која је испитивала жене са симптомима инфекције уринарног тракта и њихове везе са бактеријском вагино-

зом утврђено је да се бактеријска вагиноза, повећана рН-вредност вагиналног секрета и смањени број лактобацила бележе код болесница с уринарном инфекцијом изазваном бактеријом *Escherichia coli* и жена које користе дијафрагму [28].

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Дијагностиковање бактеријске вагинозе је отежано јер не постоји један етиолошки агенс одговоран за њен настанак. Иако постоје клинички и микробиолошки дијагностички критеријуми, још нема „златног стандарда“ за поређење и прецизно дијагностиковање овог синдрома [29]. Клиничку дијагнозу често поставља клинички лекар, али и пацијенткиња. Неки од симптома, као што су појачан секрет, измењен мирис секрета и промена секрета после сексуалног односа, могу указати на бактеријску вагинозу, али нису специфични и потврди, јер се могу јавити и код неке друге вагиналне инфекције (трихомонијаза, кандидијаза).

Данас се у дијагностиковању бактеријске вагинозе најчешће користи Њуцентова (*Nugent*) метода. Овај истраживач је са својим сарадницима утврдио да су три морфотипа бактерија с највећим степеном репродуцибилности *Lactobacillus* (велики Грам-позитивни бацили), *Gardnerella* и *Bacteroides* (мали Грам-негативни или Грам-варијабилни бацили) и *Mobiluncus* (закривљени Грам-негативни или Грам-варијабилни бацили) [30]. Ова три бактеријска морфотипа унета су у скоринг-систем (бодовање од 0 до 10) који се користи у дијагностиковању бактеријске вагинозе (Табела 1). Једна од предности овог скоринг-система је у томе што ка-

тегоризује вагиналну флору као нормалну (где преовлађују лактобацили), као мешовиту и као бактеријску вагинозу. Код жена с мешовитом флором углавном је нешто мало повећана вредност рН вагиналног секрета, заступљено је неколико *clue* ћелија и веома слаб амински мирис секрета, што ствара потешкоће при постављању дијагнозе. Жене с мешовитом флором чешће имају гонорејичну инфекцију, инфекцију изазвану хламидијом или вагиналну трихомонијазу, и склоније су да оболе од бактеријске вагинозе него жене чија је вагинална флора нормална [31].

ЕПИДЕМИОЛОШКЕ ОДЛИКЕ БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Епидемиолози испитују дистрибуцију (преваленцију) и детерминанте (факторе ризика) одређеног обољења код људи. Њихове студије дају валидне закључке уколико је реч о обољењу које је прецизно дефинисано клиничким критеријумима, односно клиничким и микробиолошким критеријумима у случају инфективног обољења. Нажалост, такве клиничке и микробиолошке „прецизности“ углавном нема у изненађујуће скромној епидемиолошкој литератури о бактеријској вагинози.

У индустријски развијеним земљама бактеријска вагиноза је око два пута чешћа од вагиналне кандидијазе међу женама са симптоматским вагинитисом, а много чешћа од вагиналне трихомонијазе. Апсолутна преваленција бактеријске вагинозе, међутим, значајно се разликује у зависности од тога да ли се испитују болеснице са симптомима обољења или жене код којих су симптоми изостали, те од тога колико прецизно жена опажа те симптоме [32]. Премда су подаци из земаља у развоју врло оскудни, они показују да је бактеријска вагиноза, у најмању руку, барем подједнако честа као и у високоразвијеним државама. Преваленција бактеријске вагинозе у Уганди је, рецимо, код жена без симптома обољења 51%, док је преваленција трихомонијазе 24%, а кандидијазе мања од 5% [33].

Учесталост бактеријске вагинозе код трудница је нешто мања него код негравидних жена с обзиром на то да се састав вагиналне флоре у трудноћи мења јер се повећава број лактобацила, а смањује број анаеробних бактерија. Резултати неколико истраживања су показали да је учесталост бактеријске вагинозе код трудница 10-32% [34].

Студије које се баве испитивањем фактора ризика за настанак бактеријске вагинозе имају исте недостатке као и претходно наведене, које испитују преваленцију овог обољења. Непрецизни дијагностички критеријуми, недовољно јасно дефинисана испитивана популација жена, мали узорци испитаница, забуна у вези с подацима о вагиналној колонизацији бактеријом *G. vaginalis* и бактеријској вагинози итд. јесу разлози због којих још не постоје прецизно означени фактори ризика за настанак бактеријске вагинозе [34]. Преваленција бактеријске вагинозе и вагиналне колони-

Табела 1. Скоринг-систем (0–10) по Њуценту
Table 1. Nugent Scoring system (0 to 10)

Скор Score	<i>Lactobacillus</i> морфотип <i>Lactobacillus</i> morphotype	<i>Gardnerella</i> и <i>Bacteroides</i> морфотипови <i>Gardnerella</i> and <i>Bacteroides</i> morphotypes	Закривљени Грам-варијабилни бацили <i>Curved Gram variable rods</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или/ог 2+
2	2+	2+	3+ или/ог 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

0 = нема морфотипова (по видном пољу)

1+ = један морфотип (по видном пољу)

2+ = 2-4 морфотипа (по видном пољу)

3+ = 5-30 морфотипова (по видном пољу)

4+ = 30 и више морфотипова (по видном пољу)

Укупни скор = лактобацили + *G. vaginalis* и *Bacteroides* spp. + закривљени бацили:

Скор од 0 до 3 = нормална вагинална флора

Скор од 4 до 6 = мешавита флора

Скор од 7 до 10 = бактеријска вагиноза

0 = no morphotypes (per high power field)

1+ = 1 morphotype (per high power field)

2+ = 2-4 morphotypes (per high power field)

3+ = 5-30 morphotypes (per high power field)

4+ = 30 or more morphotypes (per high power field)

Total score = *Lactobacilli* + *G. vaginalis* and *Bacteroides* spp. + curved rods

Score from 0 to 3 = normal vaginal flora

Score from 4 to 6 = intermediate flora

Score from 7 to 10 = bacterial vaginosis

зације бактеријом *G. vaginalis* већа је међу женама које болују од неке полно преносиве болести него у другим популацијама (50-60%) [35].

Код адолесценткиња учесталост бактеријске вагинозе је 31,5% [36]. Амсел (*Amsel*) и сарадници [37] су показали да је коришћење спирале у снажној вези са бактеријском вагинозом код студенткиња. Међу женама с овим обољењем 18,8% као контрацептивно средство користи спиралу. Резултати истраживања Хаукаме (*Haukkamaa*) и сарадника [38] показали су да је много чешћи налаз анаеробних бактерија на грлићу материце код жена са спиралом у односу на оне које примењују друге видове контрацепције.

ЛЕЧЕЊЕ ОД БАКТЕРИЈСКЕ ВАГИНОЗЕ

Иако је испитивана ефикасност различитих антимицробних агенаса у лечењу од бактеријске вагинозе (попут сулфовагиналног крема, ампицилина, азитромицина и доксицилина), метронидазол је био најделотворнији [39]. Ефикасност метронидазола у лечењу од бактеријске вагинозе последица је активности његових хидрокси-метаболита према анаеробима, те је овај антибиотик и даље веома делотворан у лечењу жена с овим синдромом. Међутим, ставови истраживача су различити када су у питању дозе које треба применити и дужина лечења.

Свакодневно испитивање састава вагиналног секрета жена са бактеријском вагинозом које се лече метро-

нидазолом или клиндамицином показује да стање типично за ово обољење нестаје после два до четири дана лечења. Продужена терапија у трајању од још четири дана смањује појаву раних релапса. Ларсон (*Larsson*) је показао да је излечење 95% одмах након терапије метронидазолом, али да после четири недеље износи 80%. Стопа излечења у групи испитаница које су добијале плацебо терапију *per os* била је само 5% [40].

Неки други видови лечења, попут примене лактобацила који стварају H_2O_2 изолованих од здравих жена, нису показали боље резултате.

Које жене треба лечити? Преовладава мишљење да треба лечити оне са симптомима обољења [41]. Женама којима се ради вагинална хистеректомија препоручује се профилактичка примена антибиотика. Уколико то није могуће, саветује се скрининг на бактеријску вагинозу и пре хируршке интервенције лечење оних жена које болују од вагинозе. Скрининг и лечење жена са бактеријском вагинозом, било праћеном симптомима или не, пре абортуса значајно спречава развој *PID*.

ЗАКЉУЧАК

Иако су се у последњих петнаест година интензивирала истраживања у вези с етиологијом, патогенезом и компликацијама бактеријске вагинозе, неопходно је наставити истраживачки и клинички рад на расветљавању значаја овог честог поремећаја у саставу вагиналне флоре жене.

ЛИТЕРАТУРА

- Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1989; 27:251-6.
- Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified nonspecific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955; 69:962-76.
- Larsen B. Microbiology of the female genital tract. In: Pastorek JG, editor. *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease.* New York: Raven Press; 1994. p.11-26.
- van Esbroeck M, Vandamme P. Polyphasic approach to the classification and identification of *Gardnerella vaginalis* and unidentified *Gardnerella vaginalis*-like coryneforms present in bacterial vaginosis. *Int J Syst Bacteriol.* 1996; 46(3):675-82.
- Garg KB, Ganguli I, Kriplani A, Lohiya NK, Thulkar J, Talwar GP. Metabolic properties of lactobacilli in women experiencing recurring episodes of bacterial vaginosis with vaginal pH >= 5. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(1):123-5.
- Yan DH, Lu Z, Su JR. Comparison of main *Lactobacillus* species between healthy women and women with bacterial vaginosis. *Chin Med J.* 2009; 122(22):2748-51.
- Finegold SM. Anaerobes: problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. *Rev Infect Dis.* 1990; 12:223-30.
- Thomasson JL. Bacterial vaginosis. In: Pastorek JG, editor. *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease.* New York: Raven Press; 1994. p.545-54.
- Georgijević A, Djukić S, Bujko M. Bacterial vaginosis – an overview. *Mikrobiologija.* 1998; 35(2):67-80.
- Sturm AW. Chemotaxis inhibition by *Gardnerella vaginalis* and succinate producing vaginal anaerobes: composition of vaginal discharge associated with *G. vaginalis*. *Genitourin Med.* 1989; 65:109-12.
- Begum S, Sagawa T, Fujimoto S. Screening for bacterial vaginosis and cervicitis aimed at preventing premature delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997; 23(1):103-10.
- Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:1163-8.
- Witkin S. Immunology of the vagina. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36(1):122-8.
- Cook RL, Redondo-Lopez V, Schmitt C. Clinical, microbiological and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1992; 30(4):870-7.
- Sonnex C. The amine test: a simple, rapid, inexpensive method for diagnosing bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynecol.* 1995; 102:160-1.
- Djukić S, Prtilo-Bogdan M, Cvijanović S, Pervulov M, Bujko M, Petković S. Da li bakterijska vaginoza utiče na nastanak cervicitisa kod adolescentkinja? *Zbornik radova XLIV Ginekološko-akušerske nedelje SLD;* 2000. p.188-90.
- Peipert JF, Montagna AB. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:1184-7.
- Soper DE. Bacterial vaginosis and postoperative infections. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:467-9.
- Djukić S, Georgijević A, Mijač V, Ranin L, Bujko M. The prevalence of sexually transmitted bacterial agents among women with bacterial vaginosis. *Mikrobiologija.* 1998; 35(1):17-22.
- Hudson MMT, Tidy JA. When is bacterial vaginosis not bacterial vaginosis? – A case of cervical carcinoma presenting as recurrent vaginal anaerobic infection. *Genitourin Med.* 1997; 73:306-7.
- Barten G. Infectiose Genitalerkrankungen und ihre Bedeutung bei der Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Zentralbl Gynecol.* 1990; 112:431-5.
- Neuer A, Menton M. Bacteriological findings in patients with cervical intra-epithelial neoplasia. *Zentralbl Gynecol.* 1995; 117:435-8.

23. Pavic N. Is there local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? *Med Hypotheses*. 1984; 15:433-6.
24. Soper DE, Brockwell NJ. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:1008-17.
25. Mania-Pramanik J, Kerkar SC, Salvi VS. Bacterial vaginosis: a cause of infertility? *Int J STD AIDS*. 2009; 20(11):778-81.
26. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:819-28.
27. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:455-9.
28. Kessel E. Pelvic inflammatory disease with intrauterine device use: a reassessment. *Fert Ster*. 1989; 51(1):1-11.
29. Djukić S, Stepanović S, Vraneš B, Opavski N, Mijač V, Ranin L. Is there any difference between biotypes of *Gardnerella vaginalis* isolated from pregnant women with and without bacterial vaginosis? *Abstract Book of 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Istanbul, 2001*; 114.
30. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Exper Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7(9):1009-24.
31. Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:983-44.
32. Georgijević A, Djukić S, Bujko M. Bakterijska vaginoza – epidemiologija i faktori rizika. *Srp Arh Celok Lek*. 2000; 128(1-2):29-33.
33. Sewankambo N, Gray RH, Wawer M. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet*. 1997; 350:546-50.
34. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:446-9.
35. Schwebke JR, Rivers C, Lee J. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* in male sexual partners of women with and without bacterial vaginosis. *Sex Trans Dis*. 2009; 36(2):92-4.
36. Vaca M, Guadalupe I, Erazo S, Tinizaray K, Chico ME, Cooper PJ, et al. High prevalence of bacterial vaginosis in adolescent girls in a tropical area of Ecuador. *BJOG*. 2010; 117(2):225-8.
37. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74:14-22.
38. Haukkamaa M, Stranden P, Jousimies-Somer H. Bacterial flora of the cervix in women using different methods of contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154:520-4.
39. Jones BM, Kinghorn GR. In vitro activity of azithromycin and erythromycin against organisms associated with bacterial vaginosis and chancroid. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 1988; 7:551-3.
40. Lofmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(Suppl 1):S16-23.
41. Chen JY, Tian H, Beigi RH. Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence. *J Women Health*. 2009; 18(12):1997-2004.

Current Knowledge of Bacterial Vaginosis

Slobodanka Djukić, Nataša Opavski, Vera Mijač, Lazar Ranin

Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Bacterial vaginosis, earlier termed nonspecific vaginitis (anaerobic vaginosis) because of the absence of recognized pathogens, is most common vaginal syndrome of women of childbearing age affecting 15-30%. This syndrome, whose aetiology and pathogenesis remains unknown, is characterized by significant changes in the vaginal ecosystem. These changes consist of a decrease in the number of lactobacilli and a large increase in the number of anaerobic organisms. The bacteria adhere to desquamated epithelial cells with a distinctive appearance of clue cells. The main complaints of women with symptomatic bacterial vaginosis include vaginal discharge and odour. However, a significant number of all women who have bacterial vaginosis deny symptoms. Bacterial vaginosis is associated with a number of gynaecologic and obstetric

complications including cervicitis, cervical neoplasia, pelvic inflammatory disease, postoperative infections, and preterm labour. The diagnosis is most frequently made based on vaginal smear stained according to Gram (Nugent scoring method). Metronidazole and clindamycin are the drugs of choice for treatment of women with bacterial vaginosis. Which women should undergo treatment? According to the prevailing attitude, it should include women with symptoms. Symptomatic women with frequent relapses of bacterial vaginosis, as a rule, have poor response to the applied therapy. To achieve better efficiency in the treatment of such women, it is necessary to have more extensive understanding of all factors in the pathogenesis of the syndrome.

Keywords: bacterial vaginosis; anaerobes; vaginal flora

Примљен • Received: 03/03/2005

Ревизија • Revision: 24/01/2011

Прихваћен • Accepted: 06/05/2011