



Rola bakteryjnego zakażenia pochwy i rzęśistka pochwowego w podatności na zakażenie HIV

Paria Mirmonsef, Laurie Krass, Alan Landay, Gregory T. Spear*

*Department of Immunology/Microbiology, Rush University Medical Center, Chicago, IL 60612, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji: Department of Immunology/Microbiology, Rush University Medical Center, 1735 W. Harrison St., Chicago, Illinois 60612, Stany Zjednoczone; e-mail: gspear@rush.edu

Current HIV Research, 2012, 10, 202-210

Dermatologia po Dyplomie 2013;4(3):24-37

STRESZCZENIE

Zakażenia bakteryjne pochwy (bacterial vaginosis, BV) i rzęśistkiem pochwowym (*Trichomonas vaginalis*, TV) są częste i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem przenoszenia zakażenia HIV drogą płciową. Jest szereg mechanizmów, za pośrednictwem których BV i TV mogą wpływać na podatność na HIV, należą do nich m.in. indukcja cytokin prozapalnych i zaburzenie barierowej czynności błony śluzowej. W niniejszym artykule przeglądowym przedstawiono najnowsze postępy w rozumieniu mechanizmów, za pomocą których przedstawione choroby dróg płciowych mogą zwiększać ryzyko zakażenia HIV u kobiet.

WYRAZY KLUCZOWE

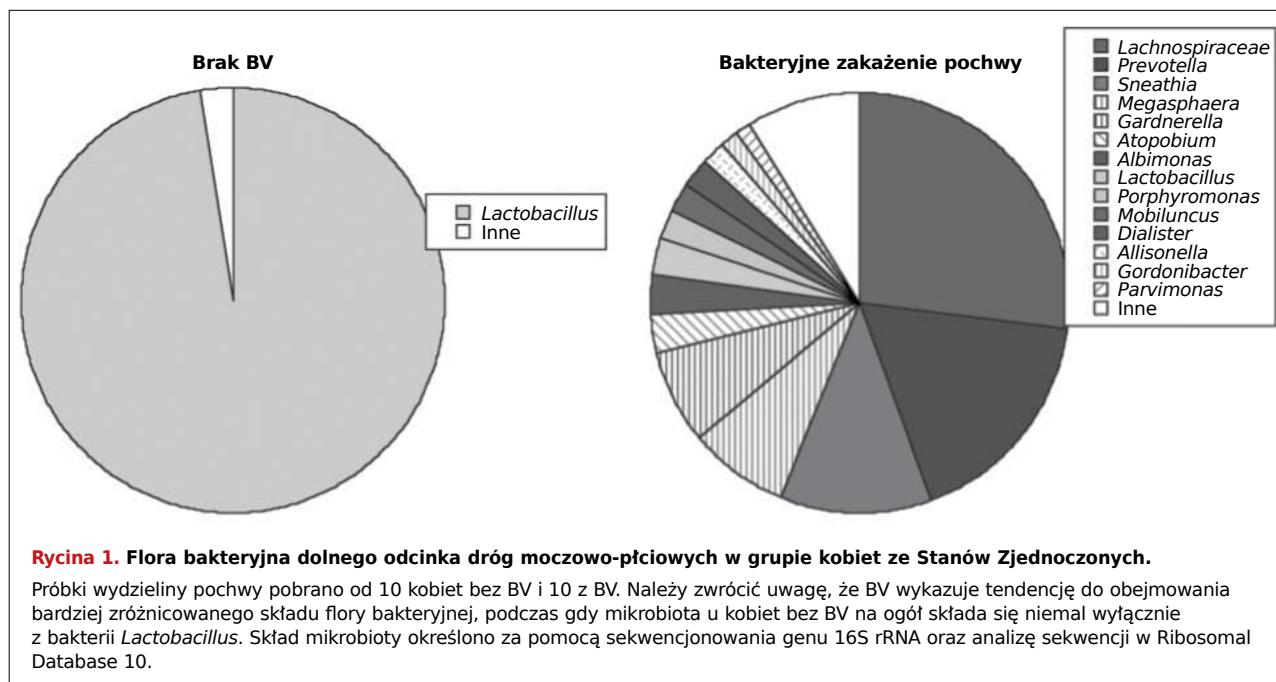
bakteryjne zakażenie pochwy, HIV, zapalenie, rzęśistek pochwowy

Bakteryjne zakażenie pochwy i HIV

Flora bakteryjna dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych jest dynamiczna i wpływa na nią wiele czynników, w tym wiek, aktywność seksualna, hormony, zakażenia, układ odpornościowy oraz higiena. U wielu kobiet mikrobiota składa się głównie z bakterii *Lactobacillus*, które – jak się przypuszcza – przyczyniają się do utrzymania prawidłowego środowiska pochwy przez wytwarzanie kwasu mlekowego oraz dominację nad organizmami patogennymi. *Lactobacillus* mogą także wytwarzać H₂O₂, któremu przypisuje się udział w utrzymaniu prawidłowego środowiska w pochwie.¹⁻³ Bakteryjne zakażenie pochwy to stan, w którym skład mikroflory bakteryjnej oraz proporcje różnych typów bakterii w dolnym odcinku dróg moczowo-płciowych uległy zakłóceniu. BV występuje u 8-23% kobiet w wieku rozrodczym. Interesujący jest fakt, że ponad połowa kobiet nie zgłasza objawów.⁴

Flora bakteryjna w BV może składać się z różnych organizmów i istotnie różnić się u poszczególnych chorych. W badaniach, w których posługiwano się konwencjonalnymi metodami hodowli bakterii, jak również w badaniach, w których wykorzystywano metody molekularne (sekwencjonowanie bezpośrednie lub PCR genów 16S rRNA), stwierdzono, że w bakteryjnym zakażeniu pochwy mikrobiota składa się głównie z następujących bakterii, podanych w kolejności związanej z odsetkiem w populacji mikrobiota: *Clostridiales*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* sp., *Atopobium*, i *Mobiluncus* sp. (ryc. 1).^{3,5,6} W terapii BV stosuje się takie antybiotyki, jak metronidazol i klindamycyna; niestety u ponad 30% chorych dochodzi do nawrotu w ciągu 3 miesięcy od leczenia.⁴

Bakteryjne zakażenie pochwy można zidentyfikować za pomocą różnych metod.³ W warunkach klinicznych powszechnie stosuje się kryteria Amsela, w których ocenia się: pH pochwy >4,5; obecność komórek wskazujących na zakażenie (komórki nabłonka pokryte bakteriami), homogenna, rzadka wydzielina oraz test zapachowy wskazujący na



obecność amin po dodaniu KOH do wydzieliny pochwy.⁷ Jeśli wyniki trzech z wymienionych kryteriów są dodatnie rozpoznaje się BV. Bakteryjne zakażenie pochwy można diagnozować z użyciem skali Nugenta, w której ocenia się barwiony metodą Grama wymaz z pochwy, co pozwala na wizualne oszacowanie liczby bakterii *Lactobacillus* i bakterii wiązanych z BV; 0-3 punktów w skali Nugenta uznaje się za stan prawidłowy, 4-6 punktów za stan pośredni, a 7-10 punktów odpowiada BV.⁸

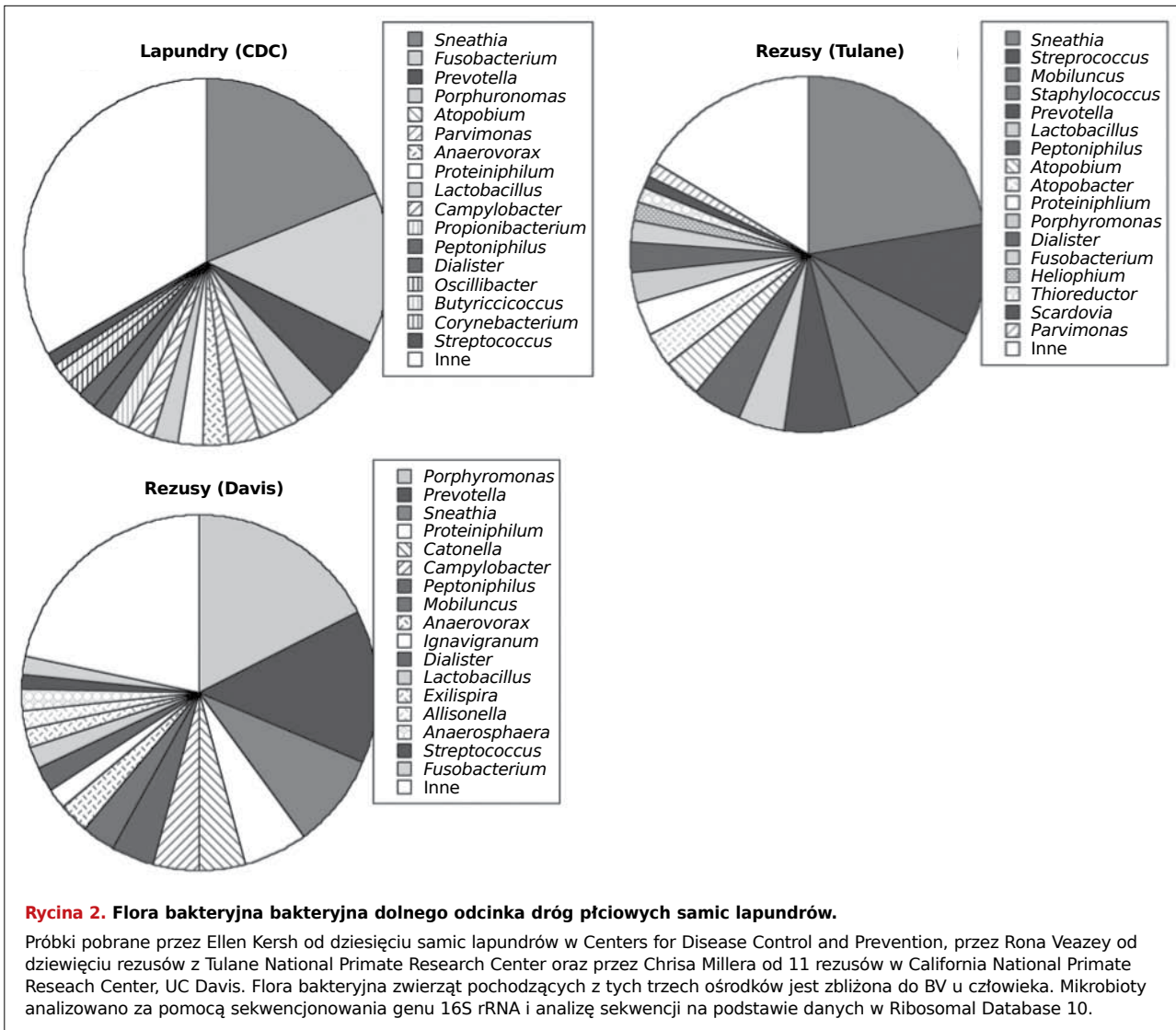
U większości kobiet zdrowa mikrobiota składa się przede wszystkim z pałeczek kwasu mlekowego (*Lactobacillus*), takich jak *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* lub *L. iners*, choć w wielu nowszych badaniach przekrojowych wykazano, że *Lactobacillus* sp. nie są dominującą grupą bakterii u zdrowych kobiet.^{3,9-12} W przeprowadzonym niedawno badaniu zsekwencjonowano mikrobioty układu moczowo-płciowego 396 kobiet z Ameryki Północnej, u których nie występowały objawy choroby. Wykazano, że na ogół występowało pięć typów grup bakterii: zdominowany przez *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* lub *L. jensenii*; w grupie piątej dominowały nie bakterie *Lactobacillus*, lecz głównie bakterie beztlenowe i *G. vaginalis*.¹² Analiza wyników głębokiego sekwencjonowania mikrobioty w grupie zakażonych

HIV kobiet rasy czarnej wykazała, że występowanie *L. crispatus* i *L. iners* silnie koreluje z prawidłową florą bakteryjną pochwy.¹³

Wyniki badań wskazujących na związek między BV a zakażeniem HIV

Bakteryjne zakażenie pochwy wiązane jest z nabyciem i transmisją ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV), jak również innych patogenów przenoszonych drogą płciową.^{4,14-19} Biorąc pod uwagę częste występowanie BV, zwłaszcza na obszarach najbardziej dotkniętych HIV przenoszonym w trakcie stosunków heteroseksualnych,²⁰ bakteryjne zakażenie pochwy uznaje się za jeden z najważniejszych czynników wpływających na podatność kobiet na zakażenie HIV.

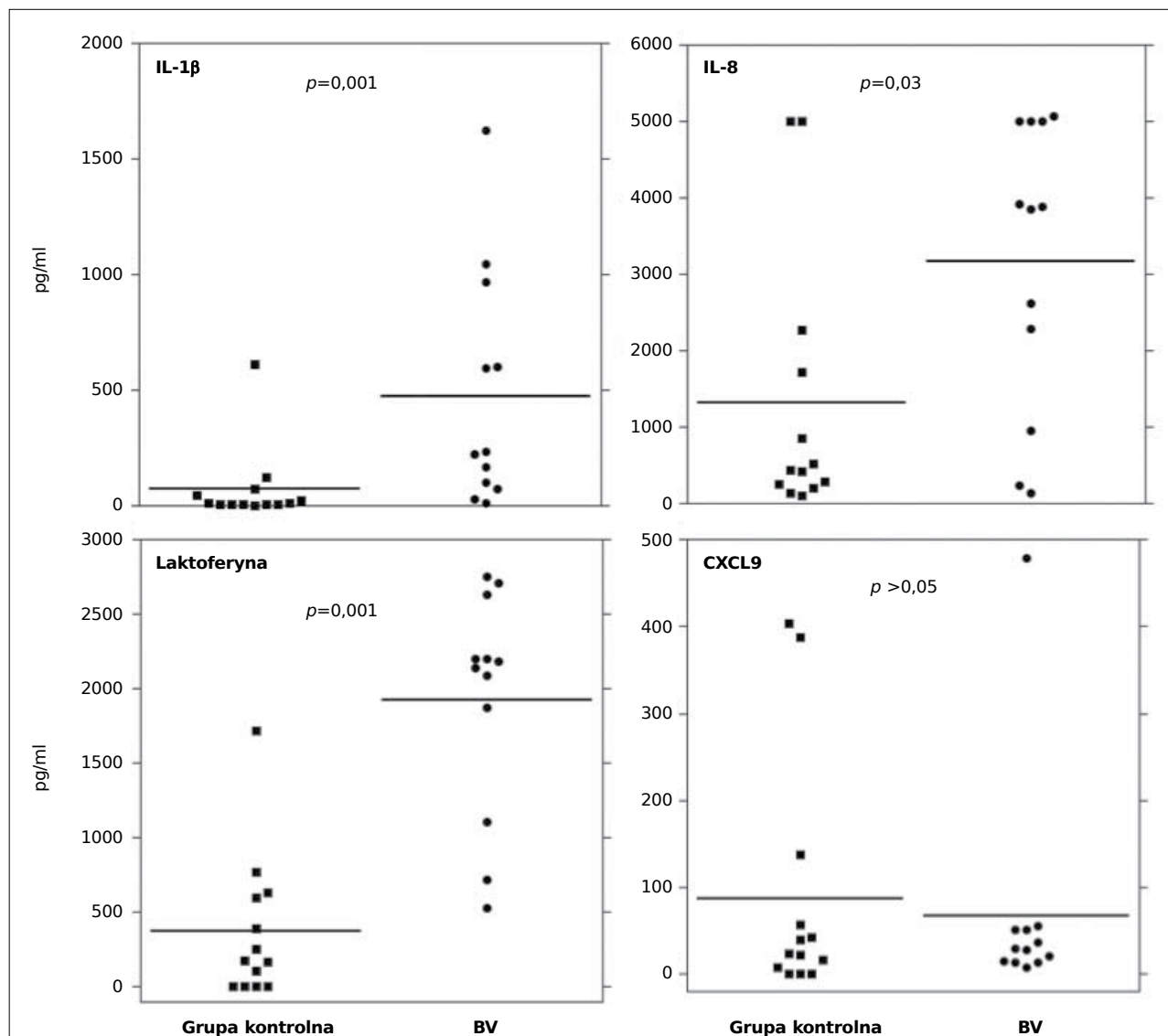
Związek między BV a ryzykiem zakażenia HIV wykazano w wielu badaniach przekrojowych²¹⁻²³ i obserwacyjnych,^{24,25} gdzie zakażenie HIV występowało częściej u kobiet z BV niż u kobiet bez takiego zakażenia. Co więcej, wykazano, że u kobiet z regionu subsaharyjskiego, u których flora bakteryjna pochwy nie jest zdominowana przez *Lactobacillus*, prawdopodobieństwo zakażenia HIV jest 2-3 razy większe nawet po uwzględnieniu innych czynników ryzyka tego zakaże-



nia.^{20,24-26} W przeprowadzonej w 2008 roku metaanalizie 23 badań wykazano, że BV zwiększa ryzyko zakażenia HIV u kobiet o 60%.¹⁵ Wiele zespołów badawczych wykazało także, że wśród kobiet HIV seropozytywnych u tych z bakteryjnym zakażeniem pochwy lub małą ilością *Lactobacillus* liczba cząstek HIV w wydzielinie pochwy była większa.²⁷⁻²⁹ Co więcej, wykazano, że wydzielina pochwy kobiet z BV może stymulować ekspresję HIV *in vitro*.³⁰

Co ciekawe, w mikrobiotach związanych z BV występować mogą bakterie, które są bardziej powiązane z większą ekspresją HIV w wydzielinach dróg płciowych niż inne. Autorzy artykułu w swoich badaniach wykazali istotną dodatnią korelację między ilością *M. hominis* a wydalaniem HIV do dróg płciowych w analizie wieloczynnikowej kontrolowanej mianem wirusa w osoczu.²⁹ Stwierdzili również, że miano HIV u kobiet z niskim stężeniem *Lactobacillus* i wysokim stężeniem *M. hominis* było stukrotnie większe niż u kobiet z wysokim stężeniem *Lactobacillus* i niskim *M. hominis*. Nie wykazali jednak istotnego związku między *G. vaginalis* a wydalaniem HIV w drogach płciowych. Wyniki tych badań wskazują, że bakteryjne zakażenie pochwy oraz pewne typy związanych z BV bakterii mogą szcze-

wych niż inne. Autorzy artykułu w swoich badaniach wykazali istotną dodatnią korelację między ilością *M. hominis* a wydalaniem HIV do dróg płciowych w analizie wieloczynnikowej kontrolowanej mianem wirusa w osoczu.²⁹ Stwierdzili również, że miano HIV u kobiet z niskim stężeniem *Lactobacillus* i wysokim stężeniem *M. hominis* było stukrotnie większe niż u kobiet z wysokim stężeniem *Lactobacillus* i niskim *M. hominis*. Nie wykazali jednak istotnego związku między *G. vaginalis* a wydalaniem HIV w drogach płciowych. Wyniki tych badań wskazują, że bakteryjne zakażenie pochwy oraz pewne typy związanych z BV bakterii mogą szcze-

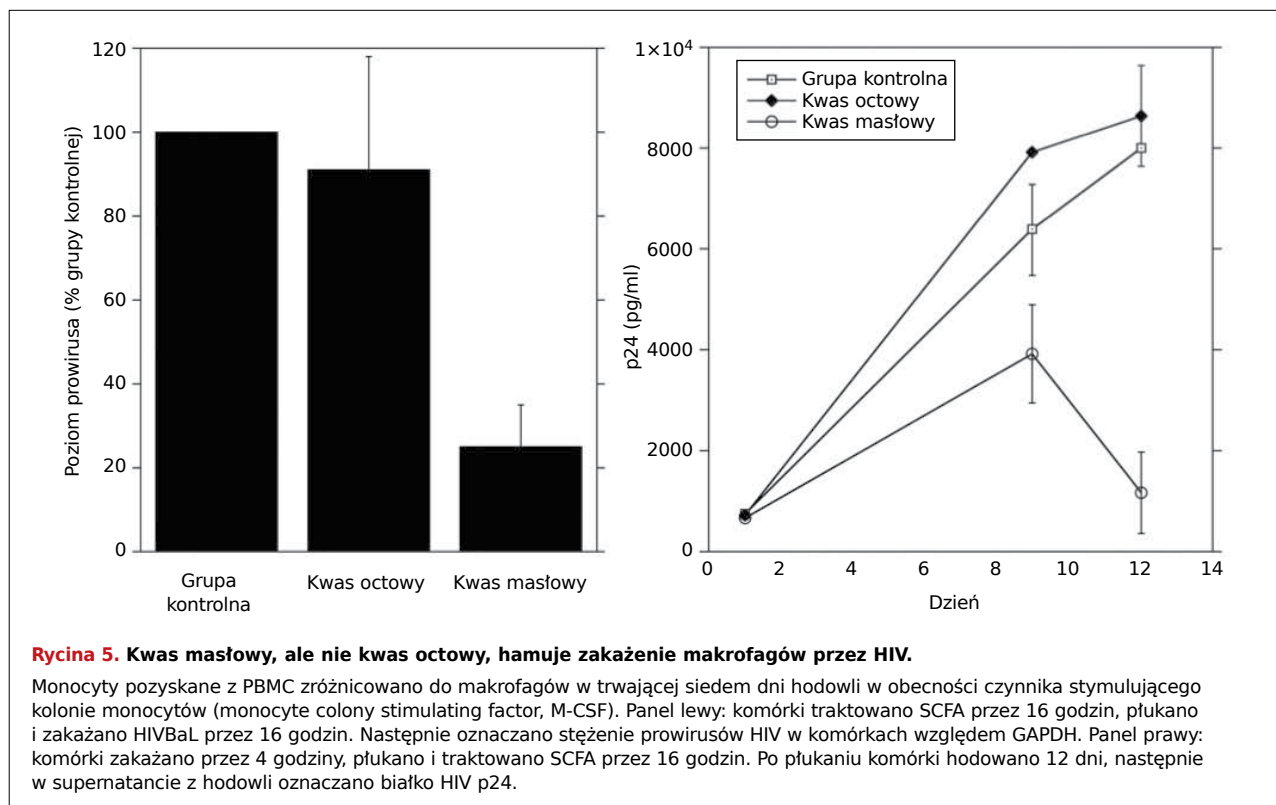


Rycina 3. Bakteryjne zakażenie pochwy zwiększa stężenie cytokin prozapalnych w dolnym odcinku dróg moczowo-płciowych.

Wydzieliny z pochwy pobrano od kobiet bez zakażeń przenoszonych drogą płciową oraz kobiet z BV, ale bez innych chorób przenoszonych drogą płciową. Stężenia IL-1 β , IL-8 i CXCL9 oznaczano, wykorzystując Cytometric Bead Arrays (BD Biosciences). Do wykrycia laktoferyny wykorzystano sporządzone na potrzeby badania macierze, do wykonania których wykorzystano złoża pokryte przeciwciałem króliczym przeciwko laktoferynie. Wszystkie macierze oceniano w urządzeniu FacsCalibur, a stężenie cytokin oznaczano, wykorzystując oprogramowanie BD CBA (BD Biosciences¹⁰⁶).

gólnie silnie wpływać na ekspresję HIV w drogach płciowych. Jest to ważne spostrzeżenie, ponieważ poziom ekspresji HIV, w wydzielinach z dróg płciowych jest kluczowym czynnikiem w przenoszeniu zakażenia HIV od kobiet do mężczyzn.

Przedstawione powyżej wyniki badań wyraźnie potwierdzają związek między BV a odsetkami zakażenia i ekspresją HIV. Mechanizmy, w wyniku których BV prowadzi do zwiększonej podatności i wydalania wirusa, pozostają jednak nieznanne. Pomocny w określe-



receptoprów toll-podobnych (toll like receptors, TLR), sprzyjające propagacji HIV (ryc. 3).⁴³ Kilka zespołów badawczych wykazało zwiększone stężenie cytokin prozapalnych w wydzielinie z pochwy u kobiet z BV.⁴³ W wielu z tych badań wykazano wzrost stężenia IL-1 β w wydzielinie z pochwy pobranej od kobiet z BV, podczas gdy w innych obserwowano także wzrost stężenia IL-8 i IL-1 α , choć nie zawsze stwierdzano zwiększenie stężenia tej ostatniej cytokiny.^{44,49} Wydzieliny pochwo- we kobiet z potwierdzonym BV na ogół charakteryzu- ją się zwiększonym stężeniem RANTES i IL-6, choć w większości przypadków stężenie tych mediatorów stanu zapalnego nie osiąga istotności statystycznej w porównaniu z materiałem pozyskany od kobiet bez BV.⁴³ Ponadto wydzieliny w układzie płciowym kobiet z BV mogą stymulować komórki za pośrednictwem TLR2,⁵⁰ co wskazuje, że produkty bakterii Gram+, takie jak peptydoglikan, mogą uczestniczyć w indukcji produkcji cytokin prozapalnych w BV.

Sformułowano hipotezę, że cytokiny prozapalne mogą zwiększać podatność na zakażenie HIV, prowadząc do uszkodzenia błony śluzowej pochwy, co pozwa-

la HIV na przełamanie bariery nabłonka.^{17,20} Gdy HIV przedostanie się do położonych głębiej tkanek, prawdopodobnie atakuje limfocyty CD4⁺, makrofagi i komórki dendrytyczne, które ulegają rekrutacji do miejsca występowania zapalenia.²⁰ Ostatnio Ballweber i wsp. wykazali, że komórki Langerhansa w nabłonku pochwy mogą pobierać zakaźne cząstki wirusa i przenosić je do limfocytów T CD4⁺, same nie ulegając przy tym zakaże- niu.⁵¹ Ponadto oba ligandy TLR oraz cytokiny prozapal- ne mogą aktywować NF- κ B, co, jak wykazano, zwiększa ekspresję HIV w komórkach.^{52,53} Dane te wspierają hipotezę, że BV dostarcza środowiska prozapalnego, które może promować zakażenie HIV oraz zwiększyć ekspresję wirusa. W związku z tym sugerowano, że hamowanie wrodzonych odpowiedzi zapalnych układu odpornościowego może być ważne w rozprzestrzenia- niu zakażenia HIV.⁵⁴

Wykazano także, że związane z BV bakterie bez- tlenowe produkują duże ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (short chain fatty acids, SCFA), w tym kwasy octowy i masłowy. Te drobnocząstecz- kowe związki występują w stężeniach milimolarnych



w wydzielinach z pochwy kobiet BV+ i mogą przenikać przez błonę komórkową na drodze dyfuzji niejonowej.⁵⁶ SCFA, a zwłaszcza kwas masłowy, mogą być też transportowane do wnętrza komórek przez klasę transporterów znanych jako transportery monokarboxylowe lub MCT (monocarboxylate transporters), występujące powszechnie w tkankach, w tym w komórkach nabłonka i leukocytach.⁵⁷⁻⁶² Wykazano, że należący do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G GPR43, który ulega ekspresji na powierzchni monocytów i neutrofilów, wiąże SCFA i indukuje przekazywanie sygnałów.⁶³⁻⁶⁵

SCFA mogą regulować wiele odpowiedzi układu odpornościowego, w tym migrację komórek, produkcję cytokin, fagocytozę oraz apoptozę w sposób zależny od ich rodzaju i stężenia.⁵⁵ Wykorzystując stężenia tych związków występujących w wydzielinach z pochwy kobiet z BV+, autorzy artykułu wykazali, że duże stężenie SCFA (20 mM) indukuje produkcję IL-8, IL-6 i IL-1β przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC) *in vitro* (ryc. 4).⁶⁶ Ponadto stwierdzili, że nawet w małych stężeniach SCFA połączone z ligandami TLR2 i TLR7, ale nie z ligandami TLR4, nasilają produkcję IL-8 i TNFα.⁶⁶ Ze względu na daleki zasięg ich działania na odpowiedzi układu odpornościowego i ekspresję genów⁶⁷⁻⁷² ważne będzie określenie, w jaki sposób SCFA mogą wpływać na zakażenie i ekspresję HIV w komórkach docelowych. Autorzy artykułu stwierdzili, że kwas masłowy ogranicza zarówno powstawanie prowirusa HIV, jak i produkcję wirusowego białka p24 przez makrofagi (ryc. 5). Obserwacje te wskazują, że SCFA mogą pełnić przeciwstawną rolę w podatności na zakażenie HIV. Z jednej strony mogą indukować środowisko prozapalne w błonie, a zatem zwiększać stopień zakażenia HIV. Z drugiej strony SCFA mogą bezpośrednio ograniczać zakażenie komórek docelowych. Nadal nie wiadomo, dlaczego różne SCFA mają tak różny wpływ na odpowiedź komórek układu odpornościowego.

Obok indukcji cytokin prozapalnych mikrobiota związana z BV wytwarza również szereg enzymów i produktów ubocznych, takich jak sialidazy, glikozydazy i proteazy.¹⁴ Związki te mogą odpowiadać za oporność gospodarza na patogeny przez 1) rozkład mucyny, składnika ochronnej błony śluzowej dróg moczowo-płciowych, 2) degradację wrodzonych czynników o działaniu skierowanym przeciwko mikroorganizmom obecnym w błonie śluzowej, takich jak wydzielany inhibitor leukoproteazy (secretory leukoprotease inhibitor, SLPI), beta-defensyny i rozpuszczal-

na IgA lub 3) przez inaktywowanie komórek układu odpornościowego.^{73,74} Ponadto te aktywności enzymatyczne, które umożliwiają przyleganie mikroorganizmów do błony śluzowej oraz zapewniają pożywienie bakteriom, mogą zaburzyć integralność nabłonka pochwy. To z kolei może zatem pozwolić HIV na zdobycie dostępu do leżącej głębiej warstwy parenchymalnej i zwiększa podatność na zakażenie HIV. Co ciekawe, obecność niektórych cytokin prozapalnych, takich jak IL-1β i IL-8, także łączy się wzrostem aktywności enzymów hydrolitycznych związanych z BV.⁷⁵

Rzęsistek pochwy i HIV

Zakażenie rzęsistkiem pochwowym jest najczęściej występującym niewirusowym zakażeniem przenoszonym drogą płciową; w 1999 r. szacowanym przez WHO na 173 miliony przypadków.⁷⁶ W badaniu, którym w latach 2001-2004 objęto w Stanach Zjednoczonych kobiety w wieku 14-49 r.ż., oszacowano rozpowszechnienie zakażenia rzęsistkiem na 3,2%.⁷⁷ Ponad 80% przypadków w chwili badania było bezobjawowych.⁷⁷ W przeszłości zakażenie TV uznawano za zwykłą niedogodność, prawdopodobnie właśnie dlatego, że u tak wielu kobiet było ono bezobjawowe. Rosnąca w ostatnich latach świadomość, że zakażenie TV związane jest ze zwiększoną podatnością na HIV oraz innymi poważnymi problemami zdrowotnymi, takimi jak przedwczesne porody, a także sama częstość zakażeń TV uświadomiły, potrzebę lepszej reakcji ze strony systemu ochrony zdrowia publicznego.⁷⁶ Ostatnio pojawiły się prace przeglądowe poświęcone immunologii, epidemiologii i biologii zakażenia TV.^{78,79}

Badania wykazujące związek między TV a zakażeniem HIV

W wielu badaniach wykazano wzrost konwersji HIV związany z zakażeniem TV. W badaniu obserwacyjnym Laga i wsp.⁸⁰ stwierdzili związek między wzrostem serokonwersji HIV a zakażeniem TV u 531 kobiet bez zakażenia HIV-1 zajmujących się prostytucją w Kinszasie w Zairze, gdzie poddawano je comiesięcznym badaniom przesiewowym. Badanie prospektywne obejmujące 1335 kobiet w Kenii monitorowanych co miesiąc przez medianę 566 dni wykazało, w analizie wieloczynnikowej, że zakażenie TV wiązało się ze zwiększeniem ryzyka serokonwersji HIV-1 o 1,52.⁸¹ W badaniu kliniczno-kontrolnym Van Der Pol i wsp.⁸²



wykorzystali PCR do wykrywania rzesistka pochwowego u kobiet z populacji ogólnej Ugandy i Zimbabwe. Analiza wieloczynnikowa wykazała skorygowany iloraz szans nabycia HIV równy 2,74. Mavedzenge i wsp. wykazali, że TV zwiększał ryzyko serokonwersji HIV u kobiet w Afryce Południowej i Zimbabwe (iloraz szans 2,6).⁸³

Badania wskazujące na związek między TV a wydalaniem HIV

Zakażenie rzesistkiem pochwowym było związane także ze zwiększonym wydalaniem cząstek HIV u kobiet z współwystępującym zakażeniem tym wirusem. W grupie Amerykanek żyjących z HIV do wydalania cząstek HIV dochodziło częściej u badanych zakażonych TV. Terapia zakażenia rzesistkiem pochwowym prowadziła do zmniejszenia wydalania HIV obserwowanego po 3 miesiącach od podjęcia leczenia.⁸⁴ W badaniu przeprowadzonym w Kenii wykazano zmniejszenie wydalania HIV po terapii zakażenia rzesistkiem pochwowym.⁸⁵ Również w Tanzanii wykazano, że u kobiet ze współistniejącym zakażeniem HSV/HIV zakażenie TV było związane z nasilonym wydalaniem HIV.⁸⁶

Przerwanie bariery nabłonka przez TV

Podczas gdy u niektórych kobiet zakażenie rzesistkiem pochwowym może być bezobjawowe, u innych może indukować nasilone zmiany w nabłonku. Pochwa i szyjka macicy mogą być objęte stanem zapalnym, obrzękiem, z erozją nabłonka i miejscowymi punktowymi wybroczynami, określanymi jako „truskawkowa szyjka macicy” (strawberry cervix).⁸⁷ Mechanizm tych skrajnych zmian w nabłonku nie został w pełni wyjaśniony, jednak rzesistek pochwoy łączy się z komórkami nabłonka za pośrednictwem adhezyn, niszczy warstwę śluzu i prowadzi do apoptozy tych komórek. TV promuje też zmiany zapalne mogące przyczynić się do uszkodzenia nabłonka (patrz dalej w tekście).

Przyleganie TV do komórek nabłonka jest ważnym etapem procesu niszczenia nabłonka i może obejmować lipofosfoligandy, białka błony komórkowej pasożyta, jak również lektyny z komórek gospodarza.⁸⁸⁻⁹¹ Rzesistek pochwoy wydziela także proteazy i inne czynniki wywierające bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki, które może uszkadzać zarówno macierz zewnątrzkomórkową, jak i białka o działa-

niu przeciwbakteryjnym.^{79,92} Niektóre z tych proteaz wywołują apoptozę komórek nabłonka *in vitro*.⁹³

Aby określić możliwe mechanizmy, za pośrednictwem których TV może zwiększać podatność na zakażenie HIV, Guenther i wsp.⁹⁴ ocenili wpływ rzesistka na spolaryzowany nabłonek *in vitro*. Dodanie TV do komórek jednokomórkowej warstwy nabłonka naruszało integralność nabłonka, co oceniano mierząc oporność elektryczną. Zakłócenie to było wystarczające do przejścia HIV do boczno-podstawnej części takiej jednokomórkowej warstwy.

Rzesistek pochwoy może wpływać na funkcję bariery zapewnianą przez komórki nabłonka, a mucyny dostarczają także warstwy ochronnej, która może wychwytywać cząsteczki HIV, zapobiegając w ten sposób zakażeniu. Wykazano, że izolat TV wydziela wiele proteaz,⁹⁵ a ponieważ mucyny zawierają szkielet białkowy, proteazy te mają zdolność do ich degradacji.

Odporność/stan zapalny a TV

Zakażenie TV prowadzić może do zmian w przebiegu wrodzonych i nabytych odpowiedzi układu odpornościowego w drogach moczowo-płciowych kobiet, co może się przyczynić do zwiększonej podatności na zakażenie HIV. Niedawno dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat oddziaływań układu immunologicznego i TV.⁷⁸ Zakażenie TV prowadzi do rekrutacji komórek układu odpornościowego do błony śluzowej pochwy i zapalenia. Liczba limfocytów, w tym tych, w których zachodzi ekspresja CD4, jest zwiększona w wymazach pobranych z błony śluzowej kobiet zakażonych TV.^{81,96,97} Również liczba neutrofilów jest zwiększona u kobiet zakażonych rzesistkiem; nie wykazano jednak, czy wiąże się to z podatnością na zakażenie HIV.^{44,79}

Zakażenie TV prowadzi także do zwiększenia produkcji cytokin prozapalnych w wydzielinach dróg płciowych, które na wiele sposobów mogą wpływać na podatność na zakażenie HIV i wydalanie wirusa (patrz sekcja poświęcona BV powyżej). W jednym z badań wykazano na przykład zwiększone stężenie IL-1 β w drogach płciowych kobiet zakażonych HIV i ze współwystępującym zakażeniem TV.⁹⁸ Wśród ciężarnych z BV stężenie IL-1 β i IL-8 było zwiększone u kobiet ze współwystępującym zakażeniem TV.⁴⁴ Inkubacja zakażonych HIV jednojądrzastych komórek z krwi obwodowej w stanie spoczynku indukowała ekspresję HIV w sposób zależny od produkcji TNF α .⁹⁴ Próbkę wydzieliny pochwy pobrane od kobiet z TV



indukowały wytwarzanie IL-8 przez komórki prezentujące TLR4, co sugerowało obecność w drogach płciowych zakażonych kobiet ligandu zależnego od TLR4.⁹⁹ Wydzieliny z pochwy zebrane po ustąpieniu zakażenia cechowały się słabszą aktywnością stymulującą, wykazano jednak, że TV ma w pewnych warunkach działanie immunosupresyjne, ponieważ może indukować apoptozę makrofagów przez ich aktywację, może też hamować produkcję prozapalnych cytokin przez te komórki.^{100,101}

Zmiany mikrobiota bakteryjnej związane z TV

Przedstawione powyżej wyniki badań wskazują, że samo zakażenie TV może zmieniać podatność na infekcję przez przerwanie ciągłości nabłonka lub indukcję stanu zapalnego. Często jednak stwierdza się współwystępowanie zakażenia rzęsistkiem pochwowym z BV. W latach 2001-2004 National Health and Examination Survey wykazało, że u około połowy kobiet zakażonych rzęsistkiem występuje także bakteryjne zakażenie pochwy.¹⁰² Wskazuje to na dodatkowy czynnik zwiększający podatność na zakażenie HIV przy współistnieniu zakażenia TV – to ostatnie może prowadzić do zmian flory bakteryjnej, co może wpływać na podatność na HIV. Podczas gdy większość badań wykazujących związek między TV i HIV uwzględniała współwystępowanie BV,^{81,82} nie oceniano w nich bardziej subtelnych zmian flory bakteryjnej pochwy. Na przykład kobiety wolne od BV, o niskim mianie wytwarzających H₂O₂ bakterii *Lactobacillus*, mimo niewystępowania BV mogą być podatniejsze na zakażenie HIV i TV. U kobiet z Kenii zakażenie TV wiązało się z izolacją mniejszej liczby bakterii *Lactobacillus* wytwarzających H₂O₂.¹⁰³ Badanie przeprowadzone w populacji kobiet w Stanach Zjednoczonych wykazało związek między TV a mniejszą liczbą *Lactobacillus* w pochwie, co oceniono na podstawie barwienia Gram.¹⁰⁴ Inna możliwość to fakt, że TV bezpośrednio wpływa na florę bakteryjną dróg moczowo-płciowych. W badaniu kobiet objętych opieką kliniki zajmującej się leczeniem chorób przenoszonych drogą płciową w Afryce Południowej częstość zakażeń TV dodatkowo korelowała z punktacją Nugenta, od 12% pacjentek z punktacją niską (3 lub mniej punktów) do 33% u tych z punktacją wyższą.¹⁰⁵ Autorzy badania postawili hipotezę, że zakażenie TV może prowadzić do większej podatności na BV. Jest to logiczne z mechanistycznego punktu widzenia, ponieważ zakażenie rzęsistkiem powoduje zmiany pH pochwy, co, jak wykaza-

no, prowadzi do zmian składu flory bakteryjnej pochwy. W takim mechanizmie zakażenie TV może prowadzić do eliminacji ze środowiska produkujących H₂O₂ bakterii *Lactobacillus*.

Podsumowanie

Drogi płciowe kobiet są chronione przed organizmami patogennymi przez wrodzoną i nabytą odpowiedź układu immunologicznego, prawidłową florę bakteryjną dróg moczowo-płciowych oraz nabłonek. Zaburzenia wywoływane w drogach płciowych przez BV lub TV prowadzą do różnych zmian w immunologii i w fizjologii, które czynią dolny odcinek dróg płciowych podatniejszym na zakażenie HIV. Zmiany te obejmują obecność substancji produkowanych przez bakterie (np. ligandów TLR, SCFA i sialidów), indukcję produkcji cytokin prozapalnych (np. IL-1 β), rekrutację komórek docelowych do miejsca stanu zapalnego (np. limfocytów CD4+) oraz utratę integralności nabłonka pochwy. Biorąc pod uwagę heterogenność flory bakteryjnej u różnych osób i zróżnicowanie odpowiedzi gospodarza na mikroorganizmy, konieczne są dalsze badania, które pozwolą określić, w jaki sposób zmiany związane z BV i TV mogą wpływać na podatność na zakażenie HIV.

Finansowanie

Praca powstała przy wsparciu grantów NIH: U19 AI076981 i P01 AI082971.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Copyright 2012 Bentham Science Publishers. This translation of the article The Role of Bacterial Vaginosis and Trichomonas in HIV Transmission Across The Female Genital Tract by Paria Mirmonsef, Laurie Krass, Alan Landay, Gregory T. Spear from Current HIV Research, 2012, 10, 202-210 is reproduced with permission of Bentham Science Publishers.

Piśmiennictwo

1. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27(2): 251-6.
2. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008; 30(3): 453-68.
3. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118(5): 533-49.



4. Marrazzo JM. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused?. *Anaerobe* 2011; 17(4): 186-90.
5. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74(15): 4898-909.
6. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005; 353(18): 1899-911.
7. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74(1): 14-22.
8. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29(2): 297-301.
9. Spear GT, Gilbert D, Landay AL, et al. Pyrosequencing of the genital microbiotas of HIV-seropositive and -seronegative women reveals *Lactobacillus iners* as the predominant *Lactobacillus* Species. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77(1): 378-81.
10. Anukam KC, Osazuwa EO, Ahonkhai I, Reid G. *Lactobacillus* vaginal microbiota of women attending a reproductive health care service in Benin city, Nigeria. *Sex Transm Dis* 2006; 33(1): 59-62.
11. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J* 2007; 1(2): 121-33.
12. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 Aug 19.
13. Hummelen R, Fernandes AD, Macklaim JM, et al. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. *PLoS One* 2010; 5(8): e12078.
14. Hillier SL. The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 Suppl 1: S17-21.
15. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22(12): 1493-501.
16. Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2007; 196(11): 1692-7.
17. Kaul R, Pettengell C, Sheth PM, et al. The genital tract immune milieu: an important determinant of HIV susceptibility and secondary transmission. *J Reprod Immunol* 2008; 77(1): 32-40.
18. Chernes TL, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, Hillier SL. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B *Streptococcus* colonization. *Clin Infect Dis* 2005; 40(10): 1422-8.
19. Allsworth JE, Lewis VA, Peipert JF. Viral sexually transmitted infections and bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Sex Transm Dis* 2008; 35(9): 791-6.
20. Thurman AR, Doncel GF. Innate immunity and inflammatory response to *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis: relationship to HIV acquisition. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(2): 89-98.
21. van De Wijgert JH, Mason PR, et al. Intravaginal practices, vaginal flora disturbances, and acquisition of sexually transmitted diseases in Zimbabwean women. *J Infect Dis* 2000; 181(2): 587-94.
22. Cohen CR, Duerr A, Pruthithada N, et al. Bacterial vaginosis and HIV seroprevalence among female commercial sex workers in Chiang Mai, Thailand. *Aids* 1995; 9(9): 1093-7.
23. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis (see comments) (published erratum appears in *Lancet* 1997 Oct 4;350(9083):1036). *Lancet* 1997; 350(9077): 546-50.
24. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999; 180(6): 1863-8.
25. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtimavalye LA, Yang LP, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *Aids* 1998; 12(13): 1699-706.
26. Myer L, Denny L, Telerant R, Souza M, Wright TC, Jr, Kuhn L. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005; 192(8): 1372-80.
27. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 894-6.
28. Coleman JS, Hitti J, Bukusi EA, et al. Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts. *Aids* 2007; 21(6): 755-9.
29. Sha BE, Zariffard MR, Wang QJ, et al. Female genital-tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*. *J Infect Dis* 2005; 191(1): 25-32.
30. Al-Harathi L, Roebuck KA, Olinger GG, et al. Bacterial vaginosis-associated microflora isolated from the female genital tract activates HIV-1 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21(3): 194-202.
31. Patton DL, Sweeney YC, Cummings PK, Meyn L, Rabe LK, Hillier SL. Safety and efficacy evaluations for vaginal and rectal use of BufferGel in the macaque model. *Sex Transm Dis* 2004; 31(5): 290-6.
32. Spear GT, Gilbert D, Sikaroodi M, et al. Identification of rhesus macaque genital microbiota by 16S pyrosequencing shows similarities to human bacterial vaginosis: implications for use as an animal model for HIV vaginal infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26(2): 193-200.
33. Doyle L, Young CL, Jang SS, Hillier SL. Normal vaginal aerobic and anaerobic bacterial flora of the rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol* 1991; 20(8): 409-13.
34. Mirmonsef P, Gilbert D, Veazey RS, Wang J, Kendrick SR, Spear GT. A Comparison of Lower Genital Tract Glycogen and Lactic Acid Levels in Women and Macaques: Implications for HIV and SIV Susceptibility. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011.
35. Patton DL, Sweeney YC, Balkus JE, et al. Preclinical safety assessments of UC781 anti-human immunodeficiency virus topical microbicide formulations. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(5): 1608-15.
36. Lagenaur LA, Sanders-Beer BE, Brichacek B, et al. Prevention of vaginal SHIV transmission in macaques by a live recombinant *Lactobacillus*. *Mucosal Immunol* 2011; 4(6): 648-57.
37. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1999; 1(4): 285-92.
38. Paavonen J. Physiology and ecology of the vagina. *Scand J Infect Dis Suppl* 1983; 40: 31-5.
39. Hillier SL, Krohn MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3): 369-73.
40. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993; 16 Suppl 4: S273-81.
41. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 200.
42. O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 120.
43. St John E, Mares D, Spear GT. Bacterial vaginosis and host immunity. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4(1): 22-8.
44. Cauce S, Culhane JF. Modulation of vaginal immune response among pregnant women with bacterial vaginosis by *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and yeast. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 133 e1-7.
45. Cauce S, Driussi S, Guaschino S, Isola M, Quadrifoglio F. Correlation of local interleukin-1beta levels with specific IgA response against *Gardnerella vaginalis* cytolyisin in women with bacterial vaginosis. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(5): 257-64.
46. Cauce S, Guaschino S, De Aloysio D, et al. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women. *Mol Hum Reprod* 2003; 9(1): 53-8.

47. Wennerholm UB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, et al. Interleukin-1alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(5): 508-14.
48. Imseis HM, Greig PC, Livengood CH, 3rd, Shunior E, Durda P, Erikson M. Characterization of the inflammatory cytokines in the vagina during pregnancy and labor and with bacterial vaginosis. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4(2): 90-4.
49. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwabke JR. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 2006; 193(4): 556-62.
50. Mares D, Simoes JA, Novak RM, Spear GT. TLR2-mediated cell stimulation in bacterial vaginosis. *J Reprod Immunol* 2008; 77: 91.
51. Ballweber L, Robinson B, Kreger A, et al. Vaginal Langerhans cells non-productively transporting HIV-1 mediate infection of T cells. *J Virol* 2011.
52. Al-Harhi L, Spear GT, Hashemi FB, Landay A, Sha BE, Roebuck KA. A human immunodeficiency virus (HIV)-inducing factor from the female genital tract activates HIV-1 gene expression through the kappaB enhancer. *J Infect Dis* 1998; 178(5): 1343-51.
53. Spear GT, al-Harhi L, Sha B, et al. A potent activator of HIV-1 replication is present in the genital tract of a subset of HIV-1-infected and uninfected women. *Aids* 1997; 11(11): 1319-26.
54. Li Q, Estes JD, Schlievert PM, Duan L, et al. Glycerol monolaurate prevents mucosal SIV transmission. *Nature* 2009; 458(7241): 1034-8.
55. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, et al. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(3): 190-5.
56. Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract* 2006; 21(4): 351-66.
57. Kuchiwa T, Nio-Kobayashi J, Takahashi-Iwanaga H, Yajima T, Iwanaga T. Cellular expression of monocarboxylate transporters in the female reproductive organ of mice: implications for the genital lactate shuttle. *Histochem Cell Biol* 2011; 135(4): 351-60.
58. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Ferreira L, et al. Increasing expression of monocarboxylate transporters 1 and 4 along progression to invasive cervical carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(4): 568-74.
59. Cuff MA, Lambert DW, Shirazi-Beechey SP. Substrate-induced regulation of the human colonic monocarboxylate transporter, MCT1. *J Physiol* 2002; 539(Pt 2): 361-71.
60. Morris ME, Felmler MA. Overview of the proton-coupled MCT (SLC16A) family of transporters: characterization, function and role in the transport of the drug of abuse gamma-hydroxybutyric acid. *AAPS J* 2008; 10(2): 311-21.
61. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(4): 684-95.
62. Thibault R, De Coppet P, Daly K, et al. Down-regulation of the monocarboxylate transporter 1 is involved in butyrate deficiency during intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2007; 133(6): 1916-27.
63. Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278(28): 25481-9.
64. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003; 278(13): 11312-9.
65. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461(7268): 1282-6.
66. Mirmonsef P, Zariffard MR, Gilbert D, Makinde H, Landay AL, Spear GT. Short-Chain Fatty Acids Induce Pro-Inflammatory Cytokine Production Alone and in Combination with Toll-Like Receptor Ligands. *Am J Reprod Immunol* 2011.
67. Segain JP, Raingeard de la Bletiere D, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000 ; 47(3): 397-403.
68. Luhrs H, Gerke T, Muller JG, et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(4): 458-66.
69. Luhrs H, Kudlich T, Neumann M, et al. Butyrate-enhanced TNFalpha-induced apoptosis is associated with inhibition of NFkappaB. *Anticancer Res* 2002; 22(3): 1561-8.
70. Kantor B, Ma H, Webster-Cyriaque J, Monahan PE, Kafri T. Epigenetic activation of unintegrated HIV-1 genomes by gut-associated short chain fatty acids and its implications for HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(44): 18786-91.
71. Quivy V, Adam E, Collette Y, et al. Synergistic activation of human immunodeficiency virus type 1 promoter activity by NFkappaB and inhibitors of deacetylases: potential perspectives for the development of therapeutic strategies. *J Virol* 2002; 76(21): 11091-103.
72. Sanderson IR. Short chain fatty acid regulation of signaling genes expressed by the intestinal epithelium. *J Nutr* 2004; 134(9): 2450S-4S.
73. Pilatte Y, Bignon J, Lambre CR. Sialic acids as important molecules in the regulation of the immune system: pathophysiological implications of sialidases in immunity. *Glycobiology* 1993; 3(3): 201-18.
74. Wiggins R, Hicks SJ, Soothill PW, Millar MR, Corfield AP. Mucinases and sialidases: their role in the pathogenesis of sexually transmitted infections in the female genital tract. *Sex Transm Infect* 2001; 77(6): 402-8.
75. Cauci S, Culhane JF, Di Santolo M, McCollum K. Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1): 132 e1-7.
76. McClelland RS. *Trichomonas vaginalis* infection: can we afford to do nothing? *J Infect Dis* 2008; 197(4): 487-9.
77. Allsworth JE, Ratner JA, Peipert JF. Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* 2009; 36(12): 738-44.
78. Fichorova RN. Impact of T. vaginalis infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 83(1-2): 185-9.
79. Schwabke JR, Burgess D. Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(4): 794-803.
80. Laga M, Alary M, Nzila N, et al. Condom promotion, sexually transmitted diseases treatment, and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers. *Lancet* 1994; 344(8917): 246-8.
81. McClelland RS, Sangare L, Hassan WM, et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. *J Infect Dis* 2007; 195(5): 698-702.
82. Van Der Pol B, Kwok C, Pierre-Louis B, et al. *Trichomonas vaginalis* infection and human immunodeficiency virus acquisition in African women. *J Infect Dis* 2008; 197(4): 548-54.
83. Mavedzenge SN, Pol BV, Cheng H, et al. Epidemiological synergy of *Trichomonas vaginalis* and HIV in Zimbabwean and South African women. *Sex Transm Dis* 2010; 37(7): 460-6.
84. Kissinger P, Amedee A, Clark RA, et al. *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. *Sex Transm Dis* 2009; 36(1): 11-6.
85. Wang CC, McClelland RS, Reilly M, et al. The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2001; 183(7): 1017-22.
86. Tanton C, Weiss HA, Le Goff J, et al. Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women. *PLoS ONE* 2011; 6(3): e17480.
87. Leherer MW, Alderete JF. Biology of trichomonosis. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13(1): 37-45.
88. Bastida-Corcuera FD, Okumura CY, Colocoussi A, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan mutants have reduced adherence and cytotoxicity to human ectocervical cells. *Eukaryot Cell* 2005; 4(11): 1951-8.
89. Okumura CY, Baum LG, Johnson PJ. Galectin-1 on cervical epithelial cells is a receptor for the sexually transmitted human parasite *Trichomonas vaginalis*. *Cell Microbiol* 2008; 10(10): 2078-90.
90. Ryan CM, Mehlert A, Richardson JM, Ferguson MA, Johnson PJ. Chemical structure of *Trichomonas vaginalis* surface lipoglycan: a role for short galactose (β 1-4/3) N-acetylglucosamine repeats in host cell interaction. *J Biol Chem* 2011.



91. Noel CJ, Diaz N, Sicheritz-Ponten T, et al. *Trichomonas vaginalis* vast BspA-like gene family: evidence for functional diversity from structural organisation and transcriptomics. *BMC Genomics* 2010; 11: 99.
92. Yadav M, Dubey ML, Gupta I, Bhatti G, Malla N. Cysteine proteinase 30 in clinical isolates of *T. vaginalis* from symptomatic and asymptomatic infected women. *Exp Parasitol* 2007; 116(4): 399-406.
93. Sommer U, Costello CE, Hayes GR, et al. Identification of *Trichomonas vaginalis* cysteine proteases that induce apoptosis in human vaginal epithelial cells. *J Biol Chem* 2005; 280(25): 23853-60.
94. Guenther PC, Secor WE, Dezzutti CS. *Trichomonas vaginalis* induced epithelial monolayer disruption and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication: implications for the sexual transmission of HIV-1. *Infect Immun* 2005; 73(7): 4155-60.
95. Lehter MW, Sweeney D. Trichomonad invasion of the mucous layer requires adhesins, mucinases, and motility. *Sex Transm Infect* 1999; 75(4): 231-8.
96. Levine WC, Pope V, Bhoomkar A, et al. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 167-74.
97. Kiviat NB, Paavonen JA, Brockway J, et al. Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections. I. Epithelial and inflammatory cellular changes. *JAMA* 1985; 253(7): 989-96.
98. Mitchell C, Hitti J, Paul K, et al. Cervicovaginal shedding of HIV type 1 is related to genital tract inflammation independent of changes in vaginal microbiota. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27(1): 35-9.
99. Zariffard MR, Harwani S, Novak RM, Graham PJ, Ji X, Spear GT. *Trichomonas vaginalis* infection activates cells through toll-like receptor 4. *Clin Immunol* 2004; 111(1): 103-7.
100. Chang JH, Kim SK, Choi IH, Lee SK, Morio T, Chang EJ. Apoptosis of macrophages induced by *Trichomonas vaginalis* through the phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase that locates at downstream of mitochondria-dependent caspase activation. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(4): 638-47.
101. Chang JH, Ryang YS, Morio T, Lee SK, Chang EJ. *Trichomonas vaginalis* inhibits proinflammatory cytokine production in macrophages by suppressing NF-kappaB activation. *Mol Cells* 2004; 18(2): 177-85.
102. Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, McQuillan G, Berman S, Markowitz L. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007; 45(10): 1319-26.
103. Baeten JM, Hassan WM, Chohan V, et al. Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect* 2009; 85(5): 348-53.
104. Torok MR, Miller WC, Hobbs MM, et al. The association between *Trichomonas vaginalis* infection and level of vaginal lactobacilli, in nonpregnant women. *J Infect Dis* 2007; 196(7): 1102-7.
105. Moodley P, Connolly C, Sturm AW. Interrelationships among human immunodeficiency virus type 1 infection, bacterial vaginosis, trichomoniasis, and the presence of yeasts. *J Infect Dis* 2002; 185(1): 69-73.
106. Spear GT, Kendrick SR, Chen HY, et al. Multiplex immunoassay of lower genital tract mucosal fluid from women attending an urban STD clinic shows broadly increased IL1ss and lactoferrin. *PLoS One* 2011; 6(5): e19560.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Agnieszka Serwin

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

W Polsce od wprowadzenia (w 1985 r.) badań serologicznych w kierunku wykrycia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) do 28 lutego 2013 r. odnotowano 16 417 przypadków nowych zakażeń HIV, rozpoznano 2867 przypadków AIDS, 1192 chorych zmarło. Niepokojącym zjawiskiem jest wzrostowy trend liczby nowych przypadków tych zakażeń. Wśród zakażonych dominują osoby podejmujące ryzykowne kontakty homo- lub heteroseksualne, łącznie odpowiadając za ponad 80% przypadków (www.pzh.gov.pl). W tym kontekście znaczenie współistnienia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (zpdp) dla ryzyka zakażenia HIV jest niezwykle istotne.

Integralność nabłonka narządów moczowo-płciowych, w tym wielowarstwowego nierogowaciejącego

nabłonka pochwy, jest główną barierą dla zakażenia HIV-1 drogą kontaktu seksualnego.

W latach 80. XX w. dowiedziono, że zpdp przebiegające z obecnością ubytków w obrębie dróg moczowo-płciowych (np. opryszczka narządów płciowych, kiła, wrzód miękki) zwiększają ryzyko zakażenia HIV drogą kontaktu seksualnego, w świetle różnych badań, od 2 do ponad 20 razy. Zjawisko to nazwano wkrótce synergizmem biologicznym i epidemiologicznym. Jego przyczyny są złożone: rolę odgrywają między innymi uszkodzenie bariery nabłonka dróg moczowo-płciowych ale także rekrutacja komórek, będących celem wirusa oraz zwiększenie powinowactwa wirusa do tych komórek.

Od lat 90. XX w. zaczęto zwracać uwagę, że ryzyko zakażenia HIV zwiększają także zpdp nieprzebiegające z obecnością ubytków w obrębie dróg moczowo-płciowych, jedynie ze stanem zapalnym a często skąpo – lub bezobjawowo: rzeżączka, zakażenie chlamydialne, bakteryjne zakażenie pochwy (bacterial vaginosis, BV) lub rzeżączka. Tym ostatnim infekcjom, w kontekście ich roli w zwiększaniu ryzyka zakażenia HIV, poświęcony jest omawiany artykuł. Wspólną cechą ich obrazu klinicznego jest ponadto



beobjawowy przebieg u co najmniej 50% kobiet, a także potencjalnie niekorzystny wpływ na przebieg i zakończenie ciąży.

Bakteryjne zakażenie pochwy uznawane jest za najczęstszą przyczynę patologicznych upławów. Nie ma dowodów, że można je zaliczyć do zpdp. Występuje u kobiet w wieku rozrodczym i menopauzalnym. Częstość występowania u kobiet rasy kaukaskiej szacowana jest na 5-15%, jest wyższa u Azjatek oraz kobiet rasy czarnej. Uważa się, że większe ryzyko BV występuje u kobiet mających kontakty homoseksualne. Istotą BV jest zastąpienie naturalnej biocenozy pochwy (głównie pałeczek kwasu mlekowego – *Lactobacillus* spp.) przez bakterie beztlenowe. W stanach zapalnych pochwy odgrywają również rolę bakterie tlenowe pochodzące z przewodu pokarmowego, paciorkowce grupy B lub gronkowce. Dzięki metodom molekularnym wyizolowano ostatnio nowe bakterie związane z BV: bacterial vaginosis associated bacteria (BVAB) 1, 2 i 3.

Autorzy artykułu przytaczają kryteria diagnostyczne BV: Amsela i indeks Nugenta. Najnowsze kryteria (z 2002 r., autorstwa Hay P.E. i Ison C.A.), uwzględniają bardziej złożoną (nie tylko wywołaną bakteriami beztlenowymi) etiologię zakażeń pochwy:

Stopień 0: Brak związku z BV, tylko komórki nabłonka, brak pałeczek kwasu mlekowego, sugeruje niedawno przebytą antybiotykoterapię,

Stopień 1 (prawidłowy): dominują w rozmazie pałeczki kwasu mlekowego,

Stopień 2 (pośredni): w rozmazie flora mieszana: *Lactobacillus* spp., obecne także bakterie z rodzaju *Gardnerella* lub *Mobiluncus*,

Stopień 3 (BV): w rozmazie dominuje *Gardnerella* i (lub) *Mobiluncus*, obecne clue cells. Brak lub nieliczne pałeczki kwasu mlekowego.

Stopień 4: niezwiązane z BV, obecne bakterie Gram+, brak pałeczek kwasu mlekowego (zapalenie pochwy wywołane przez bakterie tlenowe).¹

Zakażenie rzesistkiem pochwowym jest obecnie uważane za najczęstsze wyleczalne zpdp i stanowi około 1/3 wszystkich zpdp. Według szacunkowych danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. odnotowano 276,4 miliona nowych zakażeń *Trichomonas (T.) vaginalis* (ogólna chorobowość wynosiła około 190 mln), co stanowiło wzrost o ponad 11% w stosunku do danych z 2005 r., a regionem, gdzie odnotowano największą liczbę przypadków rzesistkowicy, była Afryka (59,7 miliona

nowych zachorowań w 2008 r.). W większości krajów rzesistkowica nie podlega obowiązkowej zgłaszalności i możliwa jest jedynie szacunkowa ocena liczby zachorowań. Nieliczne publikacje w Polskiej Bibliografii Lekarskiej wskazują, między innymi, na wykrywanie zakażenia rzesistkiem pochwowym u 3,8% ciężarnych bez żadnych dolegliwości ze strony narządów moczowo-płciowych. Mimo uwzględnienia rzesistkowicy w formularzach zgłoszenia zachorowania (podejrzenia zachorowania) na chorobę przenoszoną drogą płciową (www.pzh.gov.pl) raporty Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego ani dawnego Instytutu Wenerologii nie wyodrębniają rzesistkowicy z ogólnej liczby nierzeżączkowych zakażeń dolnych odcinków dróg moczowo-płciowych. Częstość zakażenia rzesistkiem pochwowym systematycznie rośnie z wiekiem pacjentek, co stanowi szczególną cechę odróżniającą epidemiologię tego zakażenia od innych wyleczalnych zpdp. Kobiety bez objawów klinicznych stanowią główny rezerwuuar zakażenia.

Diagnostyka laboratoryjna rzesistkowicy opiera się na wyniku badania bezpośredniego w mikroskopie świetlnym (czułość 40-70%), hodowli (czułość do 95%) lub metodzie amplifikacji kwasów nukleinowych (czułość do 100%).

Leczeniem z wyboru w BV i zakażeniu rzesistkiem pochwowym (zgodnie z zaleceniami europejskimi z 2011 r., www.iusti.org) jest doustnie stosowany metronidazol: 400-500 mg 2 x dziennie przez 5-7 dni, lub – jednorazowo: metronidazol 2,0 g lub tynidazol 2,0 g.² Miejscowo (dopochwowo) stosowany metronidazol można stosować jedynie w leczeniu BV.

Do zwiększenia ryzyka zakażeniem HIV-1 przy współistniejącej rzesistkowicy lub BV przyczynia się co najmniej kilka czynników, w tym: zapalna odpowiedź w obrębie błony śluzowej dolnych odcinków dróg moczowo-płciowych, zahamowanie naturalnej odpowiedzi immunologicznej podczas infekcji bakteryjnej lub pierwotniakowej, osłabienie lub przerwanie ciągłości błony śluzowej oraz zmiana prawidłowej flory pochwy.

Nadmiernie wyrażona odpowiedź zapalna może prowadzić do uszkodzenia tkanek i zwiększenia podatności na zakażenie HIV-1. Natomiast słaba lub niedostateczna odpowiedź immunologiczna może umożliwiać przeżycie wirusa. Odpowiedź zapalna, towarzysząca zakażeniu pochwy, powoduje rekrutację komórek docelowych dla HIV-1 (limfocytów CD4⁺, monocytów, makrofagów) w obrębie narządów płcio-



wych, co najprawdopodobniej stanowi główny mechanizm, dzięki któremu zakażenie *T. vaginalis* jest kofaktorem zakażenia HIV-1. Podczas infekcji wzrasta stężenie interleukin (IL): IL-1 β , IL-8 oraz granulocytów obojętnochłonnych w wydzielinie pochwy. IL-8 aktywuje replikację HIV-1. Lipofosfoglikany *T. vaginalis* indukują w sposób dawkozależny ekspresję chemokin, IL-8 i cząstki MIP-3 α (macrophage inflammatory protein, czyli CCL20).

Kationowe polipeptydy antybakteryjne, w tym β -defensyny i inhibitor wydzielniczej leukoproteazy, są głównymi substancjami odpowiedzialnymi za wrodzoną, naturalną odporność błony śluzowej narządów płciowych w stosunku do bakterii, wirusów (także wirusobójcze w stosunku do HIV-1) i grzybów w dolnych odcinkach dróg moczowo-płciowych. W przebiegu zakażenia *T. vaginalis* dochodzi do zmniejszenia stężenia tych substancji.

Punktowe krwawienia w obrębie tarczy szyjki macicy towarzyszące zakażeniu *T. vaginalis* (ang. strawberry cervix) przyczyniają się do inwazji wi-

rusa. Badania *in vitro* wykazały, że zakażenie spolaryzowanych komórek nabłonka szyjki macicy przez *T. vaginalis* indukuje przerwanie integralności nabłonka, produkcję TNF α i zapoczątkowuje łańcuch, prowadzący do replikacji HIV-1.

Ze względu na rozpowszechnienie zakażenia rzęsiestkiem pochwowym oraz bakteryjnego zakażenia pochwy prawdopodobnie stanowią one bardzo ważny, niedoceniany i rzadko zgłaszany czynnik ułatwiający zakażenie HIV drogą kontaktu seksualnego. Brak wiarygodnych danych na temat epidemiologii zakażenia oraz bardzo ograniczona diagnostyka laboratoryjna infekcji *T. vaginalis* w Polsce, mają w tym kontekście szczególne znaczenie i wymagają poprawy.

Piśmiennictwo

1. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002;78(6):413-5.
2. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS; European IUSTI. 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *Int J STD AIDS* 2011; 22(8):421-9.