

Особенности лечения женщин с внутриматочной жидкостью в постменопаузальный период

А.В. Кузьмина

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, м. Київ

У статті представлені дані особливостей видового складу мікрофлори піхви жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період та розроблений алгоритм лікування даної групи пацієнток.

Мета дослідження: вивчення видового складу мікрофлори вмісту піхви у жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період та розроблення на підставі цих даних алгоритму лікування.

Матеріали та методи. Мікробіологічне дослідження вмісту піхви було проведено у 67 жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною. Після цього пацієнтки були розподілені на групи для вивчення ефективності комплексного лікування. У I групі було проведено двоетапне лікування, що включало етіотропну терапію та застосування вагінальних капсул з проместрином. У II групі проводили лише етіотропне лікування.

Результати. У результаті проведеного мікробіологічного аналізу вмісту піхви хворі були розподілені на три групи залежно від мікроекології піхви: з атрофічним вагінітом – 35 (52,2%) жінок, з бактеріальним вагінозом – 26 (38,8%), з умовним нормоценозом – 6 (8,9%). Результати лікування по групах оцінювали через 1–3–6 міс. Через 6 міс лікування у I та II групах було виявлено зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори на 85% та 47% відповідно, також було виявлено збільшення обсягів вагінального вмісту лактобациллами на 87% і 43% відповідно ($p < 0,05$).

Заключення. У жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період відбувається масивне мікробне забруднення умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою піхви. Через прогресуючий дефіцит естрогенів неспецифічна резистентність піхвового біотопа істотно знижується. Застосування інтравагінально капсул, до складу яких входить проместрин, дозволяє зменшити кількість патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві й тим самим знизити ймовірність розвитку висхідної інфекції.

Ключові слова: постменопаузальний період, внутрішньоматкова рідина, мікробіологічне дослідження піхви, проместрин.

Features of treatment in women of postmenopause with intrauterine fluid

A. Kuzmina

The article presents data on the characteristics of the species composition of the microflora of the vagina of postmenopausal women with intrauterine fluid and developed an algorithm for treating this group of patients.

The objective: is to study the species composition of the microflora of the vaginal contents in postmenopausal women with intrauterine fluid and based on these data on the development of a treatment algorithm.

Materials and methods. The study was conducted for postmenopausal women with intrauterine fluid, who received the contents of the vagina with subsequent referral for microbiological examination. Then the patients were divided into groups to study the effectiveness of complex treatment. In the first group, two-stage treatment was carried out, including etiotropic treatment and the use of vaginal capsules with promestrin. In group II, only etiotropic treatment was performed.

Results. As a result of microbiological analysis of the vaginal contents, the patients were divided into 3 groups depending on the microecology of the vagina: with atrophic colpitis 35 (52.2%), with bacterial vaginosis 26 (38.8%), with conditional normocenosis 6 (8.9%). Conducted treatment in groups and evaluation after 1–3–6 months. After 6 months of treatment, in groups I and II, a decrease in UPM by 85% and 47%, respectively, was found, and an increase in the contamination of the vaginal contents with lactobacilli by 87% and 43%, respectively ($p < 0.05$), was also detected.

Conclusion. In postmenopausal women with intrauterine fluid, massive microbial contamination of conditionally pathogenic and pathogenic vaginal microflora occurs. Through progressive estrogen deficiency, the unspecific resistance of the vaginal biotope is significantly reduced. The use of intravaginal capsules, which include promestrin, reduces the number of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms in the vagina and thereby reduces the likelihood of developing an ascending infection.

Key words: postmenopausal period, intrauterine fluid, microbiological examination of the vagina, promestrin.

Особенности лечения женщин с внутриматочной жидкостью в постменопаузальный период

А.В. Кузьмина

В статье представлены данные особенностей видового состава микрофлоры влагалища женщин с внутриматочной жидкостью в постменопаузальный период и разработан алгоритм лечения данной группы пациенток.

Цель исследования: изучение видового состава микрофлоры содержимого влагалища у женщин с внутриматочной жидкостью в постменопаузальный период и разработка на основании этих данных алгоритма лечения.

Материалы и методы. Микробиологическое исследование содержимого влагалища было проведено у 67 женщин постменопаузального возраста с внутриматочной жидкостью. После этого пациентки были распределены на группы для изучения эффективности комплексного лечения. В I группе было проведено двухэтапное лечение, включающее этиотропную терапию и применение вагинальных капсул с проместрином. Во II группе проводили только этиотропное лечение.

Результаты. В результате проведенного микробиологического анализа содержимого влагалища больные были разделены на три группы в зависимости от микроекологии влагалища: с атрофическим вагинитом – 35 (52,2%) женщин, с бактериальным вагинозом – 26 (38,8%), с условным нормоценозом – 6 (8,9%). Результаты лечения по группам оценивали через 1–3–6 мес. Через 6 мес лечения в I и II группах было выявлено уменьшение количества условно-патогенной микрофлоры на 85% и 47% соответственно, также было выявлено увеличение обсемененности вагинального содержимого лактобациллами на 87% и 43% соответственно ($p < 0,05$).

Заклучение. У женщин с внутриматочной жидкостью в постменопаузальный период происходит массивное микробное загрязнение условно-патогенной и патогенной микрофлорой влагалища. Через прогрессирующий дефицит эстрогенов неспецифическая резистентность влагалищного биотопа существенно снижается. Применение интравагинально капсул, в состав которых входит проместрин, позволяет уменьшить количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов во влагалище и тем самым снизить вероятность развития восходящей инфекции.

Ключевые слова: постменопаузальный период, внутриматочная жидкость, микробиологическое исследование влагалища, проместрин.

Індекс стану піхви у жінок у період постменопаузи

| Індекс стану піхви | Еластичність стінки піхви | Транссудат | pH | Стан стінки піхви | Вологість епітелію |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------|----------------------------------|--|
| 1 бал – крайній ступінь атрофії | Відсутня | Відсутній | Більше 6,1 | Петехії, кровоточивість | Виражена сухість, поверхня запалена |
| 2 бали – виражена атрофія | Слабка | Мізерний, поверхневий, жовтий | 5,6–6 | Кровоточивість під час контакту | Виражена сухість, поверхня не запалена |
| 3 бали – помірна атрофія | Середня | Поверхневий, білий | 5,1–5,5 | Кровоточивість при зіскоблюванні | Мінімальна |
| 4 бали – незначна атрофія | Хороша | Помірний, білий | 4,7–5 | Тонкий епітелій | Помірна |
| 5 балів – норма | Відмінна | Достатній, білий | Менше 4,6 | Нормальний епітелій | Нормальна |

Таблиця 2

Склад мікрофлори піхви при різних станах її мікроекології у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною

| Мікроорганізми | 1-а група, n=35 | | | 2-а група, n=26 | | | 3-я група, n=6 | | |
|-------------------------|-------------------|-------|----------------------|-------------------|-------|----------------------|-------------------|------|----------------------|
| | Частота виявлення | | Кількість, Ig КУО/мл | Частота виявлення | | Кількість, Ig КУО/мл | Частота виявлення | | Кількість, Ig КУО/мл |
| | Абс. число | % | | Абс. число | % | | Абс. число | % | |
| Lactobacillus spp. | 7 | 20,1 | <3–4 | 6 | 23,1 | 6 | 6 | 100* | 5–7 |
| Staphylococcus spp. | 15 | 42,8* | <3–5 | 5 | 19,2 | 7 | 2 | 33,3 | 3–5 |
| Corynebacterium spp. | - | - | - | 7 | 26,9 | 7 | 1 | 16,6 | 3–5 |
| Bacteroides spp. | 5 | 14,2 | <3 | 6 | 23,1 | 8 | - | - | - |
| Escherichia coli | 8 | 22,8 | 3–5 | 6 | 23,1 | 6 | 2 | 33,3 | <3–5 |
| Enterococcus | 7 | 20,1 | 3–6 | 12 | 46,1* | 7 | 1 | 16,6 | 4–6 |
| Streptococcus spp. | 11 | 31,4 | 3–6 | 7 | 26,9 | 9 | 1 | 16,6 | <3 |
| Klebsiella spp. | 1 | 2,8 | 3–4 | 4 | 15,3 | 5 | - | - | - |
| Enterobacter spp. | 1 | 2,8 | 3–4 | 3 | 11,5 | - | - | - | - |
| Gardnerella vaginalis | - | - | - | 8 | 30,7* | 8 | - | - | - |
| Proteus mirabilis | - | - | - | 4 | 15,3 | 7 | - | - | - |
| Candida spp. | 7 | 20,1* | 3–6 | 5 | 19,2* | 6 | - | - | - |
| Peptostreptococcus spp. | 1 | 2,8 | 3–4 | 6 | 23,1* | 6 | - | - | - |
| Fusobacterium | 10 | 28,5* | <3 | - | - | - | - | - | - |
| Росту немає | 3 | 8,5 | - | - | - | - | 2 | 33,3 | - |

Примітка. * – $p < 0,05$. Представлені достовірні відмінності між порівнюваними величинами.

Демографічна ситуація в усьому світі та, зокрема, в Україні, характеризується збільшенням кількості людей літнього віку. А отже, світова жіноча популяція не тільки прогресивно збільшується, але і старіє [5]. Близько 10% її на сьогодні становлять жінки постменопаузального віку. Прогнозується, що до 2030 року кількість жінок віком понад 50 років становитиме 1,2 млрд осіб [5].

Характерною особливістю постменопаузального періоду є довготривалий безсимптомний перебіг багатьох гінекологічних захворювань.

На особливу увагу заслуговує таке явище, як скупчення рідини у порожнині матки у жінок у постменопаузальний період. Аналіз світової літератури демонструє суперечливі думки як щодо природи появи рідини, так і її значення стосовно маркера розвитку доброякісних та злоякісних процесів ендометрія у період постменопаузи.

Установлено, що причин появи внутрішньоматкової рідини може бути декілька. По-перше, це пов'язано зі стенозом каналу шийки матки [4]. По-друге, серозометра наявна при

ендометріальній карциномі [2]. По-третє, внутрішньоматкова рідина може бути виявлена при гіперплазії ендометрія та ендометріальних поліпах у жінок постменопаузального віку [6]. По-четверте, є дані про те, що поліпи каналу шийки матки можуть бути причиною серозометри [7]. А також у жінок постменопаузального віку, що використовують замісну гормональну терапію, можуть виявляти внутрішньоматкову рідину при проведенні ультразвукового дослідження органів малого таза [3].

У період постменопаузи розвивається естрогенний дефіцит, який характеризується розвитком патологічних станів, що призводять до порушення проліферації епітелію піхви та сечового каналу, зменшенню синтезу глікогену, змін характеру піхвових виділень (підвищення pH піхви, зменшення кількості лактобацил) та можливого приєднання вторинної інфекції [1].

Мета дослідження: вивчення видового складу мікрофлори вмісту піхви та внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та розроблення алгоритму лікування на підставі цих даних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі даного проспективного дослідження відібрано 67 хворих постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною.

Критерії включення у дослідження:

– жінки постменопаузального віку з наявністю внутрішньоматкової рідини, виявленої шляхом трансвагінального УЗД.

Критерії виключення:

- неможливість отримати аспірат з порожнини матки для ПГД;
- кровомазання у менопаузі;
- серцево-судинні захворювання у стадії декомпенсації або серцева недостатність;
- цукровий діабет у стадії декомпенсації;
- злоякісні новоутворення;
- проходження курсу терапії онкологічних процесів грудних залоз і живлення препаратів антиестрогенової групи;
- алкогольна та ніотинова залежність;
- патологія печінки у стадії декомпенсації;
- когнітивні порушення;
- патологія щитоподібної залози у стадії декомпенсації;
- різні форми туберкульозу;
- патологія інших органів та систем у стадії декомпенсації, що могло б вплинути на результат дослідження.

Під час обстеження пацієнтів було проаналізовано дані анамнезу, при цьому звертали увагу на особливості менструальної і репродуктивної функцій, результати попередніх вагітностей, ускладнення після абортів, пологів та післяпологового періоду, перебіг періоду пері- і постменопаузи. Вивчали наявність в анамнезі інфекційних, соматичних, ендокринних та гінекологічних захворювань.

Проводили бактеріологічне та цитологічне дослідження вмісту піхви. Вивчення мікробіоценозу піхви включало виявлення видового та кількісного складу мікрофлори. Дослідження проводили за загальноприйнятною методикою з використанням елективних та диференціально-діагностичних середовищ (за анаеробною технологією). Для вирощування грибів роду *Candida* використовували поживне середовище Сабуро. Виділені мікроорганізми ідентифікували щодо роду та виду та кількісно виявляли їхнє співвідношення у досліджуваному матеріалі, а також визначали чутливість до антибактеріальних препаратів.

Визначали рН вмісту піхви.

Для діагностики вираженості атрофічних процесів у піхві розраховували індекс стану піхви, КП (табл. 1).

Після обстеження пацієнтки постменопаузального віку були розподілені на дві групи для вивчення ефективності комплексної терапії лікування та розроблення алгоритму лікування.

У I групі було проведено двоетапне комплексне лікування. На першому етапі – етіотропна терапія з урахуванням виду збудника за результатами мікробіологічного дослідження.

На другому етапі, після контрольного мікробіологічного дослідження, що виключало наявність патогенної мікрофлори,

використовували вагінальні капсули, до складу яких входив промєстрин (синтетичний естрогеноподібний засіб для місцевого застосування, який при інтравагінальному уведенні не чинить системного впливу). Препарат застосовували 1 раз на добу протягом 10 днів інтравагінально, потім 2 рази на тиждень протягом двох тижнів, потім 1 раз на тиждень протягом трьох місяців.

У II групі було проведено неповний курс лікування, що включав лише перший етап – етіотропну терапію. Другий етап був відсутній.

Статистичне оброблення даних проводили за стандартними методами варіаційної статистики. Достовірність кількісних відмінностей між досліджуваними методами визначали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента. Вірогідним вважали загальноприйняте у медичних дослідженнях значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проспективного дослідження встановлено, що жінки з внутрішньоматковою рідиною були віком від 55 до 78 років (середній вік становив $64,8 \pm 5,2$ року). Тривалість постменопаузи коливалась від 7 до 25 років (середня тривалість менопаузи становила $13,8 \pm 2,9$ року).

У результаті проведеного мікробіологічного дослідження мікрофлори та аналізу характеру епітелію піхви жінки постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною були розподілені на три групи залежно від мікроекології піхви:

- 1-а група – пацієнтки з атрофічним вагінітом – 35 (52,2%) осіб,
- 2-а група – пацієнтки, у яких діагнований бактеріальний вагіноз, – 26 (38,8%) осіб,
- 3-я група – пацієнтки з умовним нормоценозом – 6 (8,9%) осіб (табл. 2).

Так, у жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період та атрофічним вагінітом найбільш часто виявляють *Staphylococcus spp.* (42,8%), при цьому загальна мікробна забрудненість піхвового вмісту не перевищувала $6 \lg \text{ КУО/мл}$.

Бактеріальний вагіноз діагностували у 26 (38,8%) жінок постменопаузального віку. Достовірно виражені зміни біоценозу піхви спостерігали у кількісному співвідношенні різних груп мікроорганізмів. Та найменшою була група жінок з внутрішньоматковою рідиною постменопаузального віку з умовним нормоценозом – 6 (8,95%) осіб. Збільшення рівня факультативно-анаеробних мікроорганізмів фіксували у всіх обстежених жінок. Ступінь забруднення піхвового вмісту умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ) коливався від 3 до $6 \lg \text{ КУО/мл}$. Отримані дані дозволяють припустити, що у період постменопаузи через прогресуючий дефіцит естрогенів неспецифічна резистентність піхвового біотопа істотно знижується. Це означає, що нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими щодо колонізації патогенною мікрофлорою та розвитку запальних процесів.

Таблиця 3

Зміни показників рН та ІСП у пацієнок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною у процесі лікування

| Термін | I група | | II група | |
|--------------|-----------|-----|----------|-----|
| | рН | ІСП | рН | ІСП |
| До лікування | 5,5–6,0 | 2–3 | 5,5–6,0 | 2-3 |
| Через 1 міс | 5,0–5,5 | 3 | 5,1–5,5 | 3 |
| Через 3 міс | 4,7–5,0* | 4* | 5,5–6,0 | 3 |
| Через 6 міс | 3,5–4,5** | 5** | 5,5–6,0 | 3 |

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$. Представлені достовірні відмінності між порівнюваними величинами.

За даними літератури встановлено, що при місцевому лікуванні препаратами з додаванням естрогенів відбувається відновлення нормальної мікрофлори піхви з переважанням лактобактерій та покращується епітеліальна диференціація. Цей естрогеновий ефект на епітелій відзначається підвищеним виробництвом антимікробних пептидів і більш тісним міжклітинним зв'язком. Це перешкоджає бактеріям досягати клітин, де вони можуть сховатися, а потім з'являтися і зумовлювати нову інфекцію. Естрогени у разі місцевого застосування сьогодні вважаються безпечними для ендометрія у більшості жінок у період постменопаузи [7].

Після отримання результатів обстеження жінкам постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною було проведено відповідне комплексне лікування, для оцінювання ефективності якого пацієнтки були розподілені на дві групи.

Під час дослідження вагінального біоптату через місяць після лікування у жінок I та II груп спостерігалось зменшення числа випадків виділень патогенних і УПМ з піхви. Під час культурального дослідження вагінальних виділень відзначали елімінацію абсолютних анаеробів і гарднерел. Концентрація лактобацил досягала нормативних значень (6–7 lg КУО/мл). У низці випадків виділені факультативно-анаеробні УПМ у невеликій (<3 lg КУО/мл) або помірній кількості (4 lg КУО/мл – стафілокок, дифтероїди, кишкова паличка). Результати комплексного мікробіологічного контролю свідчили про відновлення мікроценозу. Через 6 міс лікування у цих групах було виявлено зменшення кількості УПМ на 85% та 47% відповідно. Крім того, під час динамічного спостереження протягом 6 міс в аналізах було виявлено збільшення

обмінення вагінального вмісту лактобацилами на 87% і 43% у жінок I і II груп відповідно ($p < 0,05$).

Також через 3–6 міс лікування проводили визначення рівня рН та ІСП у пацієнток постменопаузального віку I та II груп (табл. 3).

Дані, отримані при рН-метрії, свідчать про зрушення показників кислотно-лужної рівноваги у бік збільшення кислотності піхвового середовища у жінок I групи. У цих пацієнток також відзначали повноцінну проліферацію епітелію, відновлення кровообігу піхви при визначенні ІСП. У II групі ці зміни були статистично недостовірними.

ВИСНОВКИ

1. У жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною відбувається масивне мікробне забруднення умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою піхви. Також через прогресуючий дефіцит естрогенів неспецифічна резистентність піхвового біотопа істотно знижується, тому нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими щодо колонізації патогенної мікрофлори та розвитку запальних процесів.

2. Застосування інтравагінально капсул, до складу яких входить промєстрин, сприяє активізації проліферативних процесів піхвового епітелію, підвищує тонус судин, м'язів, поліпшує кровообіг нижніх відділів статевих шляхів, підвищує місцевий імунітет та резистентність піхви і шийки матки до інфекційних впливів. Зазначені механізми дають можливість зменшити кількість патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві, оптимізувати умови життєдіяльності нормальної специфічної мікрофлори і в результаті – знизити ймовірність розвитку висхідної інфекції.

Сведения об авторах

Кузьмина Анна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: ag3@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ліхачов В.К. Гінекологія. Керівництво для лікарів / В.К. Ліхачов. – Вінниця: Нова Книга, 2018. – 687 с.
- Breckenridge J.W. Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma / [J.W. Breckenridge, A.B. Kurtz, W.G. Ritchie et. al.]. // Am J. Roentgenol. – 1982. – V. 139 (3). – P. 529–534.
- Bronstein J. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen / J. Bronstein, R. Auslender, B. Pascal. // J. Reprod. Med. – 1994. – № 39. – P. 674–678.
- Goldstein S.R. The presence of endometrial fluid in asymptomatic postmenopausal women is associated with clinically relevant cervical stenosis / S.R. Goldstein // J Ultrasound Med. – 1997. – V. 16 (3). – P. 208.
- Hill K. The Demography of the Menopause / Hill. // Maturitas. – 1996. – № 23. – P. 113–127.
- McCarthy K.A. Postmenopausal endometrial fluid collection: always an indicator of malignancy? / [K.A. McCarthy, D.A. Hall, D.B. Kopans et. al.]. // J. Ultrasound Med. – 1986. – V. 5 (11). – P. 647–649.
- Naloboff K. Imaging the endometrium: disease and normal variants / K. Naloboff, J. Pellerito, E. Ben-Levi. // Radiographics. – 2001. – № 21 (6). – P. 1409–1424.

Статья поступила в редакцию 24.07.2019