

УДК 618.14-003.217:618.173

Оптимізація методів профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період

В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлені особливості видового складу мікрофлори піхви у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та методика профілактики рецидиву накопичення внутрішньоматкової рідини.

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період. **Матеріали та методи.** Було обстежено 67 жінок у постменопаузальний період з внутрішньоматковою рідиною, яких розподілили на дві статистично рівнозначні групи. У I групі проводили двоетапне лікування, що включало етіотропну терапію та застосування вагінальних капсул з проместрином. У II групі проводили лише етіотропне лікування.

Результати. Оцінювання ефективності лікування проводили за допомогою динамічного ультразвукового моніторингу органів малого таза. У пацієнок I групи жодного рецидиву накопичення внутрішньоматкової рідини за даними ультразвукового дослідження не виявлено. У пацієнок II групи виявлено 51,7% випадків рецидивів накопичення внутрішньоматкової рідини.

Заключення. Призначення запропонованого етапного лікування із застосуванням проместрину сприяє відновленню та регенерації слизової оболонки піхви завдяки відновленню балансу вагінальної мікрофлори та підтриманню фізіологічного рівня рН піхвового вмісту, що також забезпечує профілактику накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період.

Ключові слова: постменопаузальний період, внутрішньоматкова рідина, проместрин.

Optimization of methods for preventing intrauterine fluid accumulation in postmenopausal women

V.A. Benyuk, A.V. Kuzmina, T.V. Kovaliuk

The article presents the features of the specific composition of the vaginal microflora in postmenopausal women with intrauterine fluid and methods for preventing recurrence of intrauterine fluid accumulation.

The objective: is to increase the effectiveness of prevention of intrauterine fluid accumulation in postmenopausal women.

Materials and methods. We examined 67 postmenopausal women with intrauterine fluid, who made up two statistically equivalent groups. In the first group, two-stage treatment was performed, including etiotropic treatment and the use of vaginal capsules with promestrin. In group II, only etiotropic treatment was performed.

Results. The effectiveness of treatment was evaluated using dynamic ultrasound monitoring of pelvic organs. There was no recurrence of intrauterine fluid accumulation in group I patients according to ultrasound data. In group II patients, 51.7% of cases of recurrent accumulation of intrauterine fluid were detected.

Conclusions. The proposed step-by-step treatment with promestrin helps restore and regenerate the vaginal mucosa by restoring the balance of the vaginal microflora and maintaining the physiological pH level of the vaginal contents, which also provides prevention of the accumulation of intrauterine fluid in postmenopausal women.

Key words: postmenopausal period, endometrial fluid, promestrin.

Оптимизация методов профилактики накопления внутриматочной жидкости у женщин в постменопаузальный период

В.А. Бенюк, А.В. Кузьмина, Т.В. Ковалюк

В статье представлены особенности видового состава микрофлоры влагалища у женщин постменопаузального возраста с внутриматочной жидкостью и методика профилактики рецидива накопления внутриматочной жидкости.

Цель исследования: повышение эффективности профилактики накопления внутриматочной жидкости у женщин в постменопаузальный период.

Материалы и методы. Было обследовано 67 женщин в постменопаузальный период с внутриматочной жидкостью, которых распределили на две статистически равнозначные группы. В I группе проводили двухэтапное лечение, включающее этиотропную терапию и применение вагинальных капсул с проместрином. Во II группе проводили только этиотропное лечение.

Результаты. Оценку эффективности лечения проводили с помощью динамического ультразвукового мониторинга органов малого таза. У пациенток I группы рецидива накопления внутриматочной жидкости по данным ультразвукового исследования не выявлено. У пациенток II группы выявлено 51,7% случаев рецидивов накопления внутриматочной жидкости.

Заключение. Назначение предложенного этапного лечения с применением проместрина способствует восстановлению и регенерации слизистой оболочки влагалища благодаря восстановлению баланса вагинальной микрофлоры и поддержанию физиологического уровня рН вагинального содержимого, что также обеспечивает профилактику накопления внутриматочной жидкости у женщин в постменопаузальный период.

Ключевые слова: постменопаузальный период, внутриматочная жидкость, проместрин.

У всіх жінок у постменопаузальний період виключається репродуктивна функція яєчників, що призводить до зниження синтезу статевих гормонів. Це, у свою чергу, призводить до певного каскаду змін, які відбуваються і в жіночій статевій системі [6].

За характером змін гормонального стану організму жінки виділяють чотири фази постменопаузального періоду:

- I фаза – гіполотеїнова, коли ще зберігається овуляція, але вже відзначається недостатня функція жовтого тіла.

Індекс стану піхви у жінок у постменопаузальний період

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 з ознаками запалення
2 бали – виражена атрофія	Слабка	Мізерний, поверхневий, жовтий	5,6–6	Кровоточивість під час контакту	Виражена сухість, поверхня без ознак запалення
3 бали – помірна атрофія	Середня	Поверхневий, білий	5,1–5,5	Кровоточивість під час зішкрібання	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

- II фаза – гіперфолікулярна: відбуваються ановуляторні менструальні цикли з підвищеною продукцією естрогенів.
- III фаза – гіпергонадотропна: відбувається зменшення кількості та зниження чутливості естрогенчутливих рецепторів, також фолікули втрачають здатність дозрівати та рано атрофуються; також відбувається зменшення продукції естрогенів та посилення вироблення гонадотропних гормонів.
- IV фаза – афолікулярна: відбувається повне припинення функції яєчників, що призводить до мінімального рівня естрогенів та гонадотропнів [3].

Дефіцит статевих гормонів, а саме – естрогеновий дефіцит, що виникає у постменопаузальний період, – основна причина атрофічних процесів в естрогензалежних структурах піхви [5].

Дефіцит естрогенів припиняє мітотичну активність парабазального епітелію, а отже, і трансформацію вагінального епітелію. У результаті цього з вагінального біотопа зникає глікоген та частково зменшується кількість лактобацил або вони повністю відсутні, що призводить до виникнення інфекційних захворювань піхви та розвитку висхідної урологічної інфекції [2].

Естрогеновий дефіцит у постменопаузальний період супроводжується зниженням кровообігу у піхві до рівня різного ступеня ішемії. Діаметр артерій піхви та кількість дрібних судин зменшуються, їхні стінки стоншуються, що разом з атрофією епітелію є причиною зміни кольору вагінальної стінки та зниження трансудації. Саме це призводить до розвитку найчастіших симптомів атрофічного вагініту у постменопаузальний період: сухості, свербежу, печіння у піхві, диспареунії [4].

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було проведено проспективне дослідження, у результаті якого відібрано 67 жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною. Діагноз встановлювався шляхом проведення ультразвукового дослідження органів малого таза.

Критерії включення: жінки постменопаузального віку з наявною внутрішньоматковою рідиною, виявленою шляхом трансвагінального УЗД.

Критерії виключення:

- пацієнтки, у яких неможливо отримати аспірат з порожнини матки для ПГД;
- пацієнтки з кровомазанням у період менопаузи;
- пацієнтки із серцево-судинними захворюваннями у стадії декомпенсації або із серцевою недостатністю;

- пацієнтки з цукровим діабетом в стадії декомпенсації; пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями;
- пацієнтки, які проходили курс терапії онкологічних процесів грудних залоз і вживали препарати антиестрогенової групи;
- пацієнтки з алкогольною та ніотиною залежністю;
- пацієнтки з патологією печінки у стадії декомпенсації;
- пацієнтки з когнітивними порушеннями;
- пацієнтки з патологією щитоподібної залози у стадії декомпенсації;
- пацієнтки з різними формами туберкульозу;
- пацієнтки з патологією інших органів та систем у стадії декомпенсації, які могли б вплинути на результат дослідження.

Під час обстеження пацієнтів аналізували дані анамнезу, при цьому звертали увагу на особливості менструальної і репродуктивної функцій, результати попередніх вагітностей, ускладнення абортів, пологів та післяпологового періоду, перебіг періоду перерви та 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 диференційно-діагностичних середовищ (з анаеробною технологією). Для вирощування грибів роду *Candida* використовували поживне середовище Сабуро. Виділені мікроорганізми ідентифікували за родом та видом і кількісно виявляли їхнє співвідношення у досліджуваному матеріалі, а також визначали чутливість до антибактеріальних препаратів [1].

Проводили визначення pH вмісту піхви.

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

Після обстеження пацієнтки постменопаузального віку були розподілені на дві статистично зрівняні групи для проведення основного комплексного етапу лікування.

У I групі було проведено двоетапне комплексне лікування.

На першому етапі – етіотропне лікування з урахуванням виду збудника за результатами мікробіологічного дослідження.

На другому етапі, після контрольного мікробіологічного дослідження, що виключало визначення наявності патогенної мікрофлори, використовували вагінальні капсули, до складу яких входив проместрин (синтетичний естрогеноподібний засіб для місцевого застосування, який при інтравагінальному введенні 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.

Склад мікрофлори піхви при різних станах її мікроекології у жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період

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

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

У II групі був проведений неповний курс лікування, що включав лише перший етап етіотропного лікування. Другий етап був відсутній.

У процесі лікування для оцінювання ефективності та безпечності проведеної терапії вивчали клінічні симптоми, а також виконували рН-метрію вмісту піхви та динамічне ультразвукове дослідження органів малого таза.

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 у постменопаузальний період з внутрішньоматковою рідиною були віком від 55 до 78 років (середній вік становив $64,8 \pm 5,2$ року). Тривалість періоду 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 (табл. 2):

- пацієнтки з атрофічним вагінітом – 35 (52,2%) жінок,
- пацієнтки, у яких діагностований бактеріальний вагіноз, – 26 (38,8%) жінок,
- пацієнтки з умовним нормоценозом – 6 (8,9%) жінок.

Так, у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та атрофічним вагінітом найбільш часто виявляли *Staphylococcus spp.* (42,8%), при цьому загальна мікробна забрудненість не перевищувала 6 Lg КУО/мл піхвового вмісту.

Бактеріальний вагіноз спостерігався у 26 (38,8%) жінок постменопаузального віку. Достовірно виражені зміни біоценозу піхви фіксували у кількісному співвідношенні різних

груп мікроорганізмів. У найменшу групу увійшли жінки постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та умовним нормоценозом – 6 (8,95%) осіб. Збільшення кількості факультативно-анаеробних мікроорганізмів спостерігалось у всіх обстежених жінок. Ступінь забруднення піхвового вмісту умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) коливався від 3 до 6 Lg 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 до колонізації УМП та розвитку запальних процесів.

Для проведення основного комплексного етапу лікування 67 обстежених жінок постменопаузального віку були розділені на дві статистично рівнозначні групи

У I групі проведено комплексне поетапне лікування. На першому етапі лікування жінкам постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною з урахуванням результатів мікробіологічного дослідження застосовували етіотропні препарати (орнідазол 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів у поєднанні з офлоксацином 200 мг 2 рази на день протягом 7–10 днів, флюконазол 150 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів). За неможливості виявити етіологічний фактор застосовували емпіричну антимікробну терапію. При цьому вона повинна була забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих умовно-патогенних мікроорганізмів. Одночасно призначали нестероїдні протизапальні препарати з групи похідних фенілоцтової кислоти у формі свічок: 100 мг 1 раз на добу протягом 10 днів *per rectum*. Місцево: вагінальні капсули (до складу яких входять неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат, ністатин) – по 1 свічці 1 раз на добу протягом 12 днів.

Передбачуване в ході антибактеріальної терапії подальше зниження частоти та інтенсивності колонізації молочно-кислими бактеріями досліджуваного біотопа диктувало необхідність включення у комплексну терапію пробіотичних препаратів (до складу яких входили *Lactobacillus helveticus* та молочна кислота): 40 крапель 3 рази на добу протягом 14 днів.

Зміни показників рН та індексу стану піхви у пацієнток постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною у процесі лікування

Термін	I група		II група	
	рН	Індекс стану піхви	рН	Індекс стану піхви
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.

На другому етапі пацієнтки I групи отримували вагінальні капсули, до складу яких входив промєстрин, за зазначеною вище схемою.

Так, за даними ультразвукового дослідження пацієнтки I групи, що отримали повний двоетапний курс лікування, через місяць спостереження мали повне спорожнення порожнини матки у 81,3% випадків та зменшення передньозаднього розміру матки – у 23,7% випадків. Після другого етапу лікування у цих жінок фіксували повне спорожнення порожнини матки у 92,5% випадків і в 11,7% пацієнток відзначено зменшення кількості рідини у порожнині матки. У пацієнток II групи через місяць відзначено повне спорожнення порожнини матки – у 73,5% і зменшення передньозаднього розміру порожнини матки – у 17,1% випадків. Через 3 міс після лікування у пацієнток II групи виявлено рецидив – скупчення рідини у порожнині матки у 51,7% випадків і у 9,3% – збільшення кількості рідини.

Під час дослідження вагінального біотопа через місяць після лікування у жінок I та II груп спостерігалось зменшення числа випадків виділень патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві. 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 виділена факультативно-анаеробна УПП 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 вмісту УПП на 85% та 47% відповідно. Крім того, при динамічному спостереженні протягом 6 міс в аналізах було виявлено збільшен-

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

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

Дані, отримані під час рН-метрії, свідчать про зсув 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 індексу стану піхви. У II групі ці зміни були статистично недостовірними.

ВИСНОВКИ

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

2. Застосування інтравагінально капсул, до складу яких входять 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

Бенюк Васильй Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Кузьмина Анна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-7687-958X

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-9339-881X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кузьміна А.В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / А.В. Кузьміна // Здоров'я жінчини. – 2019. – № 6. – С. 56–59.
2. Ліхачов В.К. Гінекологія. Керівництво для лікарів / В.К. Ліхачов. – Вінниця: Нова Книга, 2018. – 687 с.
3. Татарчук Т.Ф. Менопауза: новий взгляд на старую проблему / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, А.О. Исламова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 9. – С. 7–12.
4. Menopause / [S.R. Davis, I. Lambrinoudaki,

M. Lumsden та ін.]. // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – № 1. – С. 15004.

5. Naumova I. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy [Електронний ресурс] / I. Naumova, C. Castelo-Branco2 // Int J Womens Health. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074805/?report=classic>.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074805/?report=classic.

6. Physical performance in relation to menopause status and physical activity / [D. Bondarev, E. Laakkonen, T. Finni та ін.] // Menopause. – 2018. – № 25. – С. 1432–1441.

Статья поступила в редакцию 05.03.2020