

Biocenoza pochwy u kobiet po menopauzie

Vaginal flora in women after menopause

Agnieszka Wilamowska¹, Piotr Woźniak¹, Tomasz Stetkiewicz², Przemysław Oszukowski¹

¹Przychodnia Specjalistyczna Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Przychodni: dr hab. n. med. Piotr Woźniak, prof. nadzw.

²Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

Przeгляд Menopauzalny 2011; 6: 469–472

Streszczenie

U kobiet po menopauzie w związku ze znacznym niedoborem hormonów płciowych – głównie estrogenów – dochodzi do zaniku fizjologicznej flory bakteryjnej, a następnie do kolonizacji pochwy przez liczne patogeny. Niedobór estrogenów jest odpowiedzialny za większość dolegliwości ze strony pochwy zgłaszanych przez kobiety w tym okresie. Praca przedstawia, w jaki sposób zmiany hormonalne okresu pomenopauzalnego wpływają na mikroflorę pochwy.

Słowa kluczowe: menopauza, atrofia pochwy, flora bakteryjna.

Summary

Menopause is associated with a great reduction in estrogen production and it is the cause of changes in vaginal flora. The physiological reduction in estrogen production remains very problematic and causes many symptoms of atrophic vaginitis in postmenopausal women. The aim of this paper is to review the influence of hormonal changes on vaginal flora.

Key words: menopause, vaginal atrophy, bacterial flora.

Zmiany zachodzące w biocenozie pochwy u kobiet po menopauzie spowodowane głównie spadkiem produkcji estrogenów są przyczyną niezwykle przykrych dolegliwości i co za tym idzie – bardzo częstym powodem zgłaszania się pacjentek do lekarza.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej zmian mikroflory pochwy w tym okresie.

Pochwa jest rozciągliwym mięśniowo-błoniastym kanałem. Ściana pochwy ma grubość ok. 3 mm. Składa się z błony zewnętrznej, zwanej przydanką, zawierającej obfity splot żylny, włókna elastyczne i sprężyste, co zapewnia jej dużą rozciągliwość i kurczliwość; błony mięśniowej utworzonej z mięśni gładkich ułożonych okrężnie i podłużnie. Ze światłem narządu graniczy błona śluzowa, układająca się w fałdy poprzeczne – marszczki pochwowe. Błona śluzowa składa się z blaszki podstawnej zawierającej włókna sprężyste i nabłonka wielowarstwowego nierogowaciejącego płaskiego. Wśród licznych warstw nabłonka pochwy można wyróżnić komórki podstawne – walcowate, wieloboczne

komórki przypodstawne, komórki wieloboczne płaskie warstwy pośredniej i powierzchniowej. Stan nabłonka wielowarstwowego płaskiego zależy bezpośrednio od stężenia hormonów płciowych [1]. Przed *menarche* i po menopauzie nabłonek pochwy jest cienki i składa się tylko z kilku warstw komórek podstawnych.

Zasadniczą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu pochwy odgrywiają estrogeny działające poprzez receptor estrogenowy alfa (*estrogen receptor alpha* – ER α). Metodami immunohistochemicznymi stwierdzono obecność ER w komórkach przypodstawnych, fibroblastach, komórkach mięśni gładkich pochwy. Estrogeny regulują metabolizm tkanki łącznej – syntezę kolagenu i elastyny; proliferację komórek nabłonka, przepuszczalność nabłonka, przepływ krwi [2]. Wpływają na wzrost aktywności fagocytarnej makrofagów, a więc odgrywają również rolę w komórkowym mechanizmie odpowiedzi immunologicznej [3]. Stymulują magazynowanie glikogenu w komórkach nabłonka pochwy, a więc wpływają na skład mikroflory pochwy.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Wilamowska, Specjalistyczna Przychodnia Ginekologiczno-Położnicza, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Środowisko pochwy zabezpiecza się przed kolonizacją atypowymi drobnoustrojami dzięki mechanizmowi samooczyszczania opisanemu w roku 1892 przez Döderleina.

Główne czynniki tego mechanizmu to przepływy wydzieliny pochwownej w kierunku od szyjki macicy do przedsionka pochwy i produkcja kwasu mlekowego przez pałeczki kwasu mlekowego (*Lactobacillus*) [4]. Fizjologiczna flora bakteryjna – *Lactobacillus acidophilus varietes vaginalis* zapewnia utrzymanie równowagi mikrośrodowiska pochwy.

Curtis w roku 1914 opisał właściwości pałeczek kwasu mlekowego i potwierdził ich dominującą rolę w prawidłowej mikroflorze pochwy [5]. W ścianie komórek błony śluzowej stwierdzono obecność receptora glikolipidowego, niezbędnego do wychwytu pałeczek kwasu mlekowego. *Lactobacillus vaginalis* barwią się Gram-dodatnio, nie tworzą form zarodnikowych. W wyniku fermentacji glikogenu zawartego w komórkach nabłonka wytwarzają kwas mlekowy odpowiedzialny za kwaśny odczyn środowiska pochwy, czyli pH 3,6–4,5 [6]. *Lactobacillus vaginalis* jest bakterią fakultatywną, zdolną rozmnażać się w środowisku tlenowym i beztlenowym, produkuje substancję przypominającą bakteriocyny, inhibitory proteaz, współzawodniczy o receptory i składniki odżywcze.

Metabolizm pałeczki kwasu mlekowego oparty jest na flawoproteidach, które umożliwiają przejście tlenu do nadtlenu wodoru – toksyny hamującej rozmnażanie się bakterii beztlenowych. Większość beztlenowców nie dysponuje katalazą rozkładającą nadtlenek wodoru, co prowadzi do kumulacji tego związku w biotopie pochwy [7]. Pałeczki kwasu mlekowego dzięki właściwościom adhezyjnym ściśle pokrywają nabłonek pochwy. Adhezja pałeczek kwasu mlekowego blokuje dostęp do komórek nabłonka pochwy innym patogenom.

Pałeczki z rodzaju *Lactobacillus* są więc elementem mechanizmu obronnego pochwy przed nadmiernym

wzrostem innych drobnoustrojów i odgrywają główną rolę w utrzymaniu równowagi w biocenoze pochwy.

Według Eschenbach [8], stanowią one 96% prawidłowej flory bakteryjnej pochwy kobiet w wieku rozrodczym. Wyróżnia się ponad 50 gatunków *Lactobacillus vaginalis*. Głównie są to: *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jenseni*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. catenaforme*, *L. salivarius*. *Lactobacillus* podlegają fluktuacjom ilościowym i jakościowym pod wpływem czynników takich, jak: niedobór estrogenów, cukrzyca, mocznica, niedokrwistość, niedobór witamin A i B, ciała obce, drażnienie mechaniczne, czynniki biotyczne – wirusy, bakterie, grzyby, pasożyty, pierwotniaki [9].

Mikroflora pochwy różni się u płodów, noworodków, dziewczynek w okresie przed *menarche*, kobiet w wieku rozrodczym i kobiet po menopauzie. U płodu żeńskiego pochwa jest jałowa; w pierwszych tygodniach życia mikroflora pochwy przypomina środowisko pochwy kobiety dojrzałej, co jest spowodowane wpływem estrogenów matki. U dziewczynki przed *menarche* w środowisku pochwy występują bakterie: *Staphylococcus epidermidis* (21%), *Diphtheroides* (21%), *Bacteroides* (19%), *Peptococcus* (19%), *Porphyromonas* (19%), *Gardnerella vaginalis* (12%).

W skład prawidłowej biocenozy pochwy kobiety dojrzałej wchodzi ok. 100 rodzajów bakterii tlenowych i beztlenowych. W 1 ml wydzieliny pochwownej znajduje się 10^2 – 10^{11} bakterii. Flora beztlenowa i tlenowa równoważą się, ulegając zmianom ilościowym i jakościowym. Stosunek bakterii tlenowych do beztlenowych wynosi 2 : 5 [9].

Prawidłowy ekosystem pochwy tworzą bakterie z rodzaju: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Gardnerella*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Listeria*, *Sarcina*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Veillonella*, *Mobiluncus* (tab. I) [10].

Po menopauzie mikroflora pochwy przypomina ekosystem pochwy u dziewczynki przed *menarche* [11]. Fakultatywne *Lactobacillus* są częstsze u kobiet po menopauzie (u 47–65%) niż u dziewczynki przed pokwitaniem.

Zmniejszenie stężenia estrogenów związane jest z polimorfizmem i tworzeniem form inwolucyjnych *Lactobacillus vaginalis*. W przypadku niedoboru estrogenów upośledzeniu ulega system ochrony przed zakażeniem; zmniejsza się aktywność fagocytarna makrofagów, dochodzi do zmniejszenia ilości glikogenu w nabłonku pochwy – głównego substratu do produkcji kwasu mlekowego – co zasadniczo wpływa na stan ilościowy i jakościowy flory bakteryjnej. Wzrost pH pochwy umożliwia kolonizację drobnoustrojami patogennymi, zaburza równowagę między poszczególnymi składnikami flory, co jest przyczyną rozwoju zapalenia pochwy.

U kobiet po menopauzie pojawia się szereg dolegliwości związanych z atrofią pochwy. Stężenie estrogenów w tym okresie zmniejsza się około dziesięciokrotnie i jest

Tab. I. Fizjologiczna mikroflora pochwy

Bakterie fakultatywne	Bakterie beztlenowe
pałeczki Gram-dodatnie: <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.	ziarniaki Gram-dodatnie: <i>Peptococcus</i> sp., <i>Porphyromonas</i> spp. (<i>Peptostreptococcus</i>)
ziarniaki Gram-dodatnie: <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> grupy D, <i>Streptococcus</i> beta-hemolizujący, inne <i>Streptococcus</i> spp.	ziarniaki Gram-ujemne: <i>Veillonella</i> spp.
pałeczki Gram-ujemne: <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Gardnerella vaginalis</i> (5–60%)	pałeczki Gram-dodatnie: <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp.
	pałeczki Gram-ujemne: <i>Prevotella</i> spp. (<i>Bacteroides</i>)

Tab. II. Indeks zdrowotności pochwy

Elastyczność	Wydzielina pochwowa	pH	Śluzówka pochwy	Nawilżenie
brak	brak	6,1	wybroczyny	brak, zapalenie
zła	skąpa, żółtawa	5,6–6,0	krwawienie przy badaniu	brak, brak cech zapalenia
dostateczna	skąpa, biała	5,1–5,5	krwawienie przy zadrapaniu	minimalne
dobra	mierna, biaława	4,7–5,0	nie krwawi, śluzówka cienka	mierne
doskonała	prawidłowa, łątkowanie	≤ 4,6	nie krwawi, śluzówka	prawidłowe

odpowiedzialne za zmiany o charakterze zanikowym w obrębie narządów płciowych u ponad 40% kobiet [12]. Caillouette i wsp. stwierdzili podwyższone pH u wszystkich kobiet przed menopauzą z udokumentowaną infekcją bakteryjną pochwy, jak również ścisłą korelację między stężeniem hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) a pH pochwy u kobiet po menopauzie. W przypadku braku patogenów w pochwie wartości pH w granicach 6,0–7,5 oznaczały menopauzę [13].

Zmniejszenie stężenia estrogenów, a co za tym idzie – zmniejszenie kwasowości pochwy implikuje zmiany atroficzne w postaci ścieczenia błony śluzowej z towarzyszącym zanikiem naczyń krwionośnych i następującą awaskularyzacją tkanek, hialinizacją włókien kolagenowych i fragmentacją elastyny macierzy pozakomórkowej [14]. W pochwie dochodzi do utraty tkanki tłuszczowej, kolagenu. Zmniejsza się wydzielanie gruczołów łojowych i zwężają się naczynia krwionośne. Pochwa traci elastyczność, nabłonek cieńsze, pH staje się zasadowe, co sprzyja migracji drobnoustrojów z układu moczowego i pokarmowego. Nabłonek pochwy jest bardzo cienki, zawiera bardzo małe stężenie glikogenu lub jest go pozbawiony. Zmiany biochemiczne tkanki łącznej powodują utratę elastyczności, skracanie i zwężanie pochwy, co utrudnia lub uniemożliwia współżycie płciowe. Zmniejszenie przepływu krwi przez naczynia pochwy wpływa na znaczne zmniejszenie ilości wydzieliny pochwowej. Naczynia tracą elastyczność, a to prowadzi do zastoju krwi i powstawania wybroczyn. Błona śluzowa staje się gładka, bladorożowa, często z owrzodzeniami, podatna na urazy mechaniczne.

W skrajnych przypadkach może to prowadzić do samoistnych pęknięć sklepień pochwy lub nawet – w wyniku tzw. starczego zapalenia pochwy (*kolpitis vetularum*) – do zrostania ścian pochwy [14].

Głównymi objawami klinicznymi zanikowego zapalenia pochwy, które dotyka 10–47% kobiet po menopauzie, są:

- uczucie suchości,
- pieczenie,
- świąd,
- żółte upławy o nieprzyjemnym zapachu,
- dyspareunia (10 lat po menopauzie – 80% kobiet) [4, 15].

Według Bachmann [16, 17], do obiektywnej oceny nasilenia zmian wynikających z hipostrogenizmu pomocny jest indeks zdrowotności pochwy (tab. II).

Niedobór estrogenów równoznaczny ze zmniejszeniem kwasowości pochwy powoduje zanik fizjologicznej flory bakteryjnej i następnie wzrost podatności na infekcje bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolic odbytu (*Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*). W wymazach pochwowych oprócz licznych patogenów występują nasilone odczyny leukocytarne, komórki plazmatyczne, słabo zaznaczone złuszczenie komórek nabłonka [10].

Ziarniaki Gram-dodatnie występują 2,5 razy częściej niż przed menopauzą, szczepy *Staphylococcus aureus* (5 razy częściej), *Corynebacterium* sp. (3 razy częściej), *Streptococcus agalactiae* i *Enterococcus faecalis* (2 razy częściej), *Escherichia coli* (2 razy częściej), ponadto *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*. U kobiet po menopauzie częściej obserwuje się obecność wewnątrzkomórkowego patogenu, jakim jest *Chlamydia trachomatis*; rzadziej natomiast stwierdzano obecność *Candida albicans*, co jest spowodowane niekorzystnymi warunkami do rozwoju grzybów z powodu zmniejszenia kwasowości i braku glikogenu [4, 19–21]. Paradoksalnie, po menopauzie wzrost zasadowości środowiska pochwy nie powoduje wzrostu częstości nieswoistego beztlenowego zapalenia – bakteryjnej waginozy. Obecność bakteryjnego zakażenia pochwy (*bacterial vaginosis* – BV) stwierdza się znacznie rzadziej niż przed menopauzą, a więc pH pochwy u kobiet po menopauzie nie może być markerem kolonizacji bakteriami beztlenowymi [22].

Atrofia genitalna stanowi ważny problem medyczny dotyczący kobiet po menopauzie, gdyż zmiany zanikowe i zapalne w pochwie negatywnie wpływają na komfort życia kobiet. W związku ze starzeniem się społeczeństwa dolegliwości kobiet związane z hipostrogenizmem będą dotyczyły coraz liczniejszej populacji. Opisane zmiany są obecnie bardzo częstym powodem dolegliwości u kobiet, ale tylko ok. 30% pacjentek zgłasza się do lekarza i dlatego istnieje konieczność edukacji i promocji zdrowia w tej dziedzinie.

Piśmiennictwo

1. Forsberg JG. A morphologist's approach to the vagina. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1996; 163: 3-10.
2. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 216-22.

3. Miller CJ, McChesney M, Moore PF. Langerhans cells, macrophages and lymphocyte subsets in the cervix and vagina of rhesus macaques. *Lab Invest* 1992; 67: 628-34.
4. Makuła A, Stachowiak G, Połać I i wsp. Atrofia narządów moczowo-płciowych u kobiet po menopauzie. *Przegl Menopauz* 2003; 5: 48-51.
5. Mårdh, P. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1163-8.
6. Guaschino S, Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH and lifestyle in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part I. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 105-14.
7. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis* 1999; 180: 1950-6.
8. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251-6.
9. Reroń A, Trojnar-Podleśny M. Zapalenia pochwy i szyjki macicy – problem wciąż aktualny. *Gin Prakt* 2004; 12: 10-7.
10. Stachowiak G, Małafiej E, Szczypkowska M, Pertyński T. Flora dróg rodnych u kobiet w okresie menopauzy. *Pol Przegl Gin* 2000; 2: 79-82.
11. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (Suppl 2): S123-6.
12. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997; 314: 228-31.
13. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1270-5.
14. Segal S, Harvie HS, Siegelman E, Arya LA. Severe atrophic vaginitis causing vaginal synechiae and hematocolpos at menopause. *Menopause* 2011; 18: 333-5.
15. Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 514-22.
16. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995; 22: S1-S5.
17. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3090-6.
18. Surkont G, Suzin J, Właźlak E i wsp. Estradiol stosowany dopochwowo w leczeniu dolegliwości uroginekologicznych – doświadczenia własne. *Przegl Menopauz* 2005; 1: 37-43.
19. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, et al. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003; 188: 1054-8.
20. Sobczuk A, Wrona M, Pertyński T. Stany zapalne pochwy u kobiet w wieku menopauzalnym. *Przegl Menopauz* 2007; 3: 155-61.
21. Gupta S, Kumar N, Singhal N, et al. Vaginal microflora in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49: 457-61.
22. Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2147-52.