

*На правах рукописи*

Зиганшина Лиана Замировна

**Особенности местного изменения слизистой влагалища при атрофическом  
вульвовагините у женщин в постменопаузе**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Сахаутдинова Индира Венеровна**

**Официальные оппоненты:**

**Сандакова Елена Анатольевна** - доктор медицинских наук, профессор, врач акушер - гинеколог Медицинского центра ООО «Доктор 3» г. Москвы

**Мазитова Мадина Ирековна** - доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Валеев Марат Мазгарович**

## Общая характеристика работы

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляет более 80 лет. Демографические прогнозы предсказывают, что к 2030 году в Российской Федерации 1,2 миллиона женщин будут находиться в периоде постменопаузы (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017; Абдуллаева Д.К., 2020). В нашей стране более 39% женщин продолжают работать после достижения менопаузы и половина из них – это женщины в возрасте 55–59 лет (Росстат, 2020). Таким образом, у современных женщин треть жизни приходится на постменопаузу, и задача сохранения их здоровья и работоспособности в этом возрасте является чрезвычайно актуальной.

Одной из наиболее значимых проблем женщин постменопаузального возраста является генитоуринарный синдром. Принято считать, что распространенность этой патологии, тяжесть морфологических изменений и клинического течения напрямую зависят от длительности постменопаузы. Проведенные в последнее время многоцентровые когортные исследования показали, что через 3-5 лет после прекращения менструаций атрофические изменения в нижних отделах мочеполового тракта наблюдаются почти у 50% женщин, а с течением времени их частота возрастает до 73-75%. Получены данные, что около 70% женщин с симптомами вагинальной атрофии не обращаются к врачам, считая это естественным состоянием (Будиловская О.В., 2016; Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Однако было выявлено, что у части женщин симптомы постменопаузального атрофического вульвовагинита (ПАВ) проявляются уже в пременопаузе или сразу после наступления менопаузы, а у других они не возникают даже в поздние годы (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020; Анкирская А.С., Муравьева В.В., 2020). Несколько международных опросов показали необходимость улучшения управления VVA/GSM из-за сильного влияния на повседневную жизнь женщин и на гармонию супружеских отношений [109].

Для лечения ПАВ было предложено множество методов, включающих различные сочетания половых стероидов и пробиотиков, негормональные препараты и физиотерапевтические процедуры, однако их эффективность оказалась недостаточной (Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В., 2021). Так как ведущей причиной развития постменопаузального атрофического вагинита является резкое снижение синтеза эстрогенов, терапия эстрогенами была безоговорочно признана «золотым стандартом» (Алиева Д.А., Тянь Т.В., Салиходжаева Г.Р., 2020). Доказано, что системная гормональная терапия устраняет симптомы ПАВ не более чем в одной трети случаев, в то время как использование локальной терапии эстрогенами приводит к регрессу симптомов в подавляющем большинстве случаев (Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Очевидными преимуществами локальной терапии являются отсутствие первичного метаболизма в печени, минимальное влияние на эндометрий, низкая гормональная нагрузка и соответственно минимальные побочные

эффекты. При местном вагинальном введении эстрогенов не требуется дополнительный прием прогестагенов (Анكيرская А.С., Муравьева В.В., 2020).

Еще в XX веке в России и за рубежом было разработано множество эстрогенсодержащих препаратов для местного применения, а в многочисленных исследованиях была доказана их высокая эффективность (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Однако у части больных, особенно тех, кто имел в анамнезе хронические воспалительные процессы наружных половых органов или бактериальный вагиноз, применение чистых эстрогенов не позволяло добиться хороших результатов и улучшить качество жизни. Женщины в постменопаузе часто имеют сопутствующую тяжелую хроническую патологию, которая ограничивает применение эстрогенов. Нередко не только сами пациентки отказываются использовать гормональные препараты, но и врачи воздерживаются от их назначения из-за боязни осложнений (Аполихина И.А., Горбунова Е.А., 2017). В последнее время были проведены сравнительные исследования эффективности лечения ПАВ как чистыми эстрогенами, так и в комбинации с андрогенами, они выявили большее число положительных результатов при применении комбинированных препаратов. Эффективность использования негормональных методов лечения, таких как увлажняющие средства, смазки, физиотерапия, расширители, гиалуроновая кислота и лазерная терапия не доказана (Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В., 2019).

С 90-х годов прошлого века резко возросло число исследований, посвященных изменениям микробиома человека [12]. Так, стало известно, что микробиом не только влагалища, но и кишечника, и полости рта зависит от уровня эстрогенов. Его изменения оказывает влияние не только на функцию пищеварения, но являются одной из причин развития ожирения, климактерических расстройств, включая нарушение сна (Будиловская О.В., 2016), депрессию (Досова С.Ю. и др., 2019) и состояние костной ткани (Воеводина И.В., Майчук Е.Ю., Иванова О.С., 2020; Зайдиева Я.З. и др., 2020). В то же время было выявлено, что обилие и разнообразие кишечных микроорганизмов в свою очередь влияет на метаболизм эстрогенов у женщин (Тихомирова Е.В. и др., 2020). Применение, как системной, так и локальной МГТ, ассоциируется с повышением количества лактобацилл (Волоцкая Н.И., Сулима А.Н., Румянцева З.С., 2021). Однако существует мнение, что изменения микрофлоры кишечника могут способствовать облегчению климактерических симптомов независимо от уровня половых гормонов (Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В., 2017). Доказательства синергетического эффекта эстриола и культуры лактобацилл при лечении генитоуринальных нарушений были продемонстрированы в клинических исследованиях, проведенных в последние годы (Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Однако Кокрейновские обзоры указывают на недостаточное количество исследований, подтверждающих более высокую эффективность в лечении ПАВ препаратов, содержащих эстрогены и пробиотики. Поэтому проведение новых исследований, посвященных изучению эффективности различных комбинированных препаратов при лечении ПАВ, и разработка оптимальных схем терапии являются актуальным направлением в современной гинекологии.

В 2020 году Североамериканское общество по менопаузе опубликовало позицию по лечению генитоуринарного синдрома, в которой говорится об отсутствии на сегодняшний день долгосрочных исследований безопасности вагинального эстрогена, вагинального ДГЭА и оспемифена для эндометрия. Подчеркивается недостаточное количество плацебо-контролируемых испытаний энергетической терапии, включая лазерную, позволяющих делать выводы об эффективности и безопасности или давать рекомендации по лечению (Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019). Поэтому необходим поиск новых методов лечения ПАВ и исследования, подтверждающие их эффективность.

**Цель исследования** – улучшить качество жизни женщин, страдающих постменопаузальным атрофическим вульвовагинитом путем назначения индивидуально подобранных схем лечения в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.

### **Задачи исследования**

1. Оценить характер изменений индекса вагинального здоровья и влияния его на качество жизни женщины в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
2. Изучить изменения вагинальной микрофлоры у женщин в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
3. Провести оценку восстановления ИВЗ женщин с постменопаузальным атрофическим вульвовагинитом после терапии комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг) в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
4. Оценить эффективность восстановления вагинальной микрофлоры после лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* — не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг) в зависимости от длительности курса лечения и стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
5. Оценить качество жизни женщин после окончания курса лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* — не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий), эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг) в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.

### **Научная новизна**

Впервые было изучено влияние клинических проявлений постменопаузального атрофического вульвовагинита на качество жизни женщины в зависимости от этапов репродуктивного старения по STRAW-10.

Впервые была охарактеризована динамика количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища в зависимости этапов репродуктивного старения по STRAW-10.

Впервые были получены данные о влиянии на эффективность лечения постменопаузального атрофического вульвовагинита, времени начала и продолжительности лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг).

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа была проведена с 2017 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (ректор, академик РАН, д.м.н., профессор В.Н. Павлов) и на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (главный врач С.С. Каримова).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 17 января 2018 года, протокол № 9, и связана с планом научно-исследовательской работы университета.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Симптомы вагинальной атрофии и ее клинические проявления выявляются у 27% женщин на ранней стадии постменопаузы (+1a, +1b по STRAW+10). Оценка женщинами влияния симптомов ПАВ на качество жизни снижается с течением времени с 18,1 до 11,6 баллов по шкале Барлоу, в то время как индекс вагинального здоровья значимо не отклоняется от 3 баллов по G. Bachmann (умеренная атрофия слизистой влагалища) баллов на всех стадиях постменопаузы.

2. Интенсивность урологических расстройств резко возрастает с увеличением менопаузального возраста. Количество женщин с жалобами на поллакиурию увеличивается от стадии +1a, +1b до стадии +2 более чем в 4 раза, на жжение при мочеиспускании в 2 раза. Стрессовое недержание мочи появляется более чем у 10 % женщин уже на стадии +1c. Таким образом на стадиях постменопаузы +1c и +2 большая часть женщин отмечает ухудшение качества жизни именно за счет наличия уринарного синдрома.

3. С увеличением менопаузального возраста у всех женщин происходит обеднение состава вагинальной микрофлоры. В группе факультативных анаэробов исчезают *Lactobacillus* spp., сем. Enterobacteriaceae и *Staphylococcus* spp. Значительное обеднение состава происходит и в составе облигатных анаэробов. Количество групп сокращается с 5 до 2 - *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* spp.

4. Эффективность лечения постменопаузального атрофического вагинита с помощью топического комбинированного препарата, содержащего лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг в одной капсуле), в постменопаузе напрямую зависит от стадии репродуктивного старения. Начало лечение на стадии +1a и +1b дает наибольший клинический эффект. После окончания курса лечения симптомы ПАВ продолжают предъявлять 9% женщин группы 1(+1a и +1b), 19% женщин в группе 1(+1c) и 13% женщин в группе 1(+2).

5. При сравнении динамики изменений бактериальной флоры влагалища у женщин в зависимости от стадии постменопаузы до начала и после окончания лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг в одной капсуле), можно сделать вывод о том, что у исследуемых на всех трех стадиях постменопаузы по STRAW+10 по окончании курса терапии, несмотря на достижение оптимального уровня *Lactobacillus spp.*, сохраняется значительное преобладание облигатно анаэробной флоры, что соответствует критериям бактериального вагиноза. Особенно выражена диспропорция бактериальной флоры на стадиях постменопаузы +1c и +2 по STRAW+10. Препарат не влияет на наличие *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

### **Степень достоверности**

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже  $p \leq 0,05$ .

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены: на XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 7-10 сентября 2022 г.); II Медицинском форуме-выставке «Здоровье матери и ребенка» (г. Уфа 13-14 сентября 2022 г.), Региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов РБ» (г. Уфа, 18 апреля 2023 г.). XVII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 8-11 сентября 2023 г.).

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Автор провел отбор женщин в фазе постменопаузы для исследования, разделил их на группы, оценил клиническую картину женщин менопаузального возраста, выделил стадии, характерные для данного периода жизни женщины. Определен объем лабораторных исследований. Полученные результаты проанализированы в соответствии с критериями.

### **Публикация результатов**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них в журналах перечня ВАК – 4, в том числе Scopus – 2.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами, 23 рисунками. Библиографический список содержит 220 научных литературных источника, в том числе – 108 работ отечественных и 112 работ зарубежных авторов.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационная работа была проведена с 2017 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор, академик РАН, д.м.н., профессор В.Н. Павлов) и на базе ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» Минздрава Республики Башкортостан (главный врач С.С. Каримова).

Объектом исследования являются 139 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 46 до 64 лет. Для проведения дальнейшего исследования было отобрано 99 женщин, которые получали препараты эстриол+прогестерон+лактобактерии интравагинально по следующей схеме: 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 20 дней, далее – 1 капсула в сутки в течение 9 недель. 40 женщин вошли в контрольную группу, лечение им не проводилось.

Основная и контрольная группы были в свою очередь распределены на подгруппы в зависимости от стадии постменопаузы в соответствии с системой STRAW +10: I +1a и b (первые 2 года после менопаузы), II+1c (от 2 до 4 лет после менопаузы), III +2 по группам.



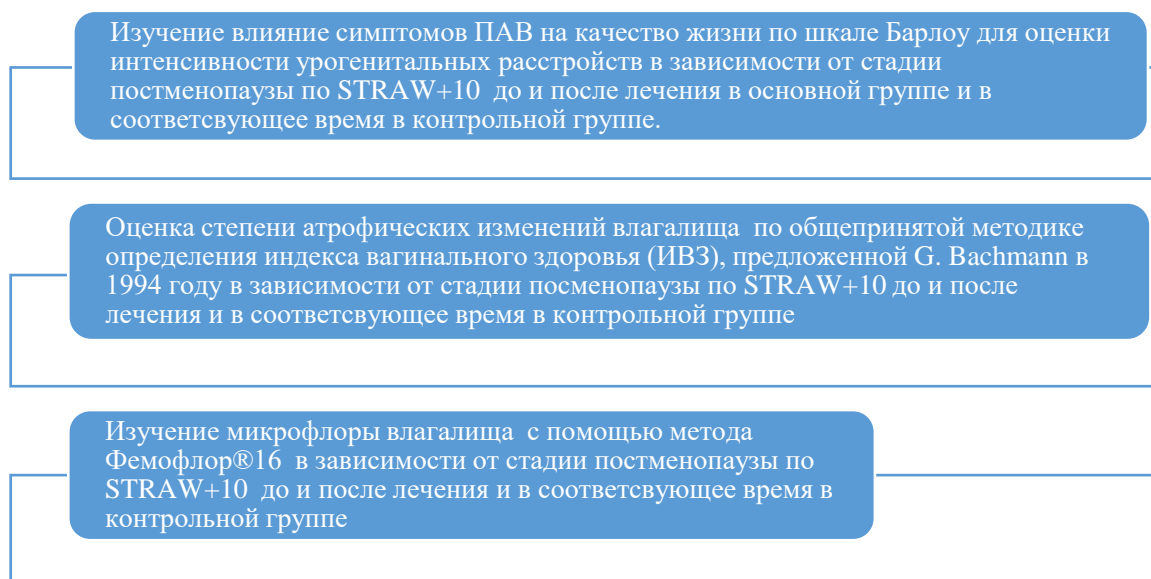


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Все 139 женщин в постменопаузе были обследованы в соответствии с приказом МЗ России №572н от 12.11.2012 г. и с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013). Все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все женщины, участвовавшие в исследовании, давали добровольное информированное согласие, в котором максимально описана суть исследования. Для отбора пациенток и формирования групп исследования были разработаны критерии включения и исключения.

С целью определения выраженности симптомов постменопаузального атрофического вагинита нами использовалась шкала Барлоу.

Оценка степени атрофических изменений влагалища проводилась по общепринятой методике определения индекса вагинального здоровья (ИВЗ), предложенной G. Bachmann в 1994 году. Оценка проводилась по 5 показателям: объем и качество влагалищных выделений, уровень pH влагалищной жидкости, состояние эпителия влагалища: его увлажнение, эластичность, признаки истончения, возможность травматизации. Каждый параметр оценивался по 5- балльной шкале, с последующим суммированием результатов. Суммарно 25 баллов соответствовали нормальному состоянию влагалища; 20 – незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – наличию объективных проявлений атрофических изменений.

Изучение микрофлоры влагалища проводилось с помощью метода Фемофлор®16.

Статистическую обработку клинического материала проводили при помощи статистических программ с использованием пакета IBM SPSS 23, возможностей программы Microsoft Excel с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленных задач нами было обследовано 139 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 46 до 64 лет.

Для того чтобы выявить зависимость тяжести менопаузального генитоуринарного синдрома от менопаузального возраста мы распределили женщин по менопаузальному возрасту в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW+10 (Рис.2)

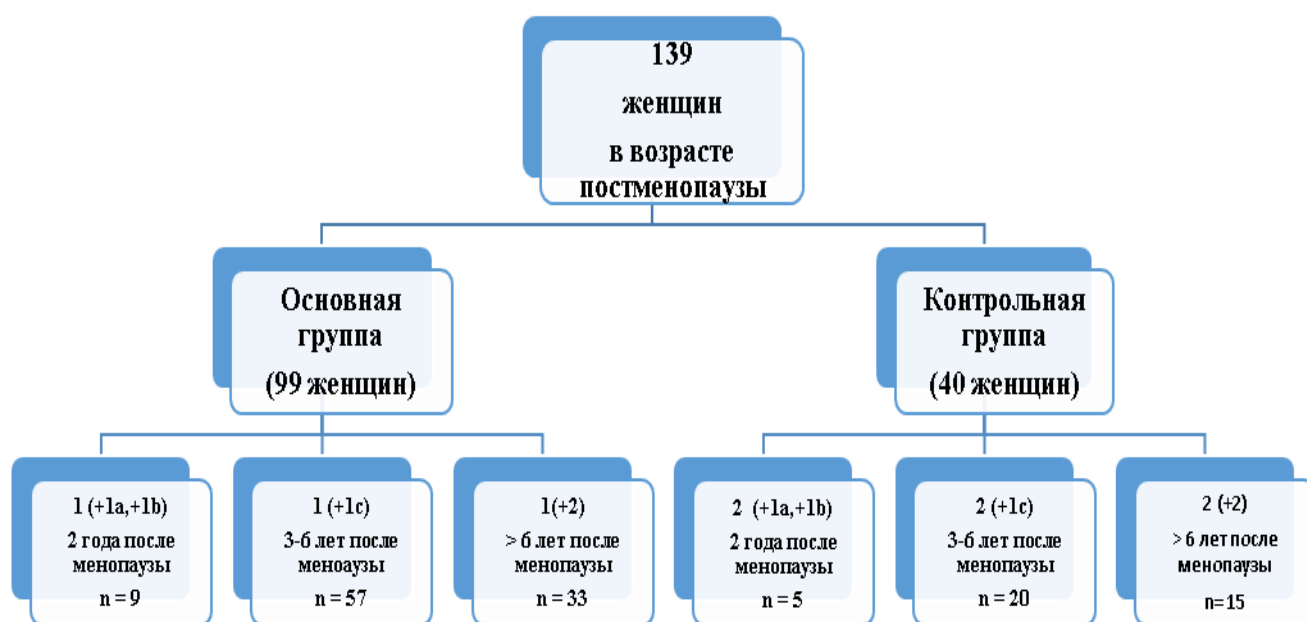


Рисунок 2 - Распределение женщин основной и контрольной групп по стадиям менопаузального возраста STRAW+10.

Это позволило нам провести корректное сравнение полученных результатов. Данные широкомасштабных эпидемиологических и клинических исследований доказывают, что процесс старения репродуктивной системы не зависит от влияния демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ) и развивается по определенным законам. Рекомендации STRAW+10 могут быть применены практически ко всем женщинам. Исследователями доказано, что такие факторы как курение и ИМТ безусловно оказывают влияние на уровень гормонов и сроки перехода из одной стадии в другую, однако не влияют на изменения гормонального фона в процессе старения репродуктивной системы.

### Клинические проявления постменопаузального атрофического вагинита в зависимости от стадии репродуктивного старения у женщин основной и контрольной групп

Для уточнения особенностей развития ПАВ у женщин основной и контрольной групп нами был проведен анализ суммы баллов по каждому симптому на каждой стадии постменопаузы (Рисунок 2, 3).

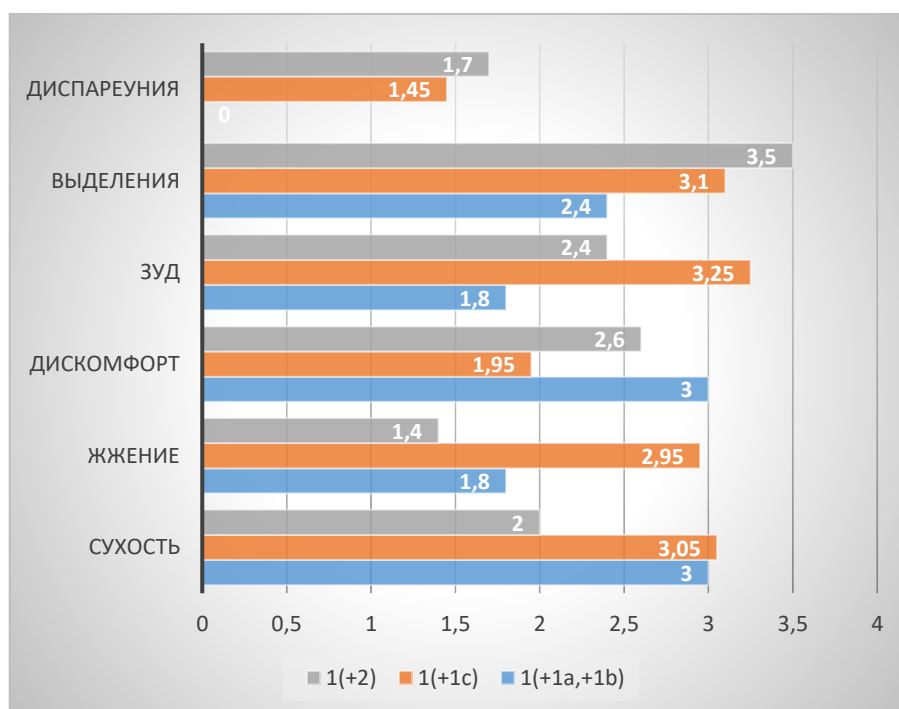


Рисунок 3 - Оценка интенсивности симптомов постменопаузального атрофического вагинита у женщин основной группы по сумме баллов шкалы Барлоу, в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10.

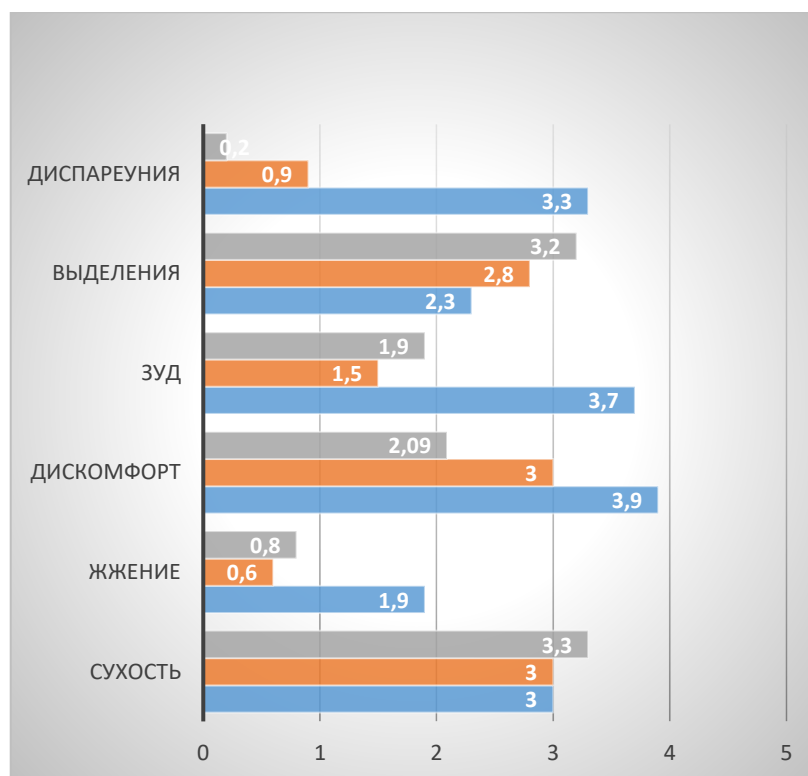


Рисунок 4 - Оценка интенсивности симптомов постменопаузального атрофического вагинита у женщин контрольной группы по сумме баллов шкалы Барлоу, в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10.

Степень влияния большинства симптомов ПАВ на качество жизни женщин как основной, так и контрольной групп по данным анализа среднего балла шкалы Барлоу со временем снижалась, за исключением жалобы на выделения. Их интенсивность нарастала в обеих группах. Нами была выявлена значительное различие при оценке диспареунии между женщинами основной и контрольных групп. Если в основной группе ее интенсивность возрастала от 0 до 1,7 балла, то женщины контрольной группы наоборот отмечали снижение интенсивности этого симптома с 3,3 баллов до 0. Однако диспареуния проявляется только при сохранении половой активности, поэтому этот параметр нами был проанализирован отдельно. Тремя ведущими симптомами у женщин в обеих группах независимо от стадии постменопаузы оставались сухость, дискомфорт и выделения.

При изучении влияния симптомов ПАВ на качество жизни в целом у женщин основной и контрольной группы было выявлено его ослабление к стадии постменопаузы +2 по STRAW (Рисунок 5).

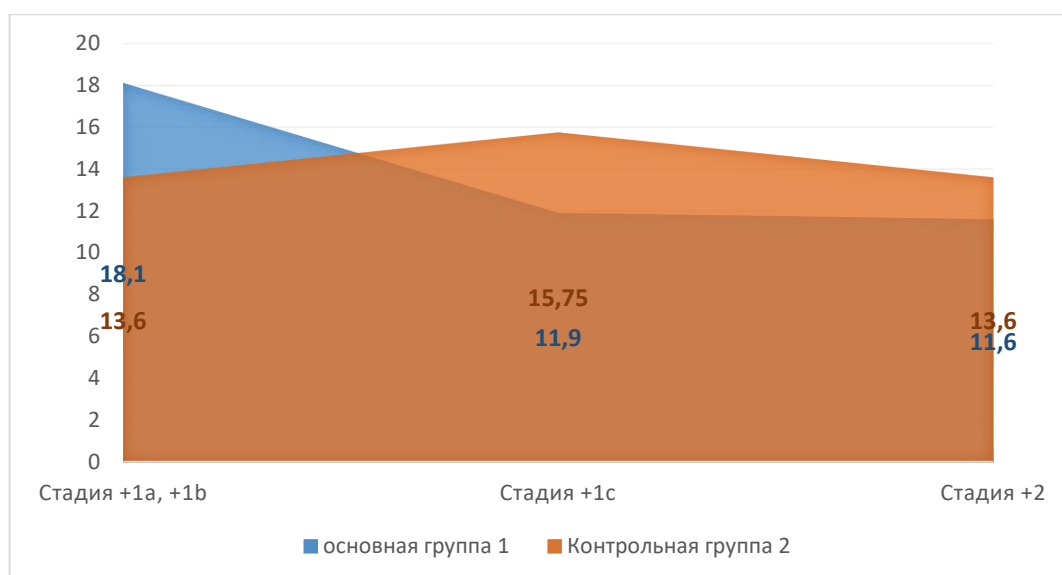


Рисунок 5 - Динамика влияния симптомов ПАВ на качество жизни женщин основной и контрольной групп в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10.

Оценка женщин как основной, так контрольной групп интенсивности влияния симптомов ПАВ на качество жизни с течением времени снижалась. Можно предположить, что женщины привыкали к проявлениям ПАВ, воспринимая их как норму для своего возраста. Такое мнение высказано зарубежными исследователями после проведения многоцентровых перспективных исследований.

В ходе анализа взаимосвязи диспареунии и половой активности мы выявили, что на стадии постменопаузы +1с жалобы на диспареунию предъявляют чуть больше половины сексуально активных женщин (46 из 88), и только в позднем периоде менопаузы все сексуально активные женщины отмечают наличие этого симптома. Таким образом, диспареуния является единственной жалобой, тяжесть которой прогрессирует с увеличением возраста постменопаузы, но только у сексуально активных женщин.

Клиника постменопаузального атрофического вагинита по данным оценки по G. Bachmann (1994) наиболее ярко проявляется и в основной, и в контрольной группах на стадии +1с. (Рисунок 6).

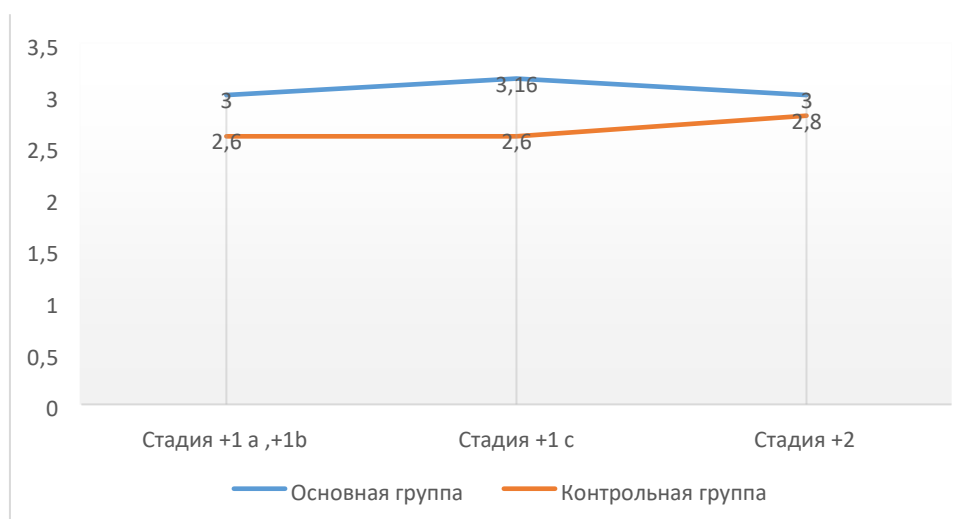


Рисунок 6 - Динамика клинических проявлений ПАВ в основной и контрольной группах в зависимости от этапа постменопаузы.

Выраженных изменений вагинального здоровья у женщин основной и контрольной групп в зависимости от стадии менопаузы мы не выявили, с увеличением продолжительности менопаузы степень атрофии влагалища значительно не менялась. Процесс отличался медленным течением и в целом балл вагинального здоровья колебался в незначительных пределах от 2,6 до 3,3.

Отдельная оценка изменений Ph баланса оказалась более информативной. На всех стадиях мы не выявили женщин с нормальным вагинальным Ph балансом. У большей части обследованных женщин уровень Ph содержимого влагалища колебался в пределах от 4,6 до 5, 5 (рис.8). У 13 женщин Ph повышался до значений 5,6-6. Наивысший уровень Ph вагинального содержимого, равный 6,6-7, был выявлен у 4 женщин на стадии +2. В анализах микрофлоры влагалища методом real-time ПЦР у этих четырех пациенток была выявлена хроническая инфекция - *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*. Динамика вагинального pH-баланса в зависимости от стадии постменопаузы показана на рисунке 7.

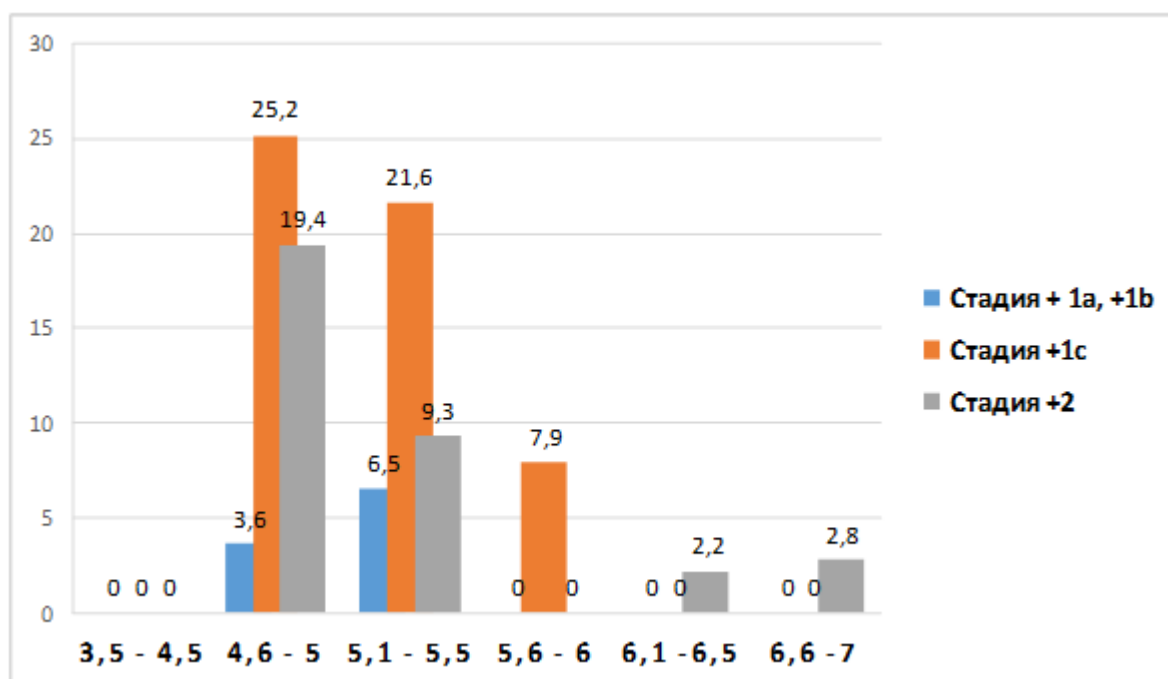


Рисунок 7 - Динамика вагинального Ph-баланса в зависимости от стадии постменопаузы.

На диаграмме 4 четко прослеживается, что рН-баланс с увеличением возраста постменопаузы смещался в сторону снижения кислотности, иногда доходя до нейтральных значений.

#### **Изменение биоценоза влагалища в зависимости от стадии репродуктивного старения у женщин основной и контрольной групп**

Мы изучили изменения состава микрофлоры влагалища с использованием ПЦР метода в реальном времени Фемофлор 16 в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10. Нами был определен состав микрофлоры влагалища в зависимости от менопаузального возраста и зависимость частоты выявления и соотношения нормофлоры и условно патогенных микроорганизмов.

По результатам всех исследований общая бактериальная масса колебалась от  $10^6$  до  $10^8$  КОЕ/мл, что соответствовало нормальным значениям. Как в основной, так и в контрольной группе у женщин в стадии +1a, +1b полностью отсутствовали лактобактерии. Однако они выявлялись у 15,8% женщин на стадии +1c и 9,1% женщин на стадии +2 в основной группе и соответственно в 20 и 13,3% женщин этих же возрастных периодов в контрольной группе. Абсолютный результат был несколько ниже нормы и равнялся  $10^{5,9}$  геном-эквивалентов/мл во всех случаях. Относительный результат во всех случаях равнялся -1,0(69-93%), что соответствовало нормальным показателям, равным от  $10^5$  –  $10^6$  КОЕ/мл или - 0,3 - 0 (70-100%).

Анализ изменения состава вагинальной флоры в зависимости от менопаузального возраста представлен на рисунке 8.

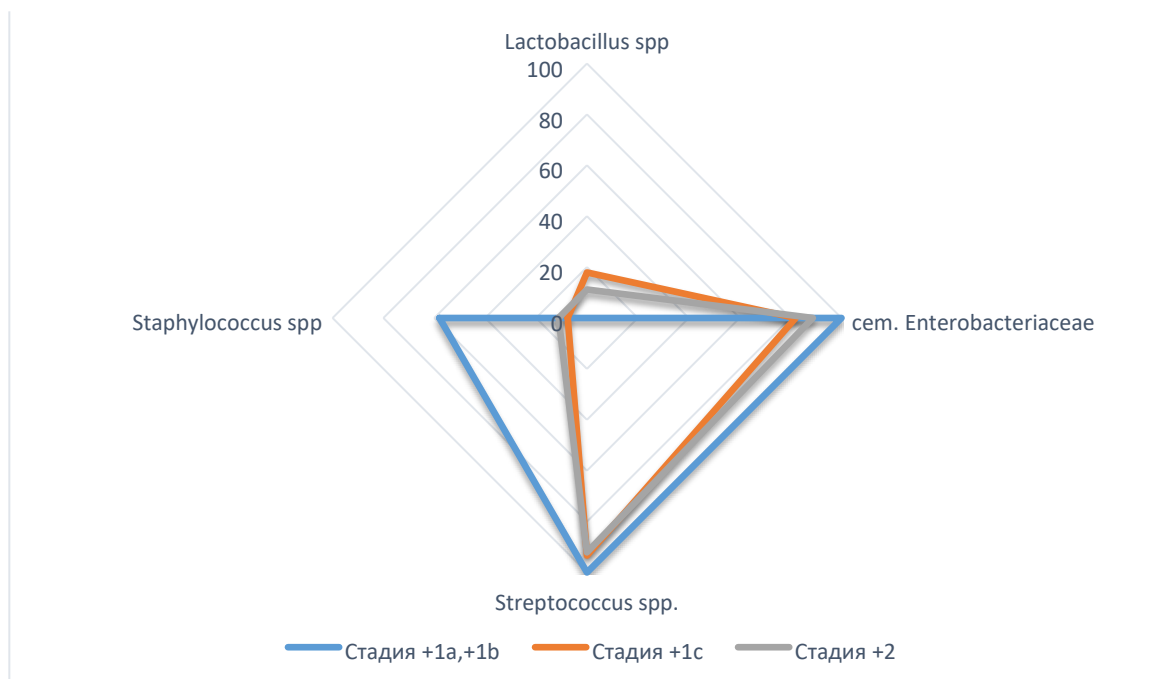


Рисунок 8 - Изменения состава нормофлоры и факультативно-анаэробных микроорганизмов по результатам исследования Фемофлор 16 в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 при подсчете средних значений относительного Lg (X/СВМО).

У всех пациенток, имеющих в составе вагинальной флоры лактобактерии, факультативные анаэробы были представлены только *Streptococcus spp.*, а *Staphylococcus spp.* а *cem. Enterobacteriaceae* полностью отсутствовали. Количество *Streptococcus spp.* равнялось  $10^{*5,6}$  или  $-0,3$  (38-52%), а *Staphylococcus spp.* –  $10^{*3,1}$  КОЕ/мл или  $-2,9$  (0.1-0.2%). В то время как у женщин, не имеющих в составе вагинальной флоры лактобактерии, группа факультативных анаэробов была представлена полностью *cem.*

*Enterobacteriaceae* в количествах равных  $10^{*4,4}$  КОЕ/мл или  $-4,0$  (0,1%), что соответствовало нормальным значениям ( $<10^{*4}$  –  $10^{*5}$  КОЕ/мл или  $<-3$ (0.1%).

*Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* встречались гораздо реже и в более низких количествах  $10^{*4,0}$  КОЕ/мл или  $-2,6$  (0,2-0,3%) и  $10^{*3,1}$  КОЕ/мл или  $-2,9$  (0.1-0.2%) соответственно. Этот уровень обсемененности был значительно ниже нормальных значений равных  $<10^{*4}$  –  $10^{*5}$  КОЕ/мл или  $<-3$ (0.1%).

Таким образом, состав факультативных анаэробов во влагалище в зависимости от менопаузального возраста изменялся незначительно. Группа лактобактерий полностью отсутствовала у женщин на стадии +1a и +1b, но выявлялась у незначительной части женщин на более поздних стадиях менопаузы. От наличия лактобактерий зависело и соотношение всех прочих микроорганизмов. В подавляющем большинстве наблюдений у женщин всех возрастных групп в постменопаузе факультативно-анаэробная флора была представлена *cem. Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.* Количество *Staphylococcus spp.* резко возрастало к стадии +2 постменопаузы.



Изменения состава облигатно-анаэробных микроорганизмов в зависимости от менопаузально возраста были более существенными (Рисунок 9).

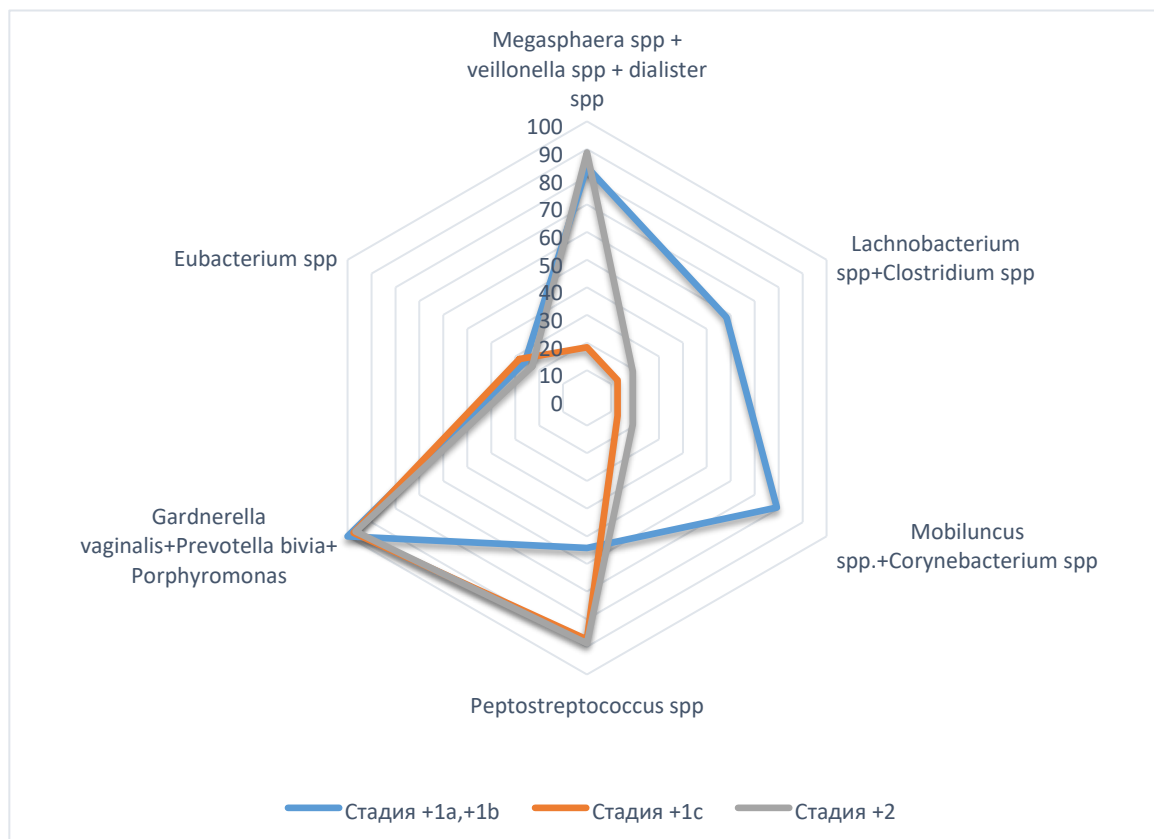


Рисунок 9 - Изменение состава облигатно-анаэробных микроорганизмов в зависимости от менопаузального возраста при подсчете средних значений относительного Lg (X/СВМО).

Облигатные анаэробы были представлены в основном *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas*, эта группа микроорганизмов была выявлена практически во всех группах и средний относительный lg превышал 90%. Но если в +1a, b и c- группах пациенток количественный показатель равнялся  $10^8.4$  КОЕ/мл или 84-100%, что значительно превышало нормальные показатели равные  $10^5$  КОЕ/мл или от -3 до -2 (0,1-1%), то на стадии +2 у женщин, имеющих в составе вагинальной флоры лактобактерии, их количество было ниже и не превышало  $10^3.5$  КОЕ/мл или -2.5(0.3-0.4%).

Доля *Eubacterium spp.* у пациенток на стадии +1a значительно превышала нормальные показатели и колебалась в пределах от  $10^5.8$  КОЕ/мл или -0,8 (1520%) до  $10^7.8$  КОЕ/мл или -0,6 (21-29%), значительно снижаясь в стадии +2 до значений  $10^3.2$  КОЕ/мл или -2.7 (0.2-0.2%) у женщин, имеющих в составе вагинальной микрофлоры лактобактерии.

Частота выявления *Peptostreptococcus spp.* постепенно возрастала к стадии +2 до 86-90%, но не выходила за пределы коридора нормальных значений от  $10^4$  -  $10^4.1$  КОЕ/мл или от -4,4 (0,1%) до -2.5 (0.3-0.4%). *Sneathiaspp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium* не были выявлены ни у одной из обследованных пациенток. *Megasphaera spp + veillonella spp + dialister spp* не выявлялись в возрастной группе +1a, к стадии 1b частота их возрастала и

количество колебалось в пределах от  $10^*5.6$  КОЕ/мл или -1.0 (9-13%) до  $10^*7.8$  КОЕ/мл или -0,5 (24-33%).

Но и эти самые низкие показатели из всех возрастных групп значительно превышали нормальные значения равные от -2 до -1 (1-10%). К стадии +2 частота их выявления снова увеличивалась до 93,3%-100%. Параллельно происходило резкое возрастание доли этих микроорганизмов в общей бактериальной массе до уровня  $10^*7.8$  или -0,5 (24%-33%).

Частота встречаемости и населенность влагалища *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp* и *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp* в зависимости от стадии менопаузы менялась одинаково. Максимально часто *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp.* выявлялись только у женщин на первом году постменопаузы (+1а – 33-37%), их количество не изменялось в зависимости от стадии менопаузы и оставалось от  $10^*3.5$  или -3.1 (0,1%) до  $10^*7.8$  или -0,5 (24-33%), демонстрируя максимальные показатели в подавляющем большинстве случаев. Это количество не превышало норму > -1 (10%). Обсемененность влагалища *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.* была несколько ниже и колебалась в пределах от  $10^*3.8$  КОЕ/мл или -2.7 (0.2-0.2%) до  $10^*5.5$  КОЕ/мл или -2,8 (0,1-0,2%), что также находилось в пределах нормальных значений -2 до -1 (1-10%).

Соотношение облигатных анаэробов в зависимости от менопаузального возраста было более выраженным, чем факультативных анаэробов. Пропорционально количеству лет после менопаузы уменьшалась доля *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp* и *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, увеличивалась доля *Peptostreptococcus spp.* Но основным представителем этой группы микроорганизмов у женщин всех групп являлись *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas*. Таким образом, основным итогом возрастных изменений микрофлоры влагалища явилось обеднение состава микробиома влагалища.

Из патогенных микроорганизмов во всех возрастных группах были выявлены грибы родов *Candida*. Однако возможности исследования не позволяли судить о патогенности и форме *Candida*. Частота их возрастала параллельно росту менопаузального возраста с 33% до 81,8% в основной группе и с 50% до 73,5% в контрольной группе. Абсолютное их количество во всех случаях равнялось  $10^*3.2$  КОЕ/мл, что незначительно превышало нормальный показатель равный  $10^*3$  КОЕ/мл.

### **Динамика урологических нарушений в зависимости от возраста постменопаузы у женщин основной и контрольной групп**

В отличие от интенсивности жалоб и клинических проявлений вагинальной атрофии по стадиям постменопаузы интенсивность урологических симптомов четко коррелировала со стадией постменопаузы. К стадии +2 (поздняя менопауза) и в основной, и в контрольной группах было выявлено усугубление уринарного симптома по отношению с двумя стадиями ранней менопаузы. Данная зависимость наглядно продемонстрирована на рисунках 10 и 11.

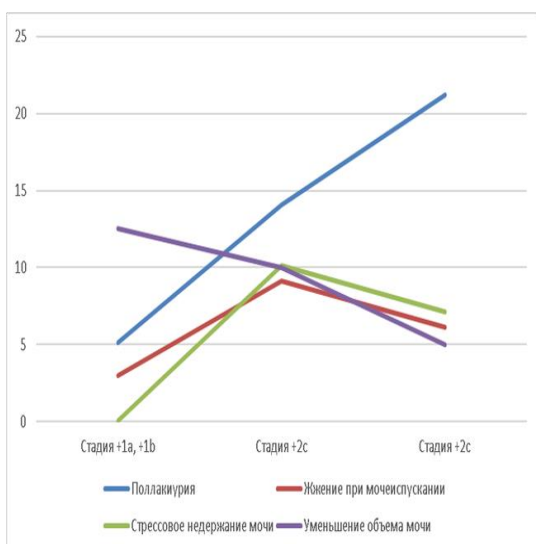


Рисунок 10 - Динамика урологических симптомов у женщин основной группы в зависимости от стадии менопаузы.

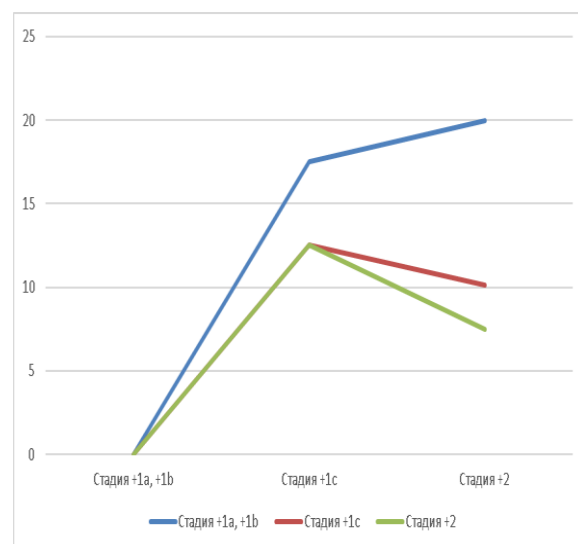


Рисунок 11 - Динамика урологических симптомов у женщин контрольной группы в зависимости от стадии менопаузы.

В отличие от интенсивности жалоб и клинических проявлений вагинальной атрофии по стадиям постменопаузы интенсивность урологических симптомов четко коррелировала со стадией постменопаузы. К стадии +2 (поздняя менопауза) и в основной, и в контрольной группах было выявлено усугубление уринарного синдрома по сравнению с двумя стадиями ранней менопаузы.

**Результаты лечения ПАВ комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг)**

Для оценки эффективности и оптимальной продолжительности лечения генитоуринарного синдрома в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 нами было проведено изучение динамики основных жалоб после 20 дней лечения (так как количество капсул в одной упаковке рассчитано именно на 20 дней) и после завершения полного курса лечения.

Динамика изменений бактериальной флоры влагалища в сторону формирования нормального биоценоза наблюдалась уже через 20 дней лечения: у 100 % женщин была выявлена *Lactobacillus spp.* Количество выявлений *сем. Enterobacteriaceae* значительно снизилось уже через 20 дней лечения (с 84 случаев до 15). После лечения *сем. Enterobacteriaceae* отсутствовали у всех обследуемых женщин.

Количество женщин с наличием *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+, *Porphyromonas* и *Atopobium vaginae* оставалось неизменным на всех стадиях исследования. Обсемененность *Staphylococcus spp.* значительно возрастала к 20 дню лечения, но снизилась в 5,1 раза к окончанию полного курса лечения.

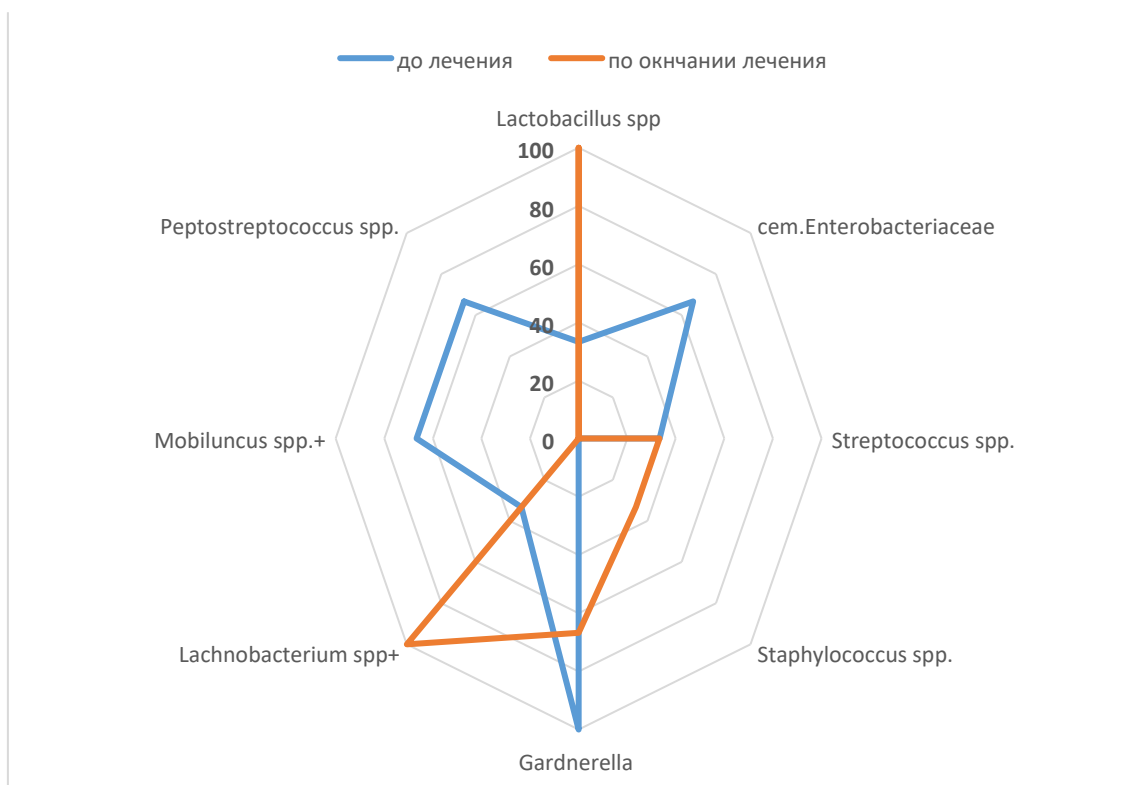


Рисунок 12 - Динамика вагинальной флоры у женщин в группе +1а и +1б до и после окончания лечения.

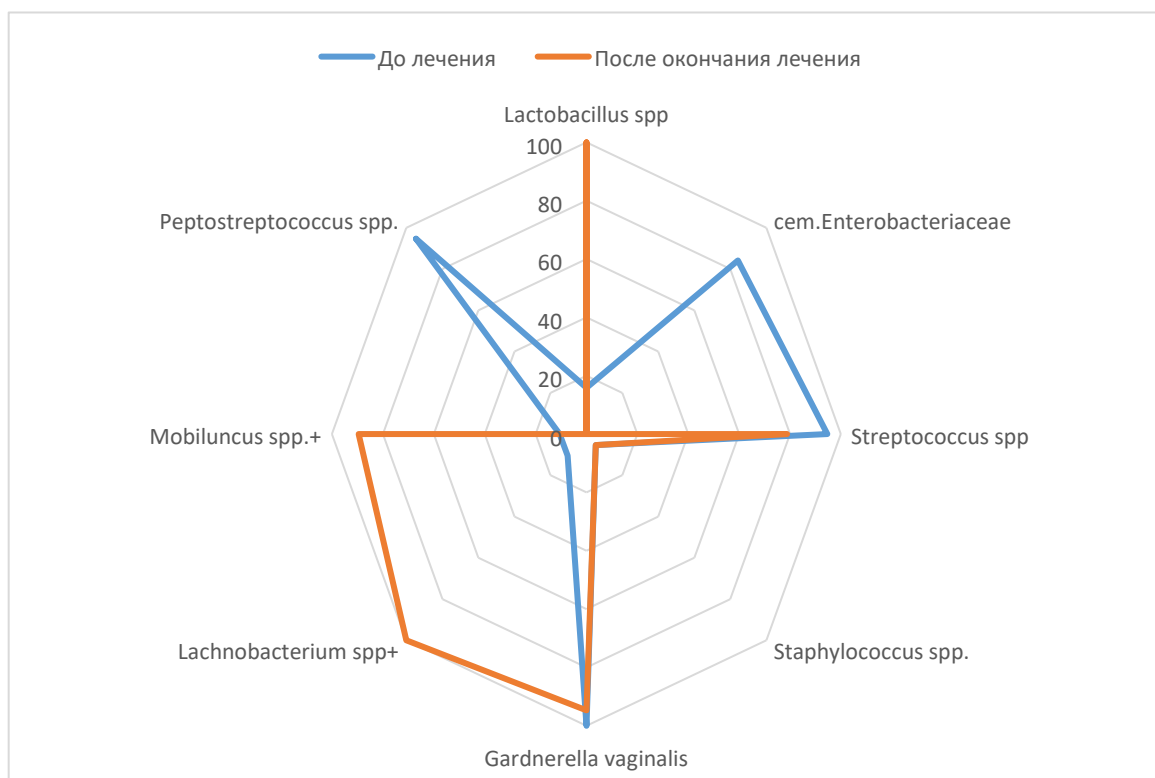


Рисунок 13 - Динамика изменений вагинальной флоры у женщин группы +1с до начала и после окончания лечения.

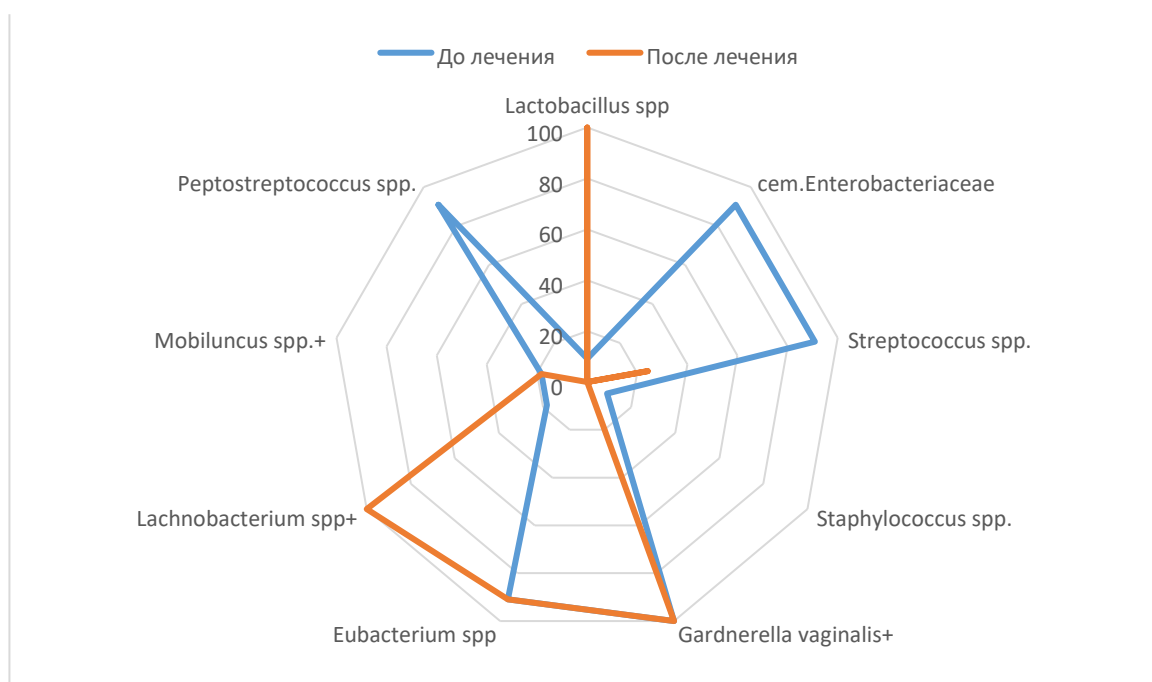


Рисунок 14 - Динамика изменений вагинальной флоры у женщин группы +2 до начала и после окончания лечения.

При сравнении динамики изменений бактериальной флоры влагалища у женщин в зависимости от стадии постменопаузы до начала и после лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии, можно сделать вывод о том, что у женщин на всех трех стадиях постменопаузы по окончании курса терапии, несмотря на достижение оптимального уровня *Lactobacillus spp.*, сохранялось значительное преобладание облигатно анаэробной флоры. Таким образом, несмотря на нормализацию количества лактобактерий, у женщин сохранялась картина бактериального вагиноза за счет обеднения состава облигатных и факультативно-облигатных аэробов и значительного преобладания облигатных анаэробов. Особенно выражена диспропорция бактериальной флоры у женщин на +1с и +2 стадиях постменопаузы. Не изменилось и число носителей *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

Опираясь на данные контрольных исследований состояния матки и молочных желез, проведенных после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом, мы можем констатировать отсутствие его системного влияния.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ влияния симптомов ПАВ на качество жизни и оценка ИВЗ в зависимости от стадии постменопаузы дали парадоксальный результат. С ухудшением состояния тканей влагалища у женщин происходило улучшение качества жизни. При оценке динамики интенсивности каждого симптома вульвовагинальной атрофии по среднему баллу шкалы Barlow D.H., у всех обследованных женщин в зависимости от стадии постменопаузы было выявлено снижение интенсивности влияния на качество жизни таких симптомов как жжение,

дискомфорт, зуд и диспареуния. Так, на стадии ранней менопаузы (+1a, +1b) средняя оценка тяжести вагинальной атрофии равнялась 16,4 баллам, спустя +1a, +1b (стадия +1c) влияние симптомов ПАВ снизилось до 15,05 баллов, и на стадии поздней менопаузы (+2) достигло минимального уровня 13,6 балла.

2. Выраженных изменений индекса вагинального здоровья у женщин основной и контрольной групп в зависимости от стадии менопаузы мы не выявили. Балл вагинального здоровья колебался в незначительных пределах – от 2,6 до 3,3 вне зависимости от стадии постменопаузы. В то же время основной показатель вагинального здоровья – рН баланс с увеличением постменопаузального возраста смещался ближе к нейтральным значениям и у большинства женщин колебался в пределах от 4,5 до 5,5.

3. Интенсивность урологических расстройств имела тенденцию к постепенному нарастанию, и на стадии поздней менопаузы (+2) большая часть женщин отмечала ухудшение качества жизни именно за счет наличия уринарного синдрома.

4. С увеличением менопаузального возраста у всех обследованных нами женщин происходило обеднение состава вагинальной флоры. В группе облигатных анаэробов *Lactobacillus spp.* и *сем. Enterobacteriaceae* полностью замещались *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, количество которых увеличивалось. Значительное обеднение состава происходило в группе облигатных анаэробов. Если на стадии +1a, +1b эта группа практически в равных долях была представлена пятью сообществами микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp* + *veillonella spp* + *dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp.*), то на стадии +1c в общей бактериальной массе преобладали 3 группы (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp* + *veillonella spp* + *dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*). На стадии постменопаузы +2 основную часть общей бактериальной массы составляли всего 2 группы микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*

5. Сравнивая частоту и интенсивность симптомов менопаузальной вагинальной атрофии до лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее  $2 \cdot 10^7$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг), через 20 дней после начала лечения и после его окончания, мы выявили, что во всех группах происходило снижение этих показателей. Наиболее значимое снижение наблюдалось у женщин стадии +1a, +1b по отношению к жжению. Продолжали жаловаться на симптомы ПАВ от 2% до 9% женщин группы +1a, +1 b, от 4% до 19% женщин в группе +1c и от 3% до 13% женщин в группе +2.

6. При сравнении динамики изменений бактериальной флоры влагалища у женщин в зависимости от стадии постменопаузы до начала и после лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии, можно сделать вывод о том, что у женщин на всех трех стадиях постменопаузы по окончании курса терапии, несмотря на достижение оптимального уровня *Lactobacillus spp.*, сохранялось значительное преобладание облигатно анаэробной флоры. Таким образом, несмотря на нормализацию количества лактобактерий, у женщин сохранялась картина

бактериального вагиноза за счет обеднения состава облигатных и факультативно-облигатных аэробов и значительного преобладания облигатных анаэробов. Особенно выражена диспропорция бактериальной флоры у женщин на +1с и +2 стадиях постменопаузы. Не изменилось и число носителей *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток в постменопаузном периоде необходимо активно выявлять жалобы на сухость, зуд и жжение в области влагалища, наличие диспареунии и урологических расстройств. Начинать терапию необходимо с момента возникновения первых жалоб.
2. Простым и объективным методом, позволяющим выявить ПАВ является Ph метрия. Для более детальной диагностики целесообразно применять методику полсчета индекса вагинального здоровья по шкале G. Vachmann.
3. При отсутствии вегетососудистых, эндокринно-обменных нарушений для купирования ПАВ необходимо применять комбинированные топические препараты, содержащие кроме эстриола прогестерон и лиофилизированные бактерии.
4. Для успешного лечения курса приема препарата должен продолжаться не менее 9 недель.
5. До начала применения топических комбинированных препаратов женщине необходимо провести анализ Фемофлор 16.
6. При выявлении патогенных микроорганизмов необходимо предварительно провести лечение выявленной инфекции.

### СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современное понятие патогенеза и подход к терапии / Л.З. Зиганшина, И.В. Сахаутдинова // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. – 2022. – № 1.– С. 46-57.

2. Инновационные подходы к диагностике и лечению генитоуринарного менопаузального синдрома / И.В. Сахаутдинова, Л.З. Зиганшина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2022. – № 7. – С. 201-204.

3. Современная тактика ведения женщин с генитоуринарным синдромом / Л.З. Зиганшина, Э.М. Зулкарнеева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 10. – С. 192-194.

4. Современные принципы лечения менопаузального урогенитального синдрома / Л.З. Зиганшина, И.В. Сахаутдинова // Главный врач Юга России. – 2023. – № 1 (87). – С. 48-51.

5. Симптомы и клиника постменопаузальной вульвовагинальной атрофии в различные стадии постменопаузы / Л.З. Зиганшина, С.Ю. Муслимова, И.В. Сахаутдинова, Э.М. Зулкарнеева // Гинекология. – 2023. – № 2 (25). – С. 145-149.

6. Особенности вагинальной микрофлоры у женщин на различных стадиях постменопаузы/ Л.З.Зиганшина, С.Ю. Муслимова, И.В. Сахаутдинова // Гинекология. – 2023. – № 4(25). – С. 447-451.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

**ПАВ** - постменопаузальный атрофический вагинит

**МГТ** - менопаузальная гормональная терапия

**ИВЗ** - индекс вагинального здоровья

**ВЖ** - влагалищная жидкость

**КЖ** - качество жизни