

На правах рукописи

Еприкян

Елена Галустовна

**ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА
К ВЕДЕНИЮ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ
С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Юренева Светлана Владимировна
Донников Андрей Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Балан Вера Ефимовна - доктор медицинский наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии»

Хамошина Марина Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Защита состоится «21» апреля 2020 года в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Diss_SaveljevaEM.pdf ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

доцент

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема сохранения здоровья и профилактика заболеваний, обусловленных старением, приобрела в последние годы особое значение. В развитых странах женщины, достигшие постменопаузы, составляют 30% населения, а в развивающихся - каждая вторая женщина (В.Н. Прилепская, 2008). Одной из актуальных проблем в гинекологии является вульвовагинальная атрофия (ВВА), снижающая качество жизни и оказывающая негативное влияние на сексуальное здоровье женщин в постменопаузе. Немногие женщины связывают возникающие климактерические симптомы с изменениями гормонального фона в климактерии. Большинство из них не обращаются к гинекологу за помощью, считая изменения своего самочувствия частью нормального старения. В отличие от вазомоторных симптомов, которые проходят со временем, симптомы ВВА (сухость и дискомфорт во влагалище, диспареуния, жжение, раздражение и зуд), как правило, возникают в перименопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде (A.Sinha,2013).

Учитывая деликатный характер жалоб, по данным зарубежного исследования лишь 25% женщин с симптомами ВВА обращаются за медицинской помощью (NAMS, 2013).

В результате дефицита эстрогенов после наступления менопаузы происходят анатомо - морфологические изменения состояния стенок влагалища: снижение содержания коллагена и гиалуроновой кислоты, снижение уровня эластина, истончение эпителия, увеличение плотности соединительной ткани и уменьшение количества кровеносных сосудов. Эти изменения уменьшают эластичность влагалища, увеличивают рН влагалища, что и приводит к изменениям вагинальной флоры и развитию дисбиотических процессов, уменьшению уровня смазки и повышению дискомфорта при половых контактах (R.Narpi, S.Palacios,2014).

Несмотря на известные данные об изменении микробиоценоза влагалища у женщин в постменопаузе вследствие гипоэстрогении, в литературе практически

отсутствует информация о количественном и качественном составе микрофлоры и ее взаимосвязи с вульвовагинальными симптомами. Композиционный состав микробиоты влагалища в постменопаузе существенно отличается от таковой у клинически здоровой женщины репродуктивного возраста, и попытки оценки микробиоценоза влагалища в постменопаузе с позиций именно репродуктивного возраста могут привести к неоправданному назначению антибактериальной терапии.

Патогенетически обоснованная гормональная терапия является золотым стандартом лечения женщин с ВВА, позволяя компенсировать нарушения, связанные с гипоестрогенией. Кроме того, предполагают, что в постменопаузе у женщин с более высоким уровнем андрогенов, которые поддерживают сексуальную активность, реже отмечаются атрофические изменения. Согласно исследованиям NAMS во влагалище наблюдается низкая плотность андрогеновых рецепторов (AR) и наиболее высокая плотность эстрогеновых (ESR) и прогестероновых (PGR) рецепторов. Однако в работе T. Fernandes (2014) в урогенитальном тракте обнаружили не только наличие AR, но и ароматазы, конвертирующий тестостерон в эстрадиол, и 5 α -редуктазы (изотипы 1 и 2). Роль влияния андрогенов на состояние влагалищной стенки мало изучена. Эстрогены являются главными регуляторами физиологических процессов во влагалище.

Учитывая современные возможности молекулярно-генетических методов исследования микрофлоры влагалища и экспрессии стероидных рецепторов в стенках влагалища, представляется возможным описание качественного и количественного состава микробиоты влагалища, изучение их взаимосвязи с клиническими симптомами ВВА и оптимизация их ведения. Изучение экспрессии рецепторов стенок влагалища с/без лечения у женщин данной возрастной группы позволит оптимизировать и индивидуализировать режимы локальной гормональной терапии.

Цель исследования

оптимизация ведения женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией на основании оценки экспрессии генов стероидных рецепторов (ESR1, AR и PGR) стенок влагалища и особенностей состава микробиоты влагалища.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления по обращаемости и факторы риска развития вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе (анкетирование).
2. Изучить качественный и количественный состав микробиоты влагалища с учетом состояния влагалищной стенки на фоне проводимой терапии.
3. Оценить экспрессию генов эстрогеновых (ESR1), андрогеновых, прогестероновых рецепторов в клетках эпителия влагалища у пациенток с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе в зависимости от проводимой терапии.
4. Оптимизировать режимы локальной менопаузальной гормональной терапии при вульвовагинальной атрофии с учетом состояния эпителия влагалищной стенки и структуры микробиоты влагалища.

Научная новизна

По результатам проведенного исследования подтверждена частота встречаемости вульвовагинальной атрофии и ее прогрессирование по мере увеличения длительности менопаузы. Установлено, что сухость наряду с другими симптомами ВВА встречается статистически значимо чаще по сравнению с группой без атрофических изменений слизистой влагалища.

Представлены данные о негативном влиянии вагинальных симптомов на качество жизни и психоэмоциональное состояние женщин в постменопаузе, что снижает их самооценку, на фоне и так сниженного либидо, что делает более уязвимыми межличностные отношения партнеров. Установлено, что половая жизнь в постменопаузе может явиться протекторным фактором улучшения состояния эпителия слизистой влагалища.

Изучен количественный и качественный состав микробиоценоза влагалища у женщин в постменопаузе, что позволило установить: в постменопаузе независимо от ее длительности доминирующим сообществом в микробиоте влагалища является IV тип бактериального сообщества (ТБС), где отсутствуют лактобациллы, и микробиота представлена условно-патогенной флорой. У женщин в постменопаузе подтверждена взаимосвязь между вульвовагинальными симптомами и особенностями микрофлоры влагалища: сухость достоверно чаще ассоциирована с IV типом бактериального сообщества, для которого характерно значение pH влагалища 6,0 и более.

Впервые определена экспрессия генов стероидных рецепторов в вагинальной стенке в постменопаузе с учетом состояния эпителия и установлено: резкое повышение уровня экспрессии мРНК генов эстрогеновых, андрогеновых рецепторов и отсутствие экспрессии прогестероновых рецепторов по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. На фоне применения локальной комбинированной терапии с эстриолом, прогестероном и лактобациллами в обеих группах лечения наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов. Наличие экспрессии андрогеновых рецепторов в эпителии влагалищной стенки перспективе может стать обоснованием применения локальной терапии андрогенам при ВВА.

Показана высокая эффективность аннотированной схемы комбинированной локальной терапии эстриолом, прогестероном и лактобактериями при лечении ВВА.

Практическая значимость

Выявлено прогрессивное увеличение частоты встречаемости вагинальных симптомов с увеличением длительности постменопаузы, показана необходимость их активного выявления путем тщательного опроса и обследования для своевременного лечения.

В результате проведенного исследования был установлен доминирующий тип бактериального сообщества, его взаимосвязь с симптомами и пороговым

значением pH вагинального отделяемого. Предложена дифференцированная тактика ведения женщин в постменопаузе с ВВА с учетом особенностей доминирующего типа бактериального сообщества. Показано, что применение аннотированной схемы применения терапии, содержащей эстриол, лактобациллы и прогестерон, способствовало более выраженной редукции интенсивности вагинальных симптомов и восстановлению нормофлоры влагалища по сравнению с низкодозированной схемой лечения.

Положения, выносимые на защиту

I положение, выносимое на защиту

По мере увеличения длительности постменопаузы, независимо от возраста, отмечается прогрессивное увеличение частоты встречаемости вульвовагинальной атрофии. Сухость и диспареуния статистически значимо чаще встречаются у женщин с ВВА и оказывают существенное негативное влияние на качество сексуальной жизни. ИМТ менее 25 кг/м² и отсутствие регулярной половой жизни являются факторами риска развития ВВА.

II положение, выносимое на защиту

У женщин в постменопаузе, независимо от состояния эпителия влагалища, на фоне снижения общей бактериальной массы, отсутствия лактобацилл и преобладания факультативно-аэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов IV тип бактериального сообщества становится доминирующим. Наиболее клинически значимым симптомом, ассоциированным с IV типом бактериального сообщества, является сухость влагалища.

III положение, выносимое на защиту

У женщин в первые 10 лет постменопаузы отмечается повышение уровня экспрессии мРНК генов эстрогеновых (ESR1) и андрогеновых рецепторов, после чего происходит снижение уровня экспрессии генов эстрогеновых рецепторов при сохраняющемся повышении уровня экспрессии мРНК генов андрогеновых рецепторов. Определяется прямая корреляция вульвовагинальной атрофии с выраженностью экспрессии мРНК генов эстрогеновых (ESR1) и андрогеновых рецепторов.

IV положение, выносимое на защиту

Схема локальной комбинированной терапии, содержащей курсовую дозу эстриола 21 мг, лактобациллы и прогестерон, по сравнению с низкодозированной схемой, способствует более выраженной редукции вульвовагинальных симптомов и восстановлению структурного и функционального состояния эпителия влагалища, что сопровождается увеличением общей бактериальной массы, улучшением качественного и количественного состава микробиоты влагалища и снижением экспрессии мРНК генов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе направления научного исследования, разработке дизайна, цели и задач работы, проведении клинического обследования, ведении пациенток на всех этапах работы. Диссертантом лично произведен забор биологического материала, лечение и мониторинг его результатов у всех пациенток. Автор провел анализ медицинской документации, сбор и оценку анамнестических и клинических данных, обобщение, анализ, статистическую обработку полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01. – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на XVIII и XIX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (Москва, 2017, 2018), 28-ой Конференции Североамериканской Ассоциации по менопаузе (NAMS), (Филадельфия, США, 2017), 29-ой Конференции Североамериканской Ассоциации по менопаузе (NAMS) - 2-ое призовое место, (Калифорния, США, 2018), 16-ом Всемирном Конгрессе по менопаузе (IMS), (Ванкувер, Канада, 2018), 18-ом Всемирном Конгрессе гинекологической эндокринологии (ISGE), (Флоренция, Италия, 2018), 12-ом Европейском Конгрессе по Менопаузе и Андропоузе, (Берлин, Германия, 2019), на Российском научно-практическом Конгрессе гинекологической эндокринологии в возрастном аспекте: проблемы и решения (Москва, 2019). Работа доложена на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (24.09.2018, протокол № 10).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения гинекологической эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 117 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 31 таблицами. Библиография содержит 126 литературных источников, из них 19 на русском и 107 на иностранном языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

При выполнении данного исследования нами были обследованы 187 женщин в постменопаузе, наблюдавшихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Обследование и лечение пациенток проводили на базе отделения гинекологической эндокринологии.

По итогам определения ИСЭВ с помощью цитологического исследования пациентки были стратифицированы на 2 группы. ИСЭВ рассчитывали на основе процентного соотношения эпителиальных клеток: поверхностных; промежуточных; базальных и парабазальных: $ИСЭВ = 0,5 \times \text{кол-во промежуточных клеток}(\%) + 1 \times \text{кол-во поверхностных клеток}(\%)$; (Норма - $\geq 65\%$; < 65 - вагинальная атрофия). 1 группу составили 120 женщин, у которых подтвердился диагноз «вагинальная атрофия», группу сравнения - 67 пациентки без атрофических изменений эпителия влагалища, соответственно. 46 пациенткам с ВВА было проведено наблюдение и лечение в течение 12 недель. С помощью блочной рандомизации респондентки были разделены на 2 подгруппы по 23 человека в каждой. Для лечения обеих групп был применен препарат, в состав которого входят лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus*

Doderleini не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг. Аннотированной схемой препарата для лечения ВВА является вагинальное применение 2 капсул в течение 20 дней до облегчения симптомов, затем по 1 капсуле в день в зависимости от достигнутого эффекта на усмотрение врача не более 3 месяцев. Нами были разработаны две схемы лечения: группа А принимала лечение лиофилизированной культурой лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриолом 0,2 мг, прогестероном - 2,0 мг по 2 капсулы в течение 3 недель, после чего по 1 капсуле ежедневно 9 недель, курсовая доза составила 21 мг эстриола - **схема 1**, а группа В - лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг по 1 капсуле ежедневно 3 недели, далее через день - 9 недель, где курсовая доза была в 2 раза ниже схемы 1 и составила 10,5 мг эстриола - **схема 2**.

На схемы лечения и режим дозирования было получено одобрение этического комитета от 14.04.16, все пациентки подписали информированное согласие и были обследованы в рамках скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки и молочных желез.

Критерии включения: пациентки в постменопаузе, длительность менопаузы от 1 года до 20 лет. Критерии исключения: гормонозависимые опухоли, влагалищное кровотечение неясной этиологии, тромбозы, прием МГТ в течение 6 месяцев до начала проведения исследования, системная и местная антибактериальная терапия в течение 1 месяца до начала проведения исследования, сахарный диабет, склерозирующий лихен, ИППП, отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе.

В данной работе применяли следующие методы исследования.

- I. Общеклинические исследования
- II. Оценка качества жизни, эмоционального благополучия и сексуальной функции.
- III. Специальные методы исследования:

1. определение индекса вагинального здоровья;
2. определение индекса созревания вагинального эпителия (ИСЭВ) - цитологическое исследование;
3. оценка интенсивности симптомов ВА по 5-ти бальной шкале D. Barlow;
4. рН-метрия вагинального содержимого;
5. микроскопическое исследование отделяемого влагалища;
6. ПЦР -диагностика микробиоценоза влагалища;
7. ПЦР - исследование экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов (ESR1, AR и PGR) в клетках эпителия влагалища.

IV Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 21.0 for Windows». Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Для оценки качества математических моделей использовали метод ROC-анализа и количественной интерпретации показателя AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В исследовании приняли участие 187 женщин в постменопаузе в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст - $55,6 \pm 5,9$ года) с длительностью постменопаузы от 1 года до 20 лет (средняя длительность постменопаузы - $6,4 \pm 5,1$ года). Рост у обследованных женщин в обеих группах не имел статистически значимых различий, однако масса тела и ИМТ у пациенток в группе без ВВА (группа В) были достоверно выше, чем у женщин в группе сравнения. Также обследуемые группы статистически значимо отличались по возрасту, что можно объяснить прогрессированием ВВА по мере увеличения возраста и гипоэстрогенного состояния. Длительность ПМ была несколько меньше в группе В, и эти различия были погранично значимыми (таблица 1). Для учета данного потенциального

конфаундера был проведена стратификация пациенток по длительности ПМ (таблица 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа А (n =120)	Группа В (n =67)	р - уровень
Возраст, лет*	56,4±5,9	54,4±5,8	0,041
Длительность постменопаузы, лет*	6,8±5,2	5,7±4,7	0,067
Масса тела, кг*	70,2±11,8	74,4±14,3	0,045
Рост, см*	163,7±5,5	163,3±5,4	0,452
ИМТ*	26,2±4,2	27,9±5,0	0,025

* Данные представлены как средние ± стандартное отклонение. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.

Таблица 2

**Распределение пациенток в группах наблюдения в зависимости от
длительности постменопаузы**

Показатели	Постменопауза 1-5 лет (n=100)	Постменопауза 6-10 лет (n=40)	Постменопауза 11-15 лет (n=34)	Постменопауза 16-20 лет (n=13)
Группа А	61 (61,0%)	26 (65,0%)	22 (64,7%)	11 (84,6%)
Группа В	39 (39,0%)	14 (35,0%)	12 (35,3%)	2 (15,3%)

Представленные данные в таблице подтверждают данные об увеличении частоты встречаемости ВВА по мере прогрессирования постменопаузы.

Анализ связи массо-ростовых показателей с ВВА в зависимости от длительности постменопаузы показал, что ИМТ ниже 25,0 был ассоциирован с ВВА вне зависимости от ее длительности (рисунок 1).

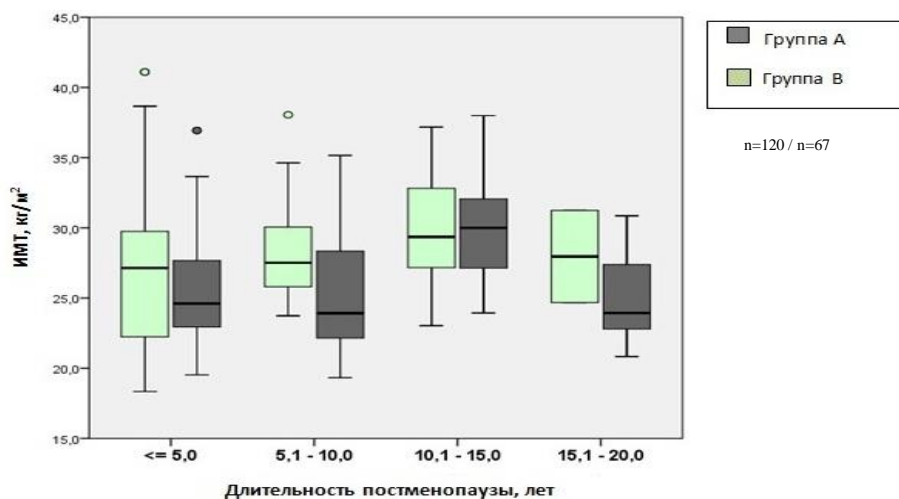


Рисунок 1. Массо- ростовые показатели исследуемых респонденток в группах сравнения в зависимости от длительности постменопаузы.

После чего нами был проведен ROC- анализ с целью определения критического уровня ИМТ, что может явиться предиктором атрофических изменений эпителия влагалища. Площадь под ROC- кривой составила $AUC = 0,600$ [95% ДИ 0,535-0,665], $p=0,025$, что позволило оценить как хорошую модель. Пороговое значение ИМТ составил 25,0. Чувствительность и специфичность предложенной модели в области порогового значения составили 48% и 74% соответственно.

Были проанализированы факторы риска, влияющие на развитие ВВА в зависимости от длительности постменопаузы: курение и отсутствие самопроизвольных родов в анамнезе: значимых различий между группами по наличию факторов риска не было выявлено.

Результаты проведенного анкетирования респонденток и их сравнительный анализ представлены в таблице 3 с учетом распределения пациенток в группах наблюдения по наличию или отсутствия ВВА.

Таблица 3

Распределение вульвагинальных симптомов в группах наблюдения

Показатели	Группа А (n=120)	Группа В (n=67)	р- уровень	Группы А и В (n=187)
<i>Зуд во влагалище и НПО</i>	44 (36,7%)	25 (37,3%)	0,930	69 (36,9%)
<i>Жжение и покалывание во влагалище и НПО</i>	54 (45,0%)	31 (46,3%)	0,868	85(45,5%)
<i>Боль во влагалище и НПО</i>	35(29,2%)	15 (22,4%)	0,317	50 (26,7%)
<i>Раздражение во влагалище и НПО</i>	44 (36,7%)	28 (41,8%)	0,491	72 (38,5%)
<i>Сухость во влагалище и НПО</i>	90 (75,0%)	39 (58,2%)	0,018	129 (69,0%)
<i>Выделения из половых путей</i>	27 (22,5%)	19 (28,4%)	0,374	55 (29,4%)
<i>Неприятный запах выделений из половых путей</i>	28 (23,3%)	17 (25,8%)	0,713	45 (24,1%)

Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.

Частота встречаемости жалоб на вульвовагинальные симптомы высока в обеих группах, однако пациенты основной группы наблюдения жаловались на сухость во влагалище статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, что подтверждает специфичность атрофических изменений эпителия влагалища при ВВА литературными данными.

Анализ жалоб, связанных с нарушениями сексуальной функции, проводили у сексуально активных женщин. Среди участниц исследования основной группы А активная половая жизнь была у 56 пациенток (46,7 %, подгруппа 1А), а из группы сравнения - 40 женщин (59,7%, подгруппа 1В), соответственно (таблица 4).

Распределение вульвовагинальных симптомов у сексуально активных женщин в зависимости от длительности постменопаузы в подгруппах наблюдения

Показатели	Постменопауза 1-5 лет (n= 63)	Постменопауза 6-10 лет (n= 25)	Постменопауза 11-15 лет (n=5)	Постменопауза 16-20 лет (n=3)
<i>Боль при половых контактах</i>	40 (63,5%)	15 (60,0%)	4 (80,0%)	2 (66,7%)
<i>Сухость при половых контактах</i>	45 (71,4%)	22 (88,0%)	4 (80,0%)	2 (66,7%)
<i>Кровянистые выделения при половых контактах</i>	8 (12,7%)	3 (12,0%)	1 (20,0%)	1 (33,3%)

В ходе исследования структура микробиоценоза влагалища у женщин в постменопаузе была описана как типы бактериального сообщества (ТБС) в зависимости от количественного состава лактобацилл. И так, *Lactobacillus spp.* была представлена в количестве $lg 4,6(0-8,5)$ ГЭ/образец и была распределена следующим образом: в ТБС I была представлена преимущественно *L. crispatus* ($lg 7,5(6,0-8,1)$ ГЭ/образец), в ТБС II доминировали *L. gasseri* ($lg 6,6 (4,3-7,3)$ ГЭ/образец) и *L.johnsonii* ($lg 4,6 (2,5-5,4)$ ГЭ/образец), в ТБС III преобладала *L. iners* ($lg 7,2 (4,4-8,4)$ ГЭ/образец), в ТБС IV отсутствовали лактобациллы. ТБС V была представлена *L. jensenii* ($lg 6,5$ ГЭ/образец). *L.vaginalis* присутствовала в ТБС I, ТБС II, ТБС III и ТБС V. *L. acidophilus* не было ни в какой из типов сообществ микробиоты (таблица 5). Нами был исключен V тип бактериального сообщества в связи с его присутствием у 3 женщин в обеих группах наблюдения.

**Количественный состав лактобацилл в ТБС влагалища у женщин в
постменопаузе**

Показатель	ТБС				
	I	II	III	IV	V
L. crispatus	7,5 (6,0-8,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
L. gasseri	0,0 (0,0-0,0)	6,6 (4,3-7,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
L. iners	2,7 (0,0-7,3)	0,0 (0,0-0,0)	7,6 (4,4-8,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
L. jensenii	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	6,5 (0,0-6,5)
L. vaginalis	3,7 (0,0-5,8)	3,7 (0,0-5,7)	2,3 (0,0-5,5)	0,0 (0,0-0,0)	0,9 (0,0-0,9)
L. johnsonii	0,0 (0,0-0,0)	4,6 (2,5-5,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)

ОБМ у женщин в постменопаузе составляет lg 6,3 (2,5-8,5) ГЭ/образец, наиболее высоких значений достигает количество двух облигатно-анаэробных микроорганизмов - *Eubacterium spp.* (lg 4,0 (0-7,7) ГЭ/образец), *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (lg 2,7 (0-6,9) ГЭ/образец). В постменопаузе независимо от ее длительности доминирующим сообществом в микробиоте влагалища является ТБС IV с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* и факультативно - анаэробного *Streptococcus spp.*

Было оценено распределение ТБС в группах наблюдения с учетом состояния вагинальной стенки. В основной группе наблюдения ТБС IV встречается у 76 % случаев, а группе без атрофии - у каждой второй ($p=0,002$) (рисунок 2).

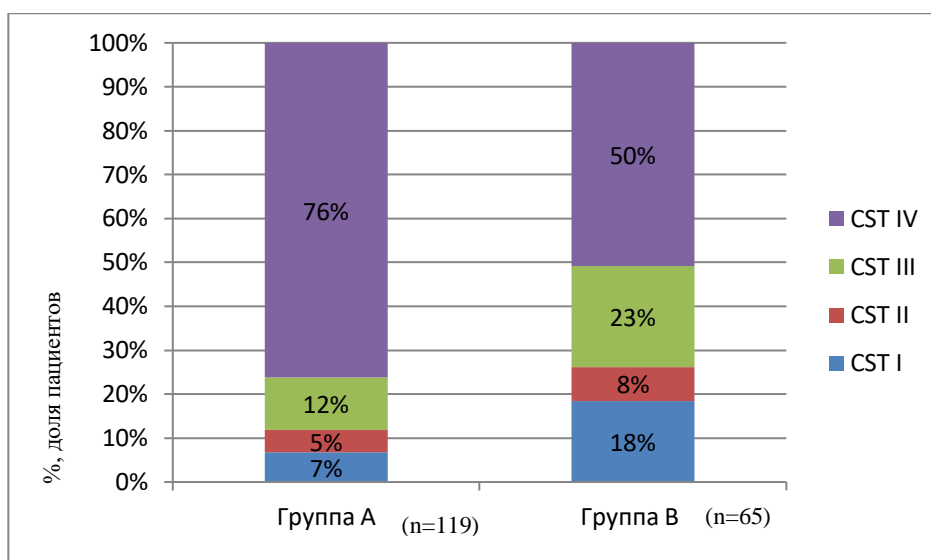


Рисунок 2. Распределение типов бактериальных сообществ влагалища в группах наблюдения у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия или отсутствия ВВА.

При сравнении спектра сообществ микроорганизмов в группах исследования в зависимости от наличия ВВА были выявлены статистически значимые различия состава микробиоценоза женщин в постменопаузе (таблица 6).

Согласно данным таблицы 6 в ТБС IV в основной группе наблюдения уменьшается ОБМ ($p < 0,0001$) по сравнению с женщинами без атрофии, а также были ниже абсолютное количество некоторых представителей факультативно - анаэробной (аэробной) флоры влагалища: в ТБС III и ТБС IV *Streptococcus spp.* ($p = 0,009$; $p = 0,048$), в ТБС IV у 50,7 % ($n = 33$) женщин с жалобами на вагинальные симптомы без атрофических изменений слизистой влагалища была выявлена *Gardnerella vaginalis* ($p < 0,0001$) и облигатно - анаэробные микроорганизмы *Eubacterium spp.* ($p = 0,012$), *Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.* ($p = 0,020$), что условно можно расценивать как дисбиотическое состояние влагалища в постменопаузе.

При сравнении спектра ТБС микроорганизмов в группах исследования с учетом атрофических изменений эпителия влагалища и длительности менопаузы

прослеживается снижение абсолютного количества лактобацилл ($p < 0,0001$): *L. crispatus* ($p = 0,003$), *L. gasseri*, *L. iners*, *L. johnsonii* ($p = 0,001$), (таблица 7)

Таблица 6.

Количественный состав ТБС влагалища у женщин в постменопаузе в группах наблюдения.

Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.(NS – статистически незначимые различия)

Показатель, Lg ГЭ/образец	ТБС								Различия в количестве соответствующей группы p
	Группа А (n=119)				Группа В (n=65)				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
	Факультативно - анаэробные(аэробные) микроорганизмы								
ОБМ	7,6 (6,0-7,9)	6,3 (5,8-6,6)	7,6 (6,9-8,5)	5,1 (2,5-7,8)*	7,4 (6,7-7,8)	7,2 (5,8-7,5)	7,6 (4,2-8,1)	6,5 (2,8-8,3)*	*<0,0001
<i>Семейство Enterobacteriaceae</i>	2,0 (0,0-3,3)	1,4 (0,0-4,2)	2,8 (0,0-4,3)	2,7 (0,0-6,0)	1,9 (0,4-3,6)	2,4 (1,6-2,9)	2,1 (0,0-4,9)	2,3 (0,0-6,7)	NS
<i>E. coli</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,1)	0,0 (0,0-5,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,9)	0,0 (0,0-6,0)	NS
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,5(1,7-4,3)	2,2 (0,9-4,0)	3,4 (1,9-4,8)	2,6 (1,0-5,2)	3,2 (2,2-4,9)	2,9 (2,6-4,1)	2,7 (0,0-3,4)	2,5 (0,0-6,4)	NS
<i>Streptococcus spp.</i>	0,0 (0,0-3,7)	2,5 (0,0-4,4)	0,7(0,0-3,7)*	3,2 (0,0-6,5)**	2,5 (0,0-4,6)	3,6 (0,0-5,1)	3,6(0,0-6,7)*	3,7 (0,0-5,7)**	*0,009, **0,048
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,0 (0,0-3,3)	0,0 (0,0-3,5)	0,0 (0,0-5,8)	0,0 (0,0-4,8)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,5)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	0,0(0,0-2,4)*	0,0 (0,0-2,3)	0,0 (0,0-3,5)	0,0 (0,0-6,3)	1,2 (0,0-2,6)*	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,8)	0,0 (0,0-4,0)	*0,026
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,0 (0,0-3,7)	0,0 (0,0-0,0)	2,3 (0,0-6,4)	0,0 (0,0-7,7)*	0,0 (0,0-6,9)	0,0 (0,0-2,1)	5,4 (0,0-6,6)	5,7(0,0-7,8)*	*<0,0001
	Облигатно - анаэробные микроорганизмы								
<i>Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.</i>	0,0 (0,0-5,2)	0,0 (0,0-3,1)	3,3 (0,0-5,1)	2,5 (0,0-6,9)	2,9 (0,0-6,3)	0,0 (0,0-3,7)	2,9 (0,0-5,8)	2,8 (0,0-6,1)	NS
<i>Eubacterium spp.</i>	2,7 (0,0-5,5)	2,9 (2,5-3,9)	4,2 (1,4-5,9)	4,3 (0,0-7,3)*	3,6 91,2-6,4)	3,1 (1,3-3,9)	4,6 (0,0-6,0)	5,1 (0,0-7,7)*	*0,012
<i>Sneathia spp./ Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.</i>	1,0 (0,0-5,2)	0,6 (0,0-1,7)	1,1 (0,0-4,3)	1,4 (0,0-6,1)	0,5 (0,0-2,8)	0,2 (0,0-5,6)	1,1 (0,0-6,2)	0,0 (0,0-6,4)	NS

<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	1,1 (0,0-5,4)	2,6 (0,0-4,2)	3,7 (0,0-5,4)	3,4 (0,0-6,3)*	2,9 (0,0-5,9)	4,0 (0,0-5,6)	3,5 (0,0-5,3)	4,0 (0,0-7,6)*	*0,020
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	1,7 (0,0-5,4)	3,5 (0,0-4,9)	3,4 (0,0-4,8)	2,6 (0,0-7,9)	2,8 (0,0-4,0)	3,4 (0,0-5,0)	2,5 (0,0-4,4)	2,3 (0,0-6,6)	NS
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	2,9 (0,0-4,4)	2,9 (1,9-3,4)	3,6 (0,0-5,4)	3,6 (0,0-6,4)	3,5 (1,6-5,4)	2,6 (1,7-3,9)	3,0 (1,9-4,8)	3,2 (0,0-4,9)	NS
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1,9 (0,0-5,1)	2,3 (1,3-3,1)	3,5 (0,0-5,5)	3,0 (0,0-6,5)	2,1 (0,0-3,6)	1,3 (0,0-3,8)	2,7 (0,0-5,7)	3,1 (0,0-6,1)	NS
<i>Atopobium vaginae</i>	0,0 (0,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-6,1)	0,0 (0,0-8,0)	0,0 (0,0-4,2)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,8)	0,0 (0,0-7,9)	NS
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1,2 (0,0-4,6)	4,6 (3,4-5,8)	3,3 (0,0-4,3)	4,1 (0,0-5,8)	1,4 (0,0-5,1)	6,1 (0,0-6,1)	3,9 (0,0-4,6)	2,2 (0,0-7,2)	NS
<i>Anaerococcus spp.</i>	2,3 (0,0-5,6)	3,5 (3,3-3,6)	3,9 (0,0-5,4)	3,1 (0,0-5,7)	2,7 (0,0-4,3)	0,0 (0,0-3,9)	3,1 (1,9-4,8)	3,6 (0,0-6,4)	NS
	Микоплазмы								
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-4,5)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,1)	0,0 (0,0-3,4)	NS
<i>Ureaplasma urealyt.</i>	0,0 (0,0-2,5)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-3,1)	NS
<i>Ureaplasma parvum</i>	0,0 (0,0-3,6)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-6,4)	0,0 (0,0-5,5)	0,0 (0,0-5,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,4)	0,0 (0,0-5,1)	NS

Таблица 7.

Количество лактобацилл в ТБС влагалища у женщин в постменопаузе в группах наблюдения. Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни. (NS – статистически незначимые различия)

Показатель, Lg ГЭ/образец	ТБС								p
	Группа А (n=119)				Группа В (n=65)				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
<i>L. crispatus</i>	7,6 (6,0-8,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-4,7)*	7,5 (6,8-7,9)	0,0 (0,0-1,6)	0,0 (0,0-6,7)	0,0 (0,0-6,9)*	*0,003
<i>L. gasseri</i>	0,0 (0,0-5,1)	6,1 (5,8-7,1)	0,0 (0,0-6,4)	0,0 (0,0-6,6)*	0,0 (0,0-5,4)	6,8 (4,3-7,3)	0,0 (0,0-5,1)	0,0 (0,0-6,7)*	*0,001
<i>L. iners</i>	4,3 90,0-7,3)	0,0 (0,0-0,0)	7,6 (6,5-8,4)	0,0 (0,0-6,3)*	1,0 (0,0-6,7)	0,0 (0,0-0,0)	7,5 (4,4-8,0)	0,0 (0,0-8,1)*	*0,001
<i>L. jensenii</i>	0,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-7,2)	0,0 (0,0-6,4)	0,0 (0,0-7,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-6,9)	0,0 (0,0-7,1)	NS
<i>L. vaginalis</i>	2,6 (0,0-4,4)	3,7 (1,9-5,3)	3,6 (0,0-5,5)	0,5 (0,0-6,0)	4,0 (0,0-5,8)	3,3 (0,0-5,7)	0,1 (0,0-5,5)	0,0 (0,0-5,7)	NS
<i>L. johnsonii</i>	0,0 (0,0-3,0)	4,2 (3,7-4,9)	0,0 (0,0-4,6)	0,0 (0,0-4,6)*	0,0 (0,0-3,2)	4,7 (2,5-5,4)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-4,7)*	*0,001

Нами была изучена взаимосвязь распространенных вульвовагинальных симптомов, в частности, сухости влагалища и диспареунии и сухости при половых контактах и типов бактериального сообщества (таблица 8). Как видно из таблицы, сухость влагалища значимо ассоциирована с преобладающим типом бактериального сообщества (ТБС IV) в постменопаузе.

Таблица 8

Распространенность сухости влагалища и диспареунии в группах наблюдения в зависимости от типа бактериального сообщества

Показатель	ТБС								p
	Группа А (n=119)				Группа В (n=65)				
	I (n=8)	II (n=6)	III (n=14)	IV (n=90)	I (n=12)	II (n=5)	III (n=15)	IV (n=34)	
Сухость	3 (37,5%)	5 (83,3%)	6 (42,3%)	72 (80,0%)*	7 (58,3%)	4 (80,0%)	9 (60,0%)	18 (52,9%)*	0,005*
Боль при половых контактах	4 (50,0%)	3 (50,0%)	5 (46,7%)	51 (56,7%)	5 (41,7%)	3 (60,0%)	7 (46,7%)	15 (44,1%)	NS
Сухость при половых контактах	4 (50,0%)	3 (50,0%)	5 (46,7%)	51 (56,7%)	5 (41,7%)	3 (60,0%)	7 (46,7%)	15 (44,1%)	NS

Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни. (NS – статистически незначимые различия)

На основании анкетирования также была оценена взаимосвязь жалоб респонденток с ТБС (таблица 9,10). Преобладание ТБС IV в микробиоте влагалища у большинства женщин в постменопаузе оказывало статистически значимое влияние и на их жалобы при анкетировании: нарушение микроэкологии влагалища вызывали наиболее частую беспокойность наличием вышеуказанных симптомов. При анкетировании

в обеих подгруппах мы выяснили, что вульвовагинальные симптомы вызывают не только диспареунию, но и являются частью психоэмоционального компонента межличностных отношений у сексуально активных респонденток в постменопаузе.

Таблица 9

Результаты оценки качества жизни и психоэмоционального состояния пациенток в зависимости от преобладания типа бактериального сообщества микробиоты влагалища (по данным анкетирования VSQ)

Показатели	ТБС			
	I (n=20)	II (n=11)	III (n=29)	IV (n=124)
<i>Беспокоит ли Вас наличие симптомов, возможность их распространения, ухудшения и прогрессирования?</i>	11 (55,0%)	8 (72,7%)	13 (44,8%)	85 (68,5%)
<i>Беспокоит ли Вас внешний вид ваших наружных половых органов?</i>	3 (15,0%)	2 (18,2%)	8 (27,6%)	41 (33,1%)
<i>Расстраиваетесь ли Вы из-за наличия симптомов?</i>	9 (45,0%)	7 (63,6%)	16 (55,2%)	79 (63,7%)
<i>Испытываете ли Вы смущение из-за симптомов?</i>	8 (40,0%)	3 (27,3%)	13 (44,8%)	61 (49,2%)
<i>Влияют ли симптомы на ваше общение с окружающими людьми?</i>	2 (10,0%)	0 (0,0%)	5 (17,2%)	21 (16,9%)
<i>Влияют ли симптомы на ваше желание общаться с окружающими людьми?</i>	1 (5,0%)	0 (0,0%)	12 (6,9%)	15 (12,1%)

<i>Влияют ли симптомы на вашу ежедневную активность?</i>	4 (20,0%)	3 (27,3%)	5 (17,2%)	28 (22,6%)
--	-----------	-----------	-----------	------------

Таблица 10

Оценка качества сексуальной жизни женщин в постменопаузе в зависимости от преобладания типа бактериального сообщества микробиоты влагалища (по данным анкетирования VSQ)

Показатели	ТБС			
	I (n=7)	II (n=7)	III (n=19)	IV (n=63)
<i>Трудно ли Вам проявить нежность (влечение, привязанность) из-за наличия данных симптомов</i>	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (5,3%)	23 (36,5%)
<i>Симптомы оказывают влияние на ваше желание быть близкой с партнером?</i>	3 (42,9%)	1 (14,3%)	8 (42,1%)	41 (65,1%)
<i>Влияют ли эти симптомы на Ваши сексуальные отношения с партнером?</i>	4 (57,1%)	2 (28,6%)	7 (36,8%)	41 (65,1%)

В исследовании было изучено кислотно - щелочное состояние вагинальной среды. Средний диапазон pH составил $5,7 \pm 0,9$ (от 4,2 до 7,5). При сравнении pH в группах наблюдения было выявлено увеличение данного показателя у респонденток с ВВА, что составило $6,0 \pm 0,8$, по сравнению с группой без атрофии- $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,0001$).

Был проведен ROC-анализ с целью определения критического уровня, ассоциированного с ВВА. Площадь под ROC- кривой составила $AUC = 0.805$

[95% ДИ 0,743-0,868], $p < 0.0001$, что позволило оценить как очень хорошую (рисунок 3). Пороговое значение рН составил 6,0. Чувствительность и специфичность предложенной модели в области порогового значения составили 66% и 79% соответственно.

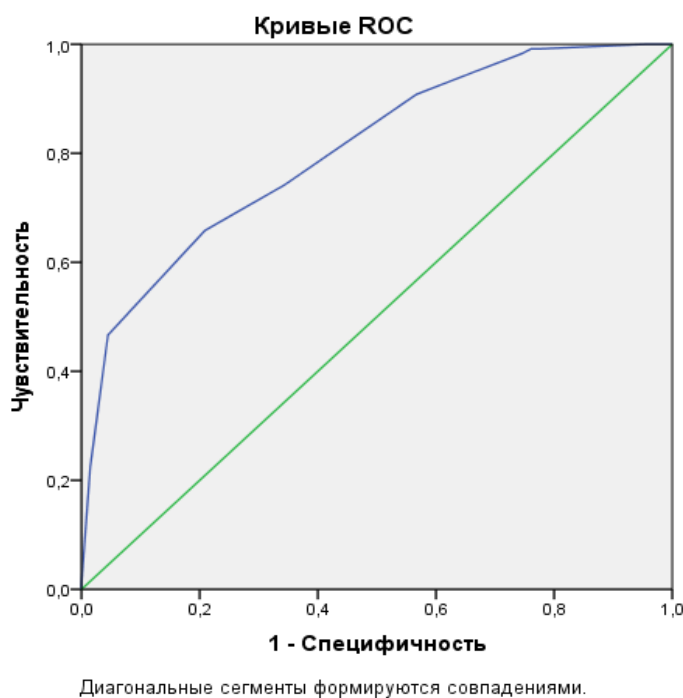


Рисунок 3. ROC- кривая полученной модели для выявления пациенток с ВВА

При визуальной оценке в зеркалах слизистая влагалища у пациенток с ВВА была гиперемированной, истонченной, легко травмировалась и с наличием множественных петехий, что можно и подтвердилось данными ИВЗ. ИВЗ в основной группе исследования был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (в группе А $2,4 \pm 0,8$, в группе В $3,5 \pm 0,8$, $p < 0,001$).

В рамках нашего исследования всем пациенткам была проведена оценка экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов.

При сравнении транскрипционных профилей генов мРНК экспрессии стероидных рецепторов у женщин в постменопаузе с ВВА и без атрофии было установлено, что у пациенток группы А была достоверно повышена экспрессия *ESR1* (эстрогеновых) и *AR* (андрогеновых) по отношению к группе

сравнения, а *PGR*(*прогестероновых*) - не определялась в обеих группах (таблица 11). Нами также исследованы профили экспрессии мРНК стероидных рецепторов у женщин репродуктивного возраста (n=15, средний возраст 33,3±4,8 года). Экспрессия ESR1- рецепторов в эпителии влагалища составила 0,2 (0,1-0,8); AR - 0,0(0,0-0,01); PGR- 0,0(0,0-0,01) медианна (25-75 процентиль), соответственно. Корреляционный анализ по Пирсону не выявил взаимосвязи между экспрессией стероидных рецепторов и ИМТ.

Таблица 11

Уровни экспрессии мРНК стероидных рецепторов в эпителии влагалища в группах наблюдения

Показатели	Группа А (n=120) Медианна (25-75 процентиль)	Группа В (n=67) Медианна (25-75 процентиль)	р-уровень
ESR1	1,19(0,65-1,84)	0,48 (0,04-1,35)	0,039
AR	0,10 (0,3-0,19)	0,1 (0,0-0,07)	0,003
PGR	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	-

Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.

При оценке уровни экспрессии стероидных рецепторов в эпителии влагалища у пациенток в зависимости длительности постменопаузы было выявлено, что при увеличении продолжительности постменопаузы экспрессия *ESR1*-рецепторов увеличивается в первые десять лет менопаузы, после чего начинает снижаться, *AR*-рецепторов - увеличивается, а *PGR*-рецепторы экспрессируются в незначительном количестве (таблица 12, рисунок 4).

Таблица 12

Уровни экспрессии стероидных рецепторов в эпителии влагалища обеих групп наблюдения в зависимости от длительности постменопаузы

Показатели	Длительность постменопаузы			
	<5 (n=100)	5,1-10,0 (n=40)	10,1-15,0(n=34)	15,1-20,0(n=13)
ESR1	1,10(0,71-1,45)	1,25(0,51-1,82)	0,63 (0,11-1,87)	0,52 (0,52-0,52)
AR	0,08(0,02-0,16)	0,09 (0,01-0,16)	0,07 (0,01-0,19)	0,12(0,12-0,12)

PGR	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,01 (0,01-0,01)
-----	---------------	--------------	--------------	------------------

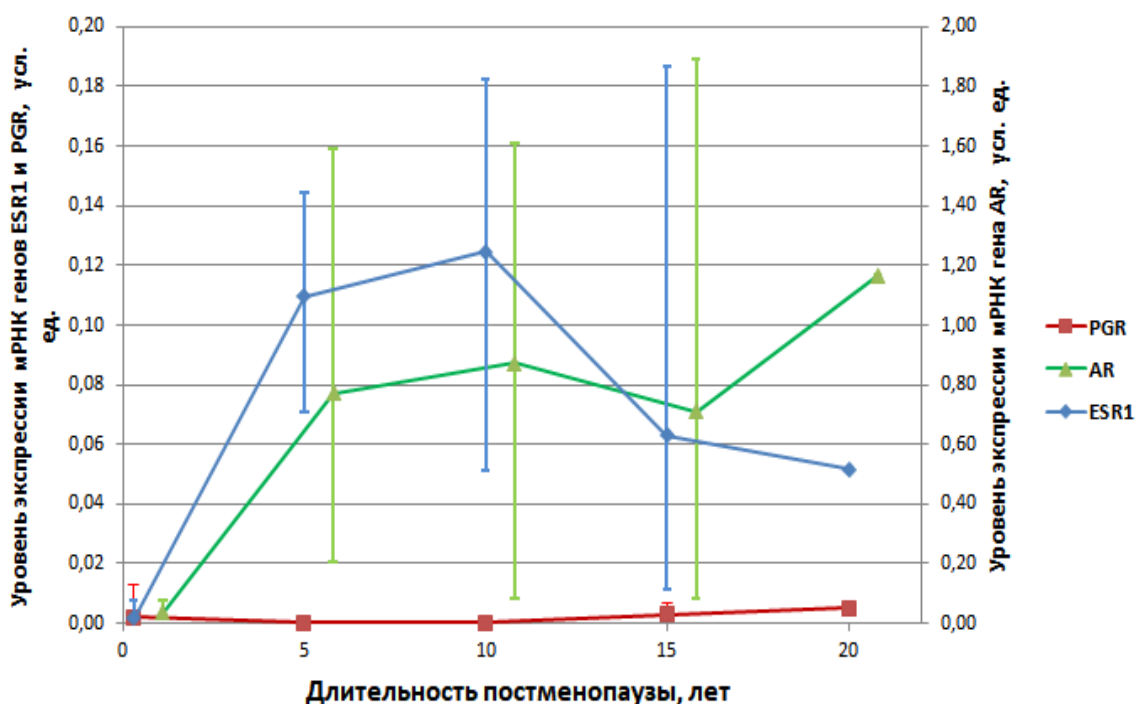
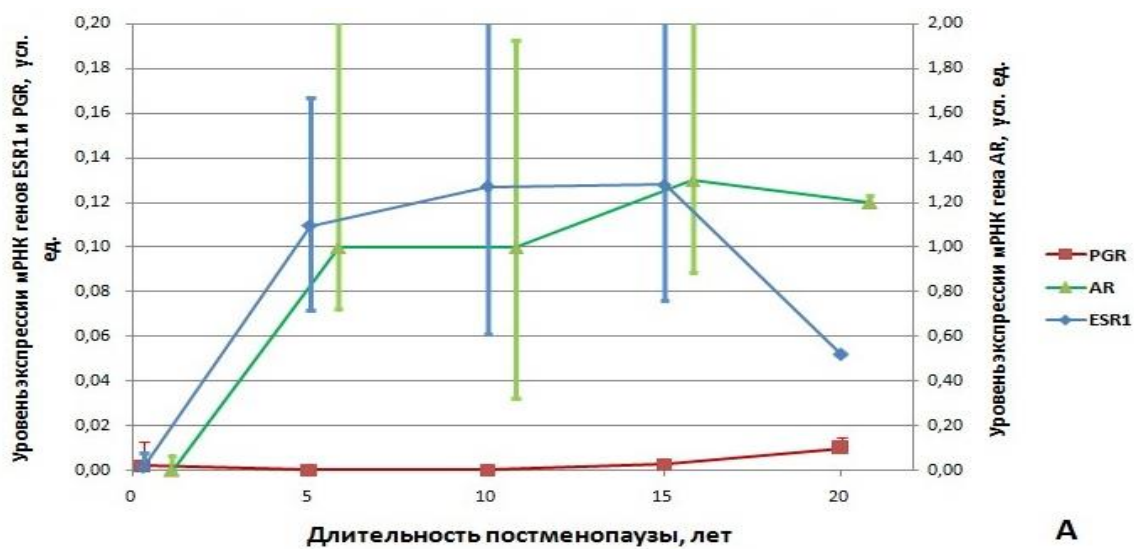


Рисунок 4. Экспрессия стероидных рецепторов в эпителии влагалища у женщин в постменопаузе в зависимости от длительности постменопаузы.

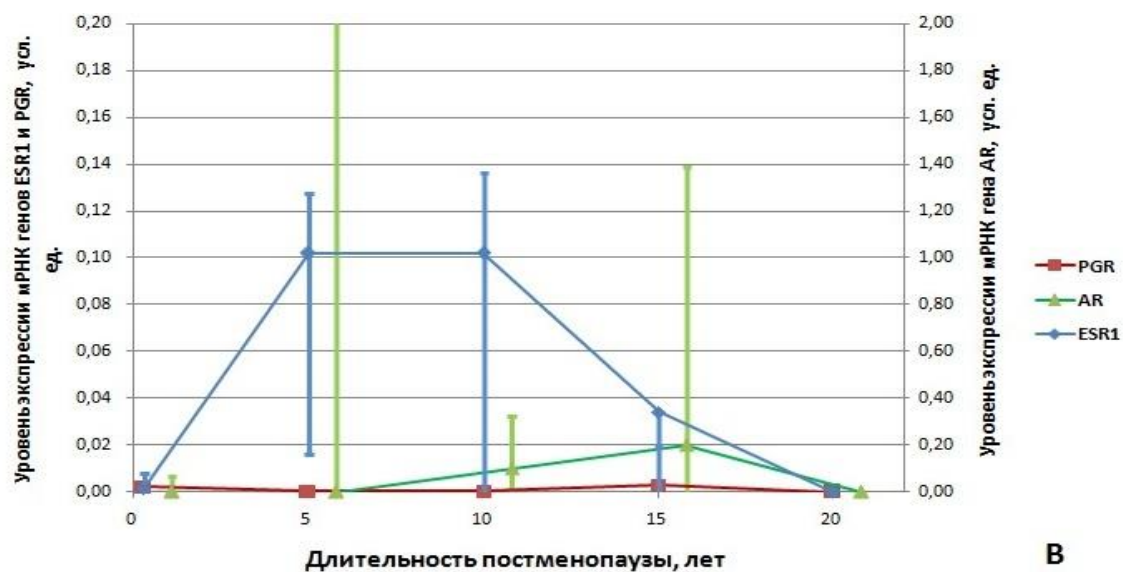
Также были рассмотрены уровни экспрессий мРНК стероидных рецепторов в эпителии влагалища пациенток в исследуемых группах в зависимости от состояния эпителия вагинальной стенки. У респонденток с ВВА были выявлены более высокие уровни экспрессии мРНК ESR1- и AR-рецепторов по отношению к группе сравнения. Уровень экспрессии мРНК *ESR1*-рецепторов в вагинальном отделяемом на фоне гипоестрогении повышается в первые 15 лет постменопаузы, после чего начинает снижаться. Уровень мРНК AR-рецепторов при увеличении длительности постменопаузы начинает увеличиваться, PGR экспрессируется в незначительном количестве по сравнению с группой без атрофии (таблица 13, рисунок 5).

**Уровни экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии
влагалища в группах наблюдения**

Показатели	Группа А (n=120)				Группа В (n=120)			
	Длительность постменопаузы							
	<5	5,1-10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	<5	5,1-10,0	10,1-15,0	15,1-20,0
ESR1	1,10 (0,72-1,67)	1,27 (0,59-2,33)	1,28 (0,11-1,98)	0,52 (0,52-0,52)	1,02 (0,24-1,35)	1,02 (0,01-1,59)	0,34 (0,03-0,48)	0,0 (0,0-0,0)
AR	0,10 (0,05-0,18)	0,10 (0,02-0,18)	0,13 (0,03-0,19)	0,12 (0,12-0,12)	0,0 (0,0-0,4)	0,01 (0,0-0,11)	0,02 (0,01-0,19)	0,0 (0,0-0,0)
PGR	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,01 (0,01-0,01)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)



A



B

Рисунок 5. Экспрессия генов стероидных рецепторов у женщин в эпителии влагалища в группах А и В в зависимости от длительности постменопаузы.

В группах сравнения нами также было оценено соотношение ESR1 и AR рецепторов в зависимости от длительности постменопаузы, стоит отметить, что в первые десять лет постменопаузы в обеих группах независимо от атрофических изменений уровень ESR1 и AR рецепторов был одинаков, после чего в группе без атрофических изменений начинал снижаться (рисунок 6).

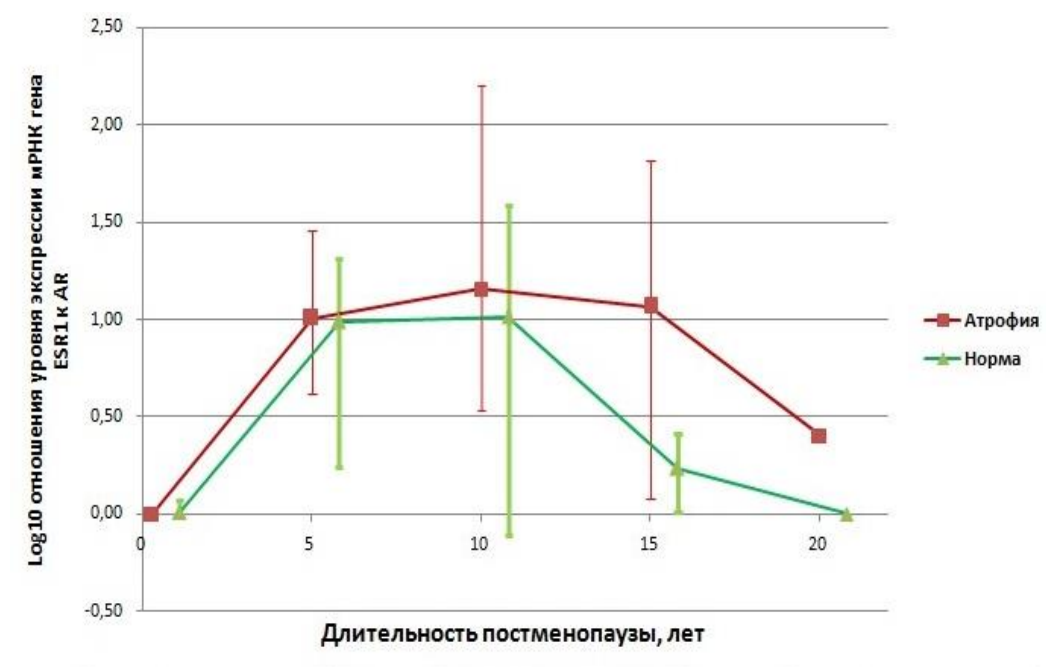


Рисунок 6. Отношение уровня экспрессии мРНК гена ESR1 и AR в зависимости от длительности постменопаузы.

Для оптимизации тактики ведения пациенток с ВВА в работе было уделено внимание курсовой дозировке терапии локальным эстриолом.

Для лечения обеих групп был применен препарат, в состав которого входят лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг. Аннотированной схемой препарата для лечения ВВА является вагинальное применение 2 капсул в течение 20 дней до облегчения симптомов, затем по 1 капсуле в день в зависимости от

достигнутого эффекта на усмотрение врача не более 3 месяцев. Нами были разработаны две схемы лечения: группа А принимала лечение лиофилизированной культурой лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриолом 0,2 мг, прогестероном - 2,0 мг по 2 капсулы в течение 3 недель, после чего по 1 капсуле ежедневно 9 недель, курсовая доза составила 21 мг эстриола - **схема 1**, а группа В - лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг по 1 капсуле ежедневно 3 недели, далее через день - 9 недель, где курсовая доза была в 2 раза ниже схемы 1 и составила 10,5 мг эстриола - **схема 2**.

На схемы лечения и режим дозирования было получено одобрение этического комитета от 14.04.16, все пациентки в группах лечения подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно полученным данным, из 46 пациенток 12- недельный курс терапии закончили 41 (89%). Две пациентки (8,7%) из подгруппы А предъявили жалобы на дискомфорт и жжение и одна пациентка (4,3%) прекратила прием на фоне системной аллергической реакции организма, не возникшей изначально на фоне приема данного лечения. В подгруппе В две пациентки (8,7%) отметили наличие зуда во влагалище, из-за чего и прекратили участие в исследовании.

Согласно полученным данным в группах лечения ИСЭВ и рН составили $54,9 \pm 4,8$; $6,1 \pm 0,8$ и $55,4 \pm 4,4$; $6,2 \pm 0,8$, соответственно. Пациентки двух групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, и длительности постменопаузы между собой.

Динамика жалоб на фоне лечения показывает, что как на фоне применения схемы 1 лечения, так и низкодозированной схемы локальной терапии происходило значимое улучшение/облегчение состояния пациенток и снижение степени тяжести симптомов ВВА. Однако нужно отметить, что

на фоне применения локальной схемы 1 лечения происходило статистически значимое снижение интенсивности и частоты встречаемости жалоб - зуда, боли, раздражения, сухости во влагалище, выделений из наружных половых путей и их неприятного запаха, по сравнению с группой В.

Через 12 недель применения в обеих подгруппах лечения отмечалось статистически значимое повышение показателей ИСЭВ, однако схема 1, где курсовая доза эстриола составила 21 мг, обладала более высокой эффективностью в восстановлении количественного состава клеток эпителия влагалища по сравнению с низкодозированной схемой 2 применения (рисунок 7).

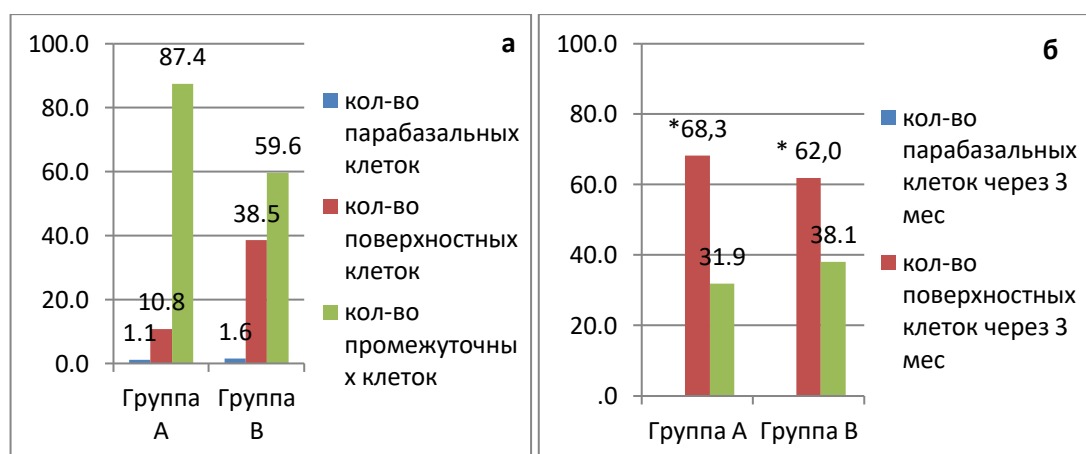


Рисунок 7. Динамика изменения количества парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток в группах сравнения на фоне лечения(до (а) и после (б)) (* $p < 0,0001$).

Комбинированная терапия в обеих группах наблюдения способствовала восстановлению рН влагалищной среды и ИВЗ, что и являлось показателем нормализации состояния слизистой влагалища ($p < 0,0001$). На фоне применения локальной комбинированной терапии с эстриолом, лактобациллами и прогестероном в обеих группах лечения наблюдалось достоверное снижение мРНК экспрессии стероидных рецепторов, что можно также расценить критерием эффективности проводимой терапии ($p < 0,0001$). Схема 1 способствовала восстановлению микробиоценоза влагалищ - в группе А происходит увеличение ОБМ за счет статистически значимого

повышения количества лактобацилл ($p=0,014$). Стоит отметить, что на фоне комбинированной локальной терапии через 12 недель применения в группах лечения ТБС IV также представлена лактобактериями (в группе А - *L. Crispatus* ($p=0,003$); *L. Gasseri* ($p=0,001$); *L. Johnsonii* ($p=0,002$); *L. Vaginalis* ($p<0,0001$), а в группе В - *L. Gasseri* ($p=0,010$); *L. Johnsonii* ($p=0,012$); *L. Vaginalis* ($p=0,015$). На фоне проведенной терапии в группе А также наблюдалось статистически значимое уменьшение/исчезновение симптомов ВВА и улучшение психоэмоционального состояния респонденток, приводящих к повышению качества жизни и сексуальной функции. Стоит отметить, что в группе А отмечено статистически значимое снижение сочетания интенсивности симптомов ($p<0,0001$) по сравнению с проведенной низкодозированной схемой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости (по обращаемости) вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе составляет 64,2%. Сухость ($p=0,018$) беспокоит пациентов с вульвовагинальной атрофией статистически значимо чаще, чем без атрофических изменений слизистой влагалища.

2. Факторами риска ВВА являются низкий ИМТ (менее 25 кг/м²) и отсутствие регулярной половой жизни (менее 1 раза в неделю). Выявлена положительная взаимосвязь между наличием половой жизни при длительности менопаузы более 10 лет и состоянием эпителия влагалища (ИВЗ) (OR =0,10; 95% С.І. 0,01-0,92; $p=0,042$).

3. Вне зависимости от длительности постменопаузы, доминирующим типом бактериального сообщества становится IV тип, ассоциированный с сухостью влагалища ($p=0,005$), независимо от состояния влагалищного эпителия.

4. У женщин в постменопаузе, независимо от ее длительности, обнаружено статистически значимое повышение уровня экспрессии мРНК генов эстрогеновых (ESR1) и андрогеновых рецепторов в эпителии влагалища по сравнению с женщинами репродуктивного возраста ($p<0,001$). Экспрессия мРНК генов рецепторов прогестерона в вагинальном эпителии не выявлена во всех исследованных группах независимо от возраста.

5. У пациенток с ВВА обнаружено статистически значимое повышение уровней экспрессии мРНК эстрогеновых и андрогеновых рецепторов по сравнению с группой без атрофии ($p=0,039$; $p=0,003$).

6. При локальном применении препарата, содержащего эстриол 0,2 мг, лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2*10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, прогестерон

- 2,0 мг, в обеих группах лечения было выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов ($p < 0,0001$).

7. На фоне применения схемы комбинированным препаратом (курсовая доза эстриола 21 мг), по сравнению со схемой (курсовая доза эстриола 10,5 мг), происходит статистически значимое снижение интенсивности симптомов ($p < 0,0001$), увеличение ОБМ за счет достоверного повышения доли лактобацилл в составе микробиоты ($p = 0,014$) и более выраженного восстановления структуры эпителия влагалища ($p < 0,0001$).

8. Через 12 недель лечения женщин с IV ТБС в структуре микробиоты влагалища выявляются лактобациллы : в подгруппе А - *L. Crispatus* ($p = 0,003$), *L. Gasseri* ($p = 0,001$); *L. Johnsonii* ($p = 0,002$), а в подгруппе В - *L. Gasseri* ($p = 0,010$); *L. Johnsonii* ($p = 0,012$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сохранение регулярной половой жизни (не менее 1 раза в неделю) и поддержание ИМТ ≥ 25 кг/м² для женщин в постменопаузе являются протекторными факторами, снижающими риск развития вульвовагинальной атрофии.

2. При наличии вульвовагинальных симптомов у женщин в постменопаузе рекомендуется проведение комплексного обследования:

- рекомендуется определение рН влагалищного секрета для выявления пациентов с IV типом бактериального сообщества. Значение рН вагинальной среды $\geq 6,0$ характерно для IV типа (отсутствие лактобацилл в составе микробиоты влагалища).
- цитологическое исследование соскоба эпителия влагалища для подсчета индекса созревания эпителия влагалища
- исследование количественного и качественного состава микробиоты влагалища методом ПЦР - диагностики в реальном времени для индивидуализации терапевтического подхода.

3. Пациенткам с вульвовагинальной атрофией рекомендуется использование курса терапии в течение 12 недель локальным комбинированным препаратом, содержащим лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг, назначенной по 2 капсулы 1 раз в день на ночь, 3 недели, после чего по 1 капсуле в день на ночь - 9 недель, где курсовая доза эстриола составляет 21 мг.

4. При отсутствии вульвовагинальной атрофии - наблюдение пациенток с индивидуальной коррекцией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности использования низкодозированного режима локальной терапии эстриолом в лечении вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / А.В. Глазунова, С.В. Юренева, Л.С. Ежова, Е.И. Ермакова, **Е.Г. Еприкян** // **Акушерство и гинекология.** – 2016. - №10. – С. 91-96.
2. Клинико-патогенетические аспекты терапии вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / С.В. Юренева, А.В. Глазунова, **Е.Г. Еприкян**, А.Е. Донников, Л.С. Ежова // **Акушерство и гинекология.** – 2017. - №6. – С. 143-150.
3. Low-dose local hormonal therapy for VVA in postmenopausal women / A. Glazunova, Z. Ebzieva, S. Yureneva, L. Ezjova, A. Donnikov, **Ye. Yeprikyan** // **XXVIII World Congress of the North American Menopause Society (NAMS).** 2017. № p55. С. 59
4. Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов / **Е.Г. Еприкян**, С.В. Юренева, Е.И. Ермакова, А.В. Глазунова // **Гинекология.**-2018.-20(3). С. 52-56.
5. Vaginal microbiota, local immunity and symptoms in postmenopausal women / **Ye. Yeprikyan**, S. Yureneva, A. Glazunova, L. Ezjova, A. Donnikov / **XXIX World Congress of the North American Menopause Society (NAMS).** - 2018. № p2. С. 9, **II призовое место.**
6. Взаимосвязь между симптомами вульвовагинальной эпителиальной атрофии и микробиотой влагалища у женщин в постменопаузе / **Е.Г. Еприкян**, С.В. Юренева, А.Е. Донников, Л.С. Ежова / **Акушерство и гинекология.**- 2019. - №11. С. 152-159.