

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
федеральное государственное бюджетное учреждение
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

ЕПРИКЯН

Елена Галустовна

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

14.01.01- акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Юренева С.В.

кандидат медицинских наук

Донников А.Е.

Москва 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ПАРАДИГМА ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1 Влияние вульвовагинальной атрофии на качество жизни женщин в постменопаузе	12
1.2 Микробиоценоз влагалища женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией.....	16
1.3 Патогенез вульвовагинальной атрофии с точки зрения гипоэстрогении и экспрессии стероидных рецепторов в стенке влагалища.....	19
1.4 Лечение вульвовагинальной атрофии.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Материалы исследования.....	32
2.2 Методы исследования.....	33
2.2.1 Общеклинические исследования.....	33
2.2.2 Оценка качества жизни, эмоционального благополучия и сексуальной функции.....	34
2.2.3 Индекс вагинального здоровья.....	35
2.2.4 Оценка интенсивности вагинальных симптомов по 5-ти бальной шкале (D.Barlow)	36
2.2.5 рН-метрия вагинального отделяемого.....	36
2.2.6 Индекс созревания эпителия влагалища.....	36
2.2.7 Микроскопическое исследование отделяемого влагалища.....	37
2.2.8 ПЦР диагностика микробиоценоза влагалища.....	37
2.2.9 Исследование профиля мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища методом ОТ-ПЦР.....	38
2.3 Методы статистической обработки полученных данных.....	39
Глава 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых женщин в постменопаузе, их качества жизни, психоэмоционального состояния и сексуальных отношений.....	41
3.2 Типы бактериальных сообществ влагалища у женщин в постменопаузе.....	51
3.3 Результаты рН - метрии у женщин в постменопаузе.....	61
3.4 Состояние слизистой влагалища у женщин в постменопаузе.....	63

3.5 Экспрессия стероидных рецепторов в эпителии влагалища у женщин в постменопаузе.....	63
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕ- РАПИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФЕЙ.....	69
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема сохранения здоровья и профилактика заболеваний, обусловленных старением, приобрела в последние годы особое значение. Одной из актуальных проблем в гинекологии является вульвовагинальная атрофия (ВВА), снижающая качество жизни и оказывающая негативное влияние на сексуальное здоровье женщин в постменопаузе [39].

По мере старения происходит постепенное снижение функции яичников, что приводит к эстрогендефицитному состоянию женщин в период менопаузы, и особенно чувствителен к снижению уровня эстрогенов урогенитальный тракт. 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, как правило, возникают в перименопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде [20]. 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, уменьшению уровня lubricации и повышению дискомфорта при половых контактах [22].

Было проведено несколько крупных исследований по изучению распространенности и отношения женщин к мочеполовым изменениям в период постменопаузы. Один такой опрос, который проводился среди 2045 британских женщин в возрасте от 55 до 85 лет, показал, что урогенитальными симптомами страдает почти половина опрошенных, и некоторые из них отметили актуальность беспокоящих симптомов, которые часто носили продолжительный характер.

Также было продемонстрировано влияние урогенитальных симптомов на сексуальную активность. Более 70% опрошенных указали на отсутствие половой жизни [27]. Другое пан-европейское исследование было проведено среди случайной выборки из 3000 женщин в возрасте от 55 до 75 лет. Целью исследования являлся анализ различных аспектов урогенитального старения. Всего 30% женщин страдали от симптомов урогенитальной атрофии, из которых 60% прилагали усилия для смягчения этих проблем, используя менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Учитывая высокую частоту и интимный характер жалоб, "страдания" женщин обусловили необходимость привлечения квалифицированных гинекологов для оценки влияния урогенитальной атрофии на самочувствие пациенток [28].

У 40–57% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ВВА такие, как сухость влагалища 27–55%, диспареуния 33–41%, жжение и зуд 18% и патологические выделения из влагалища 11,1% [26]. Исследование The Women's Health Initiative study показало, что у 41% женщин в возрасте 50-79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА.

У некоторых женщин симптомы атрофии прогрессируют вскоре после наступления менопаузы, а у других они не возникают даже в более поздние годы. Среди факторов, которые могут увеличить риск развития ВВА, курение является одним из наиболее изученных. Курение оказывает прямое воздействие на плоскоклеточный эпителий влагалища, снижает биодоступность эстрогенов и уменьшает перфузию крови. Также ВВА наблюдается чаще у женщин, которые никогда не рожали через естественные половые пути. Другим важным фактором риска развития ВВА является отсутствие регулярной половой жизни. Кроме того, предполагают, что в постменопаузе у женщин с более высоким уровнем андрогенов, которые поддерживают сексуальную активность, отмечено меньше изменений, связанных с атрофией. Хотя согласно данным Северо - Американского общества менопаузы (NAMS) во влагалище наблюдается низкая плотность андрогеновых рецепторов (AR) и наиболее высокая плотность

эстрогеновых (ESR) и прогестероновых (PGR) рецепторов. Но есть и исследования, подтверждающие наличие экспрессии генов AR рецепторов в стенках влагалища и предполагающие зависимость их плотности от фазы менструального цикла и возраста. А в работе T. Fernandes (2014) в урогенитальном тракте обнаружили не только наличие AR рецепторов, 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. В работе A. Fuernetz (2015) показано, что локальная терапия эстрогенами приводит к увеличению экспрессии α -эстрогеновых и прогестероновых рецепторов влагалищной стенки у женщин в постменопаузе, в то время как экспрессия β -эстрогеновых рецепторов остается почти неизменной. Это предполагает тот факт, что пролиферация вагинального эпителия опосредована влиянием проводимой терапии на α -эстрогеновые рецепторы. В рекомендациях NAMS 2015 года увлажнители, содержащие гиалуроновую кислоту, являются первой линией выбора при наличии симптомов ВВА и противопоказаний к назначению МГТ и/или нежелания женщины принимать гормональные препараты. Изучение экспрессии генов рецепторов к эстрогенам, андрогенам и прогестерону позволит обосновать дифференцированные подходы к терапии ВВА у женщин в постменопаузе. В связи с этим существует необходимость изучения особенностей экспрессии генов стероидных рецепторов урогенитального тракта женщин в период менопаузы и влияния гормональной терапии на их экспрессию.

Большинство исследований микробиоциноза влагалища в постменопаузе проводили с использованием культуральной диагностики и микроскопии вагинального отделяемого, окрашенных по Граму, что существенно уступает по чувствительности и специфичности методу ПЦР-РВ, который позволяет расширить спектр выявляемых микроорганизмов и провести качественное и количественное определение доли УПМ в составе микробиоты. Последние исследования, основанные на диагностике микробиоценоза влагалища методом

фемофлор, позволяют охарактеризовать те виды бактерий, которые ранее не определялись традиционными методами в зависимости от состояния влагалищной стенки. Пока нет чет-

ких критериев оценки «нормального» состава микробиомы влагалища женщин с/без ВВА в период менопаузы. Попытки оценки микробиоты влагалища в постменопаузе с позиций репродуктивного возраста могут привести к неоправданному назначению антибактериальной терапии и потенциальному нарушению и без того очень хрупкой микробиоты.

В связи с выше изложенным, данная работа позволит получить новые данные о количественном и качественном составе микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе в зависимости от состояния влагалищной стенки и оптимизировать их ведение. Изучение экспрессии генов стероидных рецепторов стенок влагалища с/без лечения у женщин данной возрастной группы позволит оптимизировать и индивидуализировать режимы локальной гормональной терапии.

Таким образом, **целью нашего исследования** явилась 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.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

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

Изучение количественного и качественного состава микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе в зависимости от состояния эпителия влагалищной стенки и экспрессии генов стероидных рецепторов стенок влагалища у женщин данной возрастной группы позволило выявить отдельные звенья патогенеза вульвовагинальных симптомов и атрофических изменений влагалищной стенки, обосновать и разработать схемы комбинированной локальной терапии ВВА, включающие эстриол, лактобациллы и прогестерон. У женщин в постменопаузе, независимо от ее длительности, выявлена экспрессия генов андрогеновых рецепторов в эпителии влагалищной стенки, что позволило предположить возможность локального применения препаратов андрогенов в терапии ВВА.

Практическая значимость

Определено пороговое значение рН влагалища, характерного для атрофических изменений слизистой влагалища и доминирующего IV типа бактериального сообщества, где практически отсутствуют лактобациллы. Была разработана дифференцированная тактика ведения женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией. Показано, что применение разработанной схемы локальной комбинированной терапии, содержащей курсовую дозу эстриола 21 мг, лактобациллы и прогестерон, способствовало более выраженной редукции симптомов вульвовагинальной атрофии, что сопровождалось более выраженным восстановлением влагалищного эпителия и структуры микробиоты в сравнении с низкодозированной схемой терапии, содержащей 10,5 мг эстриола, лактобациллы и прогестерон.

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.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования будут внедрены и использованы 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.

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 Андропаузе, (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).

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 научной 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.

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 12 рисунками и 31 таблицами. Библиография содержит 126 литературных источников, из них 19 на русском и 107 на иностранном языках.

Глава 1. ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ПАРАДИГМА ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С увеличением продолжительности жизни населения увеличивается и длительность менопаузы у женщин. Согласно данным ООН в мире насчитывается более 350 миллионов женщин в возрасте 60 лет и старше. По данным Hill К. к 2030 г. число женщин в постменопаузе достигнет 1,2 млрд. [2].

По мере старения происходит постепенное снижение функции яичников, что приводит к эстрогендефицитному состоянию женщин в постменопаузе, и особенно чувствителен к снижению уровня эстрогенов урогенитальный тракт. Немногие женщины связывают возникающие климактерические симптомы с изменениями гормонального фона в постменопаузе. Большинство из них не обращаются к гинекологу за помощью, считая изменения своего самочувствия частью нормального старения [20]. По данным NAMS, симптомы, связанные с вульвовагинальной атрофией, беспокоят приблизительно 45 % женщин в постменопаузе, но только каждая четвертая получает лечение [21]. Многие отказываются от приема гормональных препаратов в связи с боязнью нежелательных эффектов [22].

Термины "вульвовагинальная атрофия" и "атрофический вагинит" широко не использовались до недавнего времени, поскольку они не охватывают весь спектр симптомов и признаков, связанных с изменениями мочеполовой системы после

менопаузы [23]. Соответственно, Совет Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и Совет Северо - Американского общества менопаузы (NAMS) признали необходимость новой терминологии - генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС, GSM) взамен вульвовагинальной атрофии и атрофическом вагиниту, в 2013 году ISSWSH и NAMS была проведена консенсус-конференция по терминологии, а в начале 2014 года термин GSM официально был утвержден [3,24].

Генитоуринарный менопаузальный синдром - новый термин, который описывает различные симптомы и признаки менопаузы, связанные с физическими изменениями вульвы, влагалища и нижних мочевых путей. GSM включает в себя не только половые (сухость, жжение и раздражение), сексуальные (отсутствие lubricации, дискомфорт или диспареунию и нарушение функции), но также мочевые симптомы (стрессовое недержание мочи, дизурия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП), учащенные позывы мочеиспускания). В данной работе нашей целью явилось изучение вульвовагинальной атрофии как части всеобъемлющего синдрома ГУМС.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) - распространенное и прогрессирующее заболевание, которое негативно влияет на здоровье, половую жизнь и качество жизни женщин в период менопаузы [25]. Наиболее распространенными симптомами ВВА являются сухость (27%), диспареуния (33–41%), раздражение или зуд (18,6%) и выделения из влагалища (11,1%) и их неприятный запах [26].

Было проведено несколько крупных исследований по изучению распространенности и отношения женщин к присутствующим симптомам в период постменопаузы. Один такой опрос, который проводился среди 2045 британских женщин в возрасте от 55 – 85 лет показал, что симптомами страдают почти половина из них, и некоторые отметили актуальность беспокоящих симптомов, которые часто носили продолжительный характер [27]. Также было продемонстрировано влияние этой симптоматики на сексуальную активность. Более 70% опрошенных указали на отсутствие половой жизни. С возрастом

отмечается возникновение проблем в сексуальной сфере и уменьшение половой активности. Более 30% тех, кто отмечал диспареунию и/или сухость влагалища, не обратился за профессиональным советом или прибегал к применению безрецептурных лекарственных средств. Другое пан-европейское исследование было проведено среди случайной выборки из 3000 женщин в возрасте от 55 до 75 лет. Целью исследования являлся анализ различных аспектов урогенитального старения. Всего 30% женщин страдали от симптомов ВВА, из которых 60% прилагали усилия для смягчения этих проблем, используя МГТ. А учеными шести Европейских стран было проведено исследование по вторичной заболеваемости при ВВА с меньшим количеством

женщин. "Страдания" этих подгрупп отметили необходимость профессионалов в области здравоохранения для оценки влияния атрофии на самочувствие женщин, и понимание того, что многие из них стесняются просить о помощи, не желая обсуждать интимные вопросы, касающихся их здоровья [28].

Классические признаки атрофических изменений вульвы включают снижение объемов половых губ и вульвы, сужение интроитуса и снижение или отсутствие увлажнения слизистой оболочки влагалища. В период менопаузы могут присутствовать три наиболее распространенных неопухолевых эпителиальных нарушений вульвы: склерозирующий лишай, красный плоский лишай и хронический простой лишай, с которыми необходимо дифференцировать атрофические изменения наружных половых органов [7,9,14,29].

Влагалище в постменопаузе претерпевает морфологические и биохимические изменения со снижением толщины эпителия, потери поверхностных эпителиальных клеток, увеличением рН влагалища и снижением количества лактобацилл (микробиоты влагалища) [1,30]. Эстроген стимулирует созревание эпителия влагалища и синтез гликогена, который расщепляясь до глюкозы, метаболизируется влагалищными H₂O₂-продуцирующими лактобациллами, обеспечивающих кислую среду во влагалище, что подавляют рост патогенных и условно-патогенных бактерий [4,31]. При дефиците эстрогена

уменьшается общая бактериальная масса, количество лактобактерий, среда во влагалище становится щелочной, позволяя заселению фекальной флоры и других патогенов [32]. В период постменопаузы слизистая оболочка влагалища истончается, утрачивает защитные свойства, становится рыхлой, появляются петехии, изъязвления и кровоточивость при минимальной травме [33].

Сексуально активные женщины испытывают неудобства при половой жизни из-за недостаточной смазки во время возбуждения [18]. Наблюдается потеря складчатости, а иногда и стеноз влагалища. Диспареуния и кровоточивость атрофически измененных стенок влагалища - основная проблема [14,34], которая беспокоит почти 30% женщин в постменопаузе, не получающих лечения. Интерсти-

циальная диспареуния предположительно возникает из-за снижения базального уровня капиллярного кровотока и оксигенации стенок влагалища [35]. Несмотря на это, большинство женщин не обращается за помощью для решения этих проблем, считая их естественной частью старения [36]. Утрата сексуального желания и возбуждения может наблюдаться на фоне терапии эстрогенами, используемых для лечения этих факторов. В таких случаях назначение андрогенов улучшает либидо [35].

Исследования по женскому здоровью в США (SWAN) показали, что женщины с сексуальной дисфункцией делают акцент на сухость во влагалище, как на важный фактор в возникновении боли, мешающей мастурбации, возбуждению, получению физического удовольствия и эмоционального удовлетворения [37].

В другом крупнейшем исследовании REVIVE (Real Womens Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), в котором приняли участие 3046 женщин с симптомами ВВА, 85% из них отметили отсутствие половой жизни из-за наличия симптомов, 59% указали, что симптомы ВВА мешали получать удовольствие от секса, 47% женщин сообщили, что проявления ВВА мешают их отношениям с партнером, 29% указали на то, что

симптомы оказывали негативное влияние на сон. 27% женщин ответили, что симптомы ВВА мешают получать удовольствие от жизни [14,38].

Недостаточный уровень эстрогена в постменопаузе вызывает множество проблем со здоровьем. В отличие от вазомоторных симптомов, которые обычно проходят со временем, симптомы ВВА прогрессируют в периоде постменопаузы, если их не лечить [2,6]. Хотя эти симптомы не являются опасными для жизни, они оказывают негативное воздействие на качество жизни женщин, вызывая снижение самооценки и влияя на отношения с партнерами [38].

Кроме того, ВВА также может возникать в индуцированных гипоестрогеновых состояниях, включая хирургическую менопаузу, использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), гипоталамическую аменорею, химиотерапию и лучевую терапию органов малого таза, как лечения онкологических забо-

леваний [39]. Поскольку мочеполовые симптомы, связанные с хирургической менопаузой, возникают, как правило, у относительно молодых женщин и вызывают большую сексуальную дисфункцию и худшие результаты влияния на качество жизни, управление их симптомов менопаузы становится все более важным вопросом.

Последние публикации [40,41], которые основаны на многих международных опросах женщин в постменопаузе с ВВА, предлагают сотрудникам здравоохранения (HCPs) проявлять инициативу в выявлении симптомов ВВА. Если симптомы выявлены, клиницисты должны разъяснить, что без активного вмешательства они прогрессируют с течением времени, и назначить адекватное лечение. Женщины, как правило, не знают, что ВВА - это хроническое состояние, которое значительно влияет на сексуальное здоровье и качество жизни и что доступно эффективное и безопасное лечение. Действительно, международный опрос VIVA (the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) [38] показал, что почти половина женщин (46%) в постменопаузе не знают о

существовании местной терапии эстрогенами и подчеркнул необходимость деликатного подхода для решения вопросов, связанных с ВВА.

1.2 Микробиоценоз влагалища женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией

Раньше для изучения микробиоценоза влагалища использовали культуральную диагностику и микроскопию отделяемого влагалища, окрашенных по Граму. По мере развития технологии были разработаны бактериальные методы культивирования и ПЦР- диагностика, что способствует более точной идентификации видов микроорганизмов. В настоящее время секвенирование 16S рРНК обеспечивает метод определения вагинальной микробиоты нового поколения [5,10,19]. Флора влагалища с доминирующим количеством лактобацилл - залог вагинального и женского здоровья [6]. *Lactobacillus spp.* производят перекись водорода и молочную кислоту, которые обладают противомикробным эффектом [8] и играют

ключевую роль в предотвращении колонизации влагалища патогенными и условно- патогенными бактериями [15]. Гормональные изменения в организме женщины в различные возрастные периоды оказывает существенное влияние на микрофлору влагалища. Низкий уровень эстрогенов в постменопаузе индуцирует структурные и химические изменения урогенитального тракта, вызывая целый каскад событий, начиная с истончения влагалищного эпителия, что приводит к уменьшению содержания гликогена - основного субстрата выработки молочной кислоты, обеспечивающей кислую среду влагалища в пределах рН от 3,8 до 4,4 , в результате чего повышается уровень рН, среда становится щелочной, что препятствует росту лактобацилл. Происходит колонизация не только условно - патогенными микроорганизмами, но и патогенными микроорганизмами [3,4,14-16].

Микробиоценоз влагалища женщин в постменопаузе мало изучен: на сегодняшний день в литературе недостаточное количество информации о

состоянии микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе. Имеются лишь единичные работы по изучению состава микробиоценоза влагалища в постменопаузе [14,17]. Попытки оценки микробиоты влагалища в постменопаузе с позиций репродуктивного возраста могут привести к неоправданному назначению антибактериальной терапии и потенциальному нарушению и без того очень хрупкой микробиоты.

Есть исследования, подтверждающие уменьшение количества лактобактерий, изменения уровня и состава ОБМ в зависимости от длительности постменопаузы. Согласно данным Nyirjesy P. и его коллег, при детальном анализе микробиоты влагалища 73 женщин в постменопаузе, не принимающих МГТ, у 49% из них не были типированы лактобактерии, а среди тех, у которых они обнаруживались, концентрация была в сотни раз ниже по сравнению с количеством их в пременопаузе [42]. Распространенность симптомов ВВА у женщин в постменопаузе велика. В опросе западных женщин примерно 45-63% предъявили жалобы на симптомы ВВА. Самой частой жалобой явилась сухость. Классическое объяснение этим симптомам - снижение уровня циркулирующих в крови эстрогенов в период менопаузы, но многие исследования так же были направлены на выявление взаи-

мосвязи жалоб пациенток с микробиотой влагалища [43,44]. При анализе данных двухлетнего когортного исследования 1017 женщин было выявлено, что 471 из них жаловались на сухость во влагалище. При изучении их микробиоценоза была выявлена колонизация влагалища энтерококками [45]. В одном в небольшом исследовании женщин в постменопаузе с бактериальным вагинозом было установлено, что *Atopobium vaginae* были обнаружены у 50% женщин ($p = 0,0277$) [46]. В другом же исследовании авторы при окрашивании по Граму описывают отсутствие бактериальной флоры влагалища у женщин в постменопаузе [47].

R. Hummelen в своей работе описал взаимосвязь сухости и количественного соотношения лактобацилл и ОБМ: было установлено, что при отсутствии жалоб у женщин в группах исследования в микробиоте влагалища преобладали

Lactobacillus spp. ($p=0,001$), а у респонденток с жалобами на сухость во влагалище наблюдалось сниженное количество лактобактерий с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp.) [48].

Исследование Brotman и коллег при использовании 16S рРНК секвенирования показало, что бактериальное сообщество состоит из шести типов бактериальных сообществ (ТБС), в четырех из которых преобладают лактобактерии. Типы бактерий у женщин в пременопаузе и перименопаузе отличались от микробиоты женщин в постменопаузе. В ТБС I преимущественно преобладали *L. crispatus*, ТБС II - *L. gasseri*, ТБС III - *L. iners* и ТБС V - *L. jensenii*. В ТБС IV же было описано низкое количество лактобацилл или их отсутствие на фоне преобладания анаэробных микроорганизмов *Mobiluncus* spp. и *Atopobium vaginae* [15], после чего Gajer и его коллеги разделили ТБС IV на ТБС IV-A и ТБС IV-B: для ТБС IV-A было характерно преобладание анаэробных бактерий - *Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Prevotella bivia* и *Streptococcus* spp.; а в ТБС IV-B преобладали *Atopobium vaginae* и *Megasphaera* spp.. Brotman и коллеги, используя типы бактериальных сообществ, описали микробиоту влагалища 87 женщин в постменопаузе, ассоциированную с симптомами ВВА. Была установлена значимая взаимо-

связь симптомов ВВА с ТБС IV-A [49]. После они сравнивали взаимосвязь симптомов именно с подтипами ТБС IV, что не дало никаких различий, и они пришли к выводу, что боль и сухость во влагалище, диспареуния связаны с преобладанием анаэробной бактериальной массой на фоне низкого количества лактобактерий или их отсутствия.

Таким образом, современный метод исследования микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе, основанный на ПЦР- диагностике, позволяет изучить количественный и качественный состав выявленных микроорганизмов, отнести к одному из пяти типов бактериальных сообществ и оценить взаимосвязь симптомов вульвовагинальной атрофии с их преобладанием, что и может

послужить обоснованием дифференциального выбора в назначении терапии при ВВА.

1.3 Патогенез вульвовагинальной атрофии с точки зрения гипоэстрогении и экспрессии стероидных рецепторов в стенках влагалища

Стероидные гормоны (эстрогены, андрогены, прогестерон) играют важную роль в репродуктивной и сексуальной функции человека. Андрогены и эстрогены - физиологические модуляторы при развитии и поддержания структуры и функции половых органов. Менопауза инициирует период многочисленных изменений, вызванных физиологическим дефицитом эстрогена. Нормальный уровень гормонов определяет индукцию пролиферации эпителиальных клеток, которая предотвращает атрофию мочеполовой системы [12,13]. В течение многих лет считалось, что существует только одна форма рецептора эстрогена, через которую они могут влиять на клетки. В 1966 году присутствие новой формы рецептора эстрогена было продемонстрировано в клетках предстательной железы крысы [50]. Ранее известный и охарактеризованный рецепторный белок определяли как ESR α , а новый - как ESR β . Классическое действие эстрогенов на ткани может быть опосредовано быстрым ответом с негеномным эффектом или же при взаимодействии с двумя эстрогеновыми рецепторами - ESR α и ESR β , которые относятся подсемейству стероидных транскрипционных факторов ядерного рецептора, активизирующихся при определенных последовательностях ДНК на промоторах целевых генов. Но имеются некие данные о существовании супер- семейства рецепторов, именуемых сиротскими ядерными рецепторами, поскольку их природные лиганды еще не идентифицированы, но они тесно связаны с эстрогеновыми рецепторами. Высказано предположение о их перекрестном конкурентном связывании с коактиваторами эстрогеновых рецепторов.

В организме женщины встречаются оба типа рецепторов, и они различаются по структуре, концентрации и локализации. Были проведены ряд исследований по локализации ESR α и ESR β в женской репродуктивной системе, которые противоречивы [51-53,60]. Изменение состояния слизистой влагалища при ВВА напрямую связано с гипоэстрогемией, но тем не менее экспрессия рецепторов в тканях влагалища плохо изучена [55-59]. ESR α - рецептор чаще всего встречается в матке, яичниках, в маточных трубах, молочной железе [51]. ESR β - рецептор экспрессируется в большом количестве в гранулезных и тека- клетках. Многие авторы считают, что ESR β - рецептор доминирует в организме женщины в период репродуктивного возраста [52-54].

Pelletier [53] идентифицировал только ESR α в эпителии и собственной пластине слизистой оболочки влагалища. В исследовании Taylor и его коллег [52] по оценке экспрессии ESR β в клетках разных органов была выявлена выраженная ядерная экспрессия гена β -рецептора в клетках влагалища. В исследовании Cavallini и коллег [61], связанной с оценкой экспрессии генов эстрогеновых рецепторов в стенках влагалища у женщин в разные возрастные периоды, наблюдалась экспрессия генов обоих типов рецепторов как до, так и после менопаузы с явным доминированием ESR α без существенной их разницы в зависимости от возраста. В этом исследовании так же было отмечено значительное снижение экспрес-

сии ESR β после менопаузы по сравнению с женщинами до наступления менопаузы. Есть так же подтверждающие работы об экспрессии генов ESR α и ESR β - рецепторов в стенках влагалища у женщин репродуктивного возраста, и об экспрессии генов ESR α и отсутствии экспрессии генов ESR β в стенках влагалища в период менопаузы [56]. Результаты, представленные в этом исследовании, подтверждают наличие экспрессии генов ESR α и ESR β -рецепторов во влагалищном эпителии у женщин в менопаузе до и после терапии эстрогенами. Иммунодетекция выявила присутствие рецепторных белков преимущественно в ядре и только изредка в цитоплазме тестируемых

клеток. Литературные данные об изменениях уровня эстрогеновых рецепторов на фоне применения гормональной терапии недостаточны и противоречивы, что может быть вызвано различными методами тестирования, состоянием здоровья или возрастом исследуемых женщин. В сравнительных исследованиях, проведенных Gebhart и коллегами [54], у пациентов, применявших МГТ, наблюдались более низкие уровни экспрессии генов обоих рецепторов по сравнению с женщинами, которые не применяли гормональную терапию. Более того, авторы обнаружили, что у женщин, подвергшихся гормональной терапии, экспрессия ER α была намного сильнее по сравнению с ESR β . Наибольшее увеличение интенсивности экспрессии ESR α и ESR β наблюдалось у пациентов, принимающих локальную гормональную терапию, тогда как у пациентов, принимавших оральную и трансдермальную терапию, было значительно меньше. Результаты, полученные в проведенных исследованиях, свидетельствуют о максимальной эффективности местной терапии при стимуляции эстрогеновых рецепторов, присутствующих в эпителии слизистой оболочки влагалища. Эффективность вагинальной терапии эстрогенами в редукции симптомов ВВА также подтверждается исследованиями Cardozo и его коллег [62] относительно воздействия терапии эстрогенами на мочеполовую систему пожилых женщин. Наличие рецепторов эстрогенов в мочеполовых органах указывает на очевидную связь половых гормонов и атрофических изменений слизистой влагалища. Результаты могут подтвердить положительные эффекты, особенно локальной эстрогеновой терапии при ВВА. Кроме того, локальная терапия устраняет побочные эффекты системного эстрогена.

Важно отметить, что в течение жизни уровни стероидных гормонов варьируют в широких пределах. Несмотря на доступность информации о влиянии гипоэстрогении на ткани мочеполовой системы, роль влияния андрогенов не признана или недооценена. Во время менопаузы на фоне резкого снижения уровня эстрогенов выявляется относительная гиперандрогения. Андрогены С-19-стероидные соединения, которые синтезируются из холестерина и присутствуют в

системной циркуляции крови женщин: дегидроэпиандростерон (ДГЭА, в основном, ДГЭА-S), андростендион, тестостерон и 5-L-дигидротестерон (5 L - ДГТ) и андротестиол (вырабатывается в меньших количествах). Важно отметить, что они являются необходимыми предшественниками биосинтеза эстрогенов [63-67].

Синтез андрогенов у женщин происходит в основном в яичниках и надпочечниках, но может быть синтезирован периферических тканях, где ДГЭА и андростендион могут конвертироваться в тестостерон (3 β -HSD, 17 β -HSD), который посредством ароматазы (СУР - 19) превращается в эстрадиол [67]. Ароматаза также превращает андростендион в эстрон, более слабый эстроген. А эстрогены - 18 - С - стероидные соединения и, как правило, не превращаются обратно в андрогены.

У женщин в постменопаузе ДГЭА и андростендион являются важными предшественниками синтеза тестостерона и эстрадиола в периферических тканях [64,67]. Связывание тестостерона или 5-L-дигидротестостерона с AR в клетках-мишенях приводит к активации рецептора, которая включает конформационные изменения, включая диссоциацию белков теплового шока и димеризацию рецепторов. Этот активированный комплекс гормон -рецептор связывается с высокой аффинностью с ДНК-андрогенного ответа. Такое специфическое связывание с ДНК элементами андрогенного ответа рекрутирует транскрипционные факторы и коактиваторы или корепрессоры, что приводит к увеличению или уменьшению экспрессии мРНК специфических андроген-чувствительных генов и последующим изменением в синтезе белка и клеточном метаболизме [68,69]. Хотя и роль влияния андрогенов мало изучена, но есть несколько клинических исследований, подтверждающих действие андрогенов на ткани мочеполовой системы. AR и мРНК были обнаружены в слизистой оболочке, подслизистой, строме, в гладкой мускулатуре и в сосудистом эндотелии стенок влагалища [70-72]. ESR присутствуют в эпителии, стромальных и мышечных клетках влагалища человека [73,74].

Известно, что E_2 стимулирует клеточную пролиферацию, что приводит к утолщению эпителия влагалища [75]. Менее признано влияние андрогенов на состояние эпителия влагалища, что может поддерживать "вагинальное здоровье" [76]. Есть наблюдения, подтверждающие менее редкие проявления симптомов ВВА у женщин постменопаузе с более высокой концентрацией андростендиона и тестостерона в крови [77,78]. В литературе есть данные о применении локального тестостерона в течение 4 недель у пациенток с раком молочной железы, принимающих терапию ингибиторами ароматазы (N=21) с положительным эффектом. На фоне применения тестостерона уменьшаются симптомы ВВА - диспареуния, сухость, улучшается созревание эпителия (повышается ИСЭВ) и понижается pH [79]. Циркулирующий ДГЭА может быть локально преобразован в мочеполовых тканях в андрогены и эстрогены, которые связываются с AR и ESR. Видимо, ДГЭА - эффекты могут обеспечить вагинальное здоровье тканей мочеполовой системы в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ежедневное локальное применение в течение 12 недель ДГЭА у женщин в постменопаузе улучшило состояние влагалищной стенки, повысило ИСЭВ, снизился pH и уменьшилась боль при половых контактах [80]. Только в настоящее время остается неясным в какой степени эти клинические улучшения связаны с активацией AR-рецепторов по сравнению с ESR. Кровоснабжение стенок влагалища опосредованно контролируется уровнями андрогенов и эстрогенов в период полового возбуждения. Есть данные о дифференцированном регулировании выделения синтазы оксида азота и аргиназы андрогенами и эстрогенами, которые регулируют кровоток в сосудах. Стоит отметить, что есть данные сравнения эффектов влияния андрогенов и эстрогенов на состояние стенки влагалища, где отмечают более высокую степень иннервации при андрогеновой насыщенности [81,82].

Важно также отметить, что женщины часто испытывают хронические болевые синдромы по сравнению с мужчинами, и это гендерное неравенство послужило

основанием для исследования роли половых гормонов в чувственном восприятии и ноцицепции. Иммуногистохимические исследования биоптатов стенок влагалища у женщин в постменопаузе продемонстрировали, что общая плотность нервов была самой высокой у пациентов, не получавших гормональную терапию, умеренной у тех, кто получал системную МГТ, и низкой с локальным применением эстрадиола [83]. Исследователи постулировали, что гипоэстрогения в период менопаузы может увеличить плотность симпатической и сенсорной иннервации, приводящее к вазоконструкции, сухости во влагалище и боли. [84]. Классическое объяснение эффективности действия лечения E2 в постменопаузе заключается в его непосредственном действии на ESR вагинальной стенки для восстановления состояния эпителия влагалища. Однако есть данные, свидетельствующие о более сложном объяснении. Автономные и чувствительные нейроны экспрессируют ER и бытует мнение, что E2 может непосредственно действовать на периферические нейроны. Кроме того, E2 индуцирует миометрий в выработке нейромодуляторных факторов, что и можно предположить и в других отделах репродуктивного тракта. Действительно, было показано увеличение плотности иннервации на 50% через 2 недели после овариэктомии на модели крыс, и уменьшение плотности иннервации на фоне проводимой терапии E2 до уровней до овариэктомии.

Экспрессия рецепторного белка AR и ESR является важным составляющим в регуляции чувствительности тканей к гормонам. У женщин в постменопаузе экспрессия AR-рецепторного белка ниже, чем в пременопаузе. А мРНК ER экспрессия увеличивается у женщин в постменопаузе и на фоне применения систем

ной МГТ. Есть данные подтверждающие уменьшение экспрессии ER в слизистой оболочке, но не в строме у женщин в постменопаузе, по сравнению с пременопаузой [85]. Бытует мнение также о перекрестном влиянии андрогенов и эстрогенов на стероидные рецепторы.

Хотя согласно данным NAMS 2013 года [39] во влагалище наблюдается низкая плотность андрогеновых рецепторов (AR) и наиболее высокая плотность эстрогеновых (ESR) и прогестероновых (PR) рецепторов. Но есть и исследования, подтверждающие наличие экспрессии AR рецепторов в стенках влагалища и предполагающие зависимость их плотности от фазы менструального цикла и возраста. А 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).

Таким образом, вопрос изучения экспрессии стероидных рецепторов остается открытым и дискуссионным: в литературе много противоречивых данных, однако подтверждена эффективность проводимой терапии эстрогенами и андрогенами при вульвовагинальной атрофии в постменопаузе.

1.4 Лечение вульвовагинальной атрофии

Идеальный терапевтический подход заключается в использовании системного или интравагинального эстрогена, который доказал свою эффективность. Хотя из-за соображений безопасности, которые были подняты после публикаций данных Инициативы Женского здоровья (WHI), были разработаны неэстрогеновые и негормональные методы лечения ВВА.

Женщинам без тяжелых симптомов советуется использовать увлажнители на водной или силиконовой основе при половых контактах и регулярное применение длительно действующих вагинальных увлажнителей. Использование вагинальных увлажнителей убирает дискомфорт во время полового акта, что часто испытывают женщины с вульвовагинальной атрофией.

На рынке доступны широкий выбор увлажнителей на основе воды, силикона, минеральных или растительных масел для местного применения перед половым контактом [18]. Использование увлажнителей обеспечивает кратковременный эффект облегчения: уменьшается сухость влагалища и диспареуния во время полового акта. Они особенно полезны для женщин, основной проблемой

которых является отсутствие смазки во время полового акта. Смазки на водной основе имеют преимущество: они не оставляют следов. Двойное, слепое, проспективное исследование показало, что использование смазок на водной основе ассоциировано с меньшим количеством вагинальных симптомов по сравнению со смазками на силиконовой основе [86]. Вспомогательные вещества действующие в качестве увлажнителей, смягчающих средств и консервантов, которые добавляются в смазки на водной основе для достижения вязкости, изменения активности предотвращения бактериальной обсемененности, будут оказывать влияние на значения pH и осмолярности. По рекомендациям ВОЗ осмолярность смазок не должна превышать 380 мосм/кг для того, чтобы свести к минимуму любой риск повреждения эпителия; однако большинство препаратов выпускаются коммерчески, значительно превышая значения верхнего предела 1200 мосм/кг, и это как правило, считается неприемлемым в практике [87]. Высокая осмолярность смазок достоверно коррелирует с повышенной способностью вызывать местное раздражение, вызывая жжение, гиперемия и зуд и повреждает слизистую оболочку [88]. Высокая осмолярность смазок также связана с цитотоксичностью. Как и осмолярность, pH смазок может широко варьировать.

Вагинальные увлажнители всасываются в слизистую оболочку, скапливаясь в стенках влагалища, тем самым имитируют естественные вагинальные выделения. Вагинальные увлажнители предназначены для негормонального облегчения сухости влагалища при вульвовагинальной атрофии, и их использование должно быть регулярным: от ежедневного применения до 1 раза в 2-3 дня. Их частота использования прямо пропорциональна выраженности атрофии (т. е. чем тяжелее степень атрофии, тем чаще применение), а также эффект от их применения более долгосрочный, чем у смазок и длится 2-3 дня. Вагинальные увлажняющие средства обеспечивают облегчение, изменяя содержание жидкости в эндотелии и снижая значение вагинального pH [89], тем самым поддерживают увлажнение и

кислотность. Поэтому они полезны в применении не только для женщин с симптомами ВВА, у которых жалобы на диспареунию, но и для женщин, кто не живет половой жизнью, но испытывает дискомфорт в повседневной жизни. Вагинальные увлажнители предназначены для увлажнения слизистой оболочки, большинство из них содержат воду. Для того, чтобы вода задерживалась в слизистой оболочке, они также содержат растительные или синтетические полимеры. Кроме того, они содержат широкий спектр других наполнителей для обеспечения соответствующей вязкости, рН буферизации и сохранения, и именно эти дополнительные компоненты (и некоторые синтетические полимеры), будут влиять на рН и осмолярность увлажняющих средств. Регулярное использование длительно действующих вагинальных кремов может восстановить уровень рН влагалища до пременопаузальных значений [90,97]. Женщинам с ВВА следует знать, что регулярная половая жизнь может помочь в решении жалоб и предотвратить их прогрессирование.

Терапия эстрогенами является золотым стандартом лечения. Все клинические рекомендации по лечению ВВА сходятся во мнении, что наиболее распространенным и эффективным методом лечения является локальная гормональная терапия эстрогенами в различных формах, так как она достаточно быстро улучшает индекс созревания эпителия влагалища и снижает рН влагалища и устраняет симптомы ВВА [91-96]. Для лечения ВВА, сочетающейся с симптомами климактерия, используют системную гормональную терапию. В остальных случаях отдают предпочтение локальной терапии, которая позволяет избежать большинства системных побочных эффектов [96]. Исследования показали, что на фоне приема системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у 25 % женщин могут сохраняться симптомы ВВА в 75% случаев, в то время как локальная тера-

пия эффективна в 80-90% случаев. Препараты для локального применения, содержащие эстроген, представлены в форме крема, таблеток, pessaries/суппозиториев, вагинального кольца, могут содержать эстриол,

конъюгированные эквин-эстрогены (КЭЭ), эстрадиол (Е2) или эстрон. Из трех природных эстрогенов человеческого организма эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую активность. В Российской Федерации имеется многолетний опыт локального применения эстриол-содержащих препаратов с высокой эффективностью. Учитывая слабое пролиферативное действие на эндометрий при использовании эстриола, дополнительное введение прогестагена не требуется. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение эстриола в дозе 0,5 мг и 1 мг оказывает заметный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. В связи с этим, в Российской Федерации в качестве средств первой линии лечения ВВА рекомендуют препараты, содержащие 0,5 мг и 1 мг эстриола [12]. Локальное применение эстриол-содержащих препаратов является безопасным и эффективным подходом в лечении ВВА, не имеющим ограничений по возрастному аспекту и длительности лечения. В настоящее время в Европейских странах отмечается тенденция к снижению дозы локальных эстрогенов.

Вагинальный путь введения эстрогенов является эффективным методом лечения ВВА. Комбинация местной и системной терапии позволяет достичь результатов в более сжатые сроки. Было показано, что трансдермальный пластырь с ежедневной дозой в 14 мкг Е2 обладает аналогичным воздействием на рН влагалища и на индекс созревания, как и вагинальное кольцо с 7.5 мкг. Е2 [98,99]. Однако местная терапия эстрогенами при лечении ВВА имеет ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Она избегает метаболизм в печени, минимально воздействует на эндометрий, имеет низкую гормональную нагрузку, минимальные побочные эффекты, не требует добавления прогестагенов, оказывает в основном локальный эффект. Пациентка должна быть проинформирована о том, что эффект достигается после одного - трех месяцев лечения, что использование дополнительных прогестагенов не является обязательным при использовании местных эстрогенов [100] и обязательно принимать поддерживающую терапию после проведенного курса

лечения. В работе Suckling J., Kennedy R., посвященной местной гормональной терапии, говорится, что ни в одном исследовании не наблюдали пролиферацию эндометрия после 6-24 месяцев использования эстрогенов, так что литература, таким образом, дает уверенность относительно безопасности малых доз вагинальных препаратов с эстрогенами и не поддерживает одновременное применение системных прогестинов для защиты эндометрия [99]. Был проведено исследование-опрос женщин с ВВА, принимающих локальную терапию с эстрогеном, они отметили улучшение сексуальной жизни с уменьшением диспареунии (56%) и более высокую удовлетворенность (41%) сексуальной жизнью [7].

В работе А.Мюеск и соавторов была описана эффективность ультранизких доз эстриола (0,03 мг.) в сочетании с жизнеспособными *Lactobacillus acidophilus* при ВВА. Было выявлено, что комбинация эстриола и лактобактерий в течение 12 недель была достаточна для достижения статистически и клинически значимых результатов, включающих улучшение объективных параметров (ИСЭВ, рН, повышение доли лактобактерий в ОБМ), а также повышение качества жизни женщин в постменопаузе [101-103].

Большое количество публикаций посвящено использованию интравагинального геля дегидроэпиандростерона (ДНЕА) для лечения ВВА [39]. ДНЕА является предшественником половых гормонов, который в дополнение к тестостерону и эстрогенам, производится надпочечниками и яичниками. В дальнейшем он подвергается биотрансформации в периферических тканях: в головном мозге, костях, молочных железах и яичниках. На сегодняшний день специфические рецепторы ДНЕА не найдены, в связи с чем существует предположение, что его действие происходит путем конвертации в андрогены и/или эстрогены и взаимодействия с их рецепторами, соответственно. На сегодняшний день большая часть

данных благотворного влияния ДНЕА, введенного вагинально, приведенных в пяти публикациях, взяты из одного рандомизированного исследования,

проведенного Labrie и его коллегами. ДНЕА использовали вагинально у 218 женщин в постменопаузе в течение 12 недель. Женщины были распределены по группам: плацебо, принимающие 0,25 % (3,25 мг), 0,5 % (6,5 мг) или 1,0% (13 мг) вагинальный крем ежедневно. У пациенток, получавших терапию ДНЕА, вагинальная атрофия исчезла, в то время как наблюдались минимальные изменения уровней стероидных гормонов в сыворотке крови, которые оставались в пределах нормального диапазона, характерного для постменопаузы. Также в данном исследовании было отмечено положительное влияние на четыре аспекта сексуальной функции: желание / интерес, возбуждение, оргазм и диспареуния. Крем с 0,5 %-ми (6,5 мг) ДНЕА оказался оптимальным для лечения вагинальной атрофии и существенно не повлиял на сывороточный уровень эстрогенов [105].

В настоящее время в литературе есть предварительные данные исследования об локальном применении тестостерона как об альтернативе лечения ВВА. Было показано, что интравагинальное применение тестостерона в виде монотерапии или в сочетании с локальным эстрогеном уменьшает диспареунию, улучшает увлажнение слизистых половых путей, повышает либидо и удовлетворение половой жизнью по сравнению с плацебо [106-108]. Эффективность применения отмечается при трех разовом использовании в неделю [109,110]. Терапию тестостероном стоит пока рассматривать как клиническое исследование: если женщина не ощутила значительные улучшения в течение 6 месяцев, терапию следует отменить. Но прежде, чем тестостерон будет рекомендован в клинической практике, потребуются еще более крупные исследования по применению интравагинального тестостерона.

Ситуация с ВВА требует поиска новых терапевтических методов лечения. В одном из исследований было показано, что витамин D регулирует рост и дифференциацию влагилицного плоского эпителия, показывая значительные положительные изменения индекса созревания влагилица [111]. В недавнем двойном слепом, рандомизированном пилотном исследовании местное лечение

окситоцином проявилось улучшением симптомов вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе [112,113].

ВВА - известное прогрессирующее состояние, связанное с менопаузой и старением, влияющее на качество жизни. Учитывая увеличение продолжительности жизни женщин и длительности самой постменопаузы, необходимо сделать так, чтобы параметры лечения могли быть адаптированы к индивидуальным потребностям женщин, так как ВВА причиняет значительные страдания миллионам женщин во всем мире [114], что было темой Всемирного дня менопаузы в 2010 году в надежде на то, что более широкая огласка и образование женщин и их медицинских консультантов поможет улучшить признание, управление и активное выявление "тихой эпидемии", для которой местный эстроген является лучшим и "логичным" выбором лечения. Дифференцированная тактика ведения и быстрое купирование беспокоящих симптомов улучшит качество жизни и уменьшит страдания женщин в постменопаузе.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы 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. Все пациенты подписали информированное согласие и были обследованы в рамках скрининга на выявление злокачественных новообразований шейки матки и молочных желез. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГ и П им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

Критерии включения:

- Пациентки в постменопаузе;
- Длительность менопаузы 1-20 лет;
- Информированное согласие на участие в исследовании;
- Отсутствие МГТ (системной, локальной) в течение 6 месяцев до начала проведения исследования;
- Отсутствие системной или местной антибактериальной терапии в течение 1 месяца до начала проведения исследования;

Критерии исключения:

- Гормонозависимые опухоли;
- Влагалищное кровотечение неясной этиологии;
- Тромбозы (венозные и артериальные), в т.ч. в анамнезе;

- Острые и хронические заболевания печени (до нормализации показателей функциональных проб печени);
- Порфирия;
- Артериальная гипертензия;
- Сахарный диабет;
- Красный плоский лишай;
- Слерозирующий лишай;
- Простой хронический лишай;
- ИППП;
- Отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе.

2.2 Методы исследования

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;
4. рН-метрия вагинального содержимого;
5. микроскопическое исследование отделяемого влагалища;
6. ПЦР - исследование микробиоценоза влагалища;
7. ПЦР - исследование экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов (ESR1, AR и PGR) в клетках эпителия влагалища.

IV. Статистическая обработка данных

2.2.1 Общеклинические исследования

При общеклиническом методе исследования производили осмотр пациенток, сбор анамнестических данных. Особое внимание уделяли данным анамнеза, который включал возраст, образование, наличие профессиональных вредностей, аллергоанамнез, наличие вредных привычек, семейное положение, менструальную функцию, количество родов, аборт, весу и росту детей, гинекологическим и соматическим заболеваниям, операциям, в том числе гинекологическим, оценка субъективных жалоб. При клиническом обследовании оценивали характер телосложения, индекс массы тела (ИМТ), вычисляемый по формуле – вес (кг)/рост² (м). При бимануальном исследовании оценивали развитие наружных половых органов, характер оволосения, состояние слизистой влагалища и шейки матки, степень атрофических изменений, наличие петехий, микротрещин, эрозий и воспаления, эластичность и влажность тканей влагалища, количество трансудата, состояние мышц тазового дна. Все данные фиксировались в индивидуальной анкете пациента.

2.2.2 Оценка качества жизни, эмоционального благополучия и сексуальной функции

Для количественного определения симптомов ВВА и их воздействия на качество жизни, Elisabeth A. Erekson, Sallis O. Yip, Terri S. Wedderburn и др. была разработана анкета - «Vulvovaginal Symptoms Questionnaire (VSQ)» (таб. 3). Анкета базируется на определении вульвовагинальных симптомов и является модификацией Skindex16V- валидизированного опросника для оценки влияния симптомов заболеваний кожи на КЖ пациентов. Мы использовали данную модификацию в своем исследовании. VSQ- анкета позволяет рассмотреть влияние ВА на развитие симптомов, состояние эмоционального фона, на общее и сексуальное качество жизни женщин в постменопаузе. VSQ анкетирование является надежным методом определения симптомов ВВА у женщин в постменопаузе [126].

Таблица 3 Анкета: оценка качества жизни у пациенток с ВВА.

<i>Параметры оценки</i>	<i>Ответ</i>
За последние 7 дней беспокоили ли Вас:	
Зуд наружных половых органов /во влагалище?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Жжение и покалывание наружных половых органов/во влагалище?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Боль наружных половых органов/во влагалище?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Раздражение наружных половых органов /во влагалище?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Сухость наружных половых органов/ во влагалище?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Выделения из половых путей?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Неприятный запах выделений из половых путей?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Беспокоит ли Вас наличие вышеуказанных симптомов, например, возможность их распространения, ухудшения и прогрессирования?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Беспокоит ли Вас внешний вид ваших наружных половых органов?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Расстраиваетесь ли Вы из-за наличия симптомов?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Испытываете ли Вы смущение из-за симптомов?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Влияют ли симптомы на ваше общение с окружающими людьми?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Влияют ли симптомы на ваше желание общаться с окружающими людьми?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Трудно ли Вам проявить нежность (влечение, привязанность) из-за наличия данных симптомов?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Влияют ли симптомы на вашу ежедневную активность?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Симптомы оказывают влияние на ваше желание быть близкой с партнером?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
В настоящее время Вы живете половой жизнью?	
<input type="checkbox"/> Нет → Спасибо за заполнение опросника	
<input type="checkbox"/> Да → Ответьте, пожалуйста, на следующие четыре вопроса:	
Влияют ли эти симптомы на Ваши сексуальные отношения с партнером?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Бывает ли у Вас боль при половых контактах?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Бывает ли у Вас сухость при половых контактах?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
Бывают ли у Вас кровянистые выделения при половых контактах?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да

2.2.3 Индекс вагинального здоровья

Для оценки степени атрофических изменений влагалища применялся индекс вагинального здоровья (Bachmann G, 1994).

ИВЗ рассчитали как среднее арифметическое суммы баллов значений.

Таблица 4. Индекс вагинального здоровья (Bachmann G, 1994)

				Целостность	
--	--	--	--	--------------------	--

Значение ИВЗ	Эластичность	Транссудат	pH	слизистой оболочки	Влажность
1 балл- высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла- выраженная атрофия	Слабая	Скучный, поверхностный, желтый	5,6-6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла- умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1-5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла - незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7-5,0	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов - атрофии нет	Отличная	Достаточный, белый	<4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

2.2.4 Оценка интенсивности вагинальных симптомов по 5-ти бальной шкале (D.Barlow)

1 балл — незначительная проблема, не оказывающая влияния на повседневную жизнь;

2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;

3 балла — выраженная рецидивирующая проблема, влияющая на повседневную жизнь;

4 балла — выраженная проблема, постоянно влияющая на повседневную жизнь;

5 баллов — крайне выраженная проблема, мешающая жить.

2.2.5 pH-метрия вагинального отделяемого

Для визуального количественного определения кислотности влагалищной среды применяли тест-полоски «Кольпо-тест pH», Биосенсор АН, Россия. Диапазон значений индикаторных полосок находится в пределах 3,0 - 7,0 pH. Цветная шкала на этикетке содержит серию цветовых полей соответствующих значениям pH: 3,0; 3,5; 3,7; 4,0; 4,2; 4,5; 4,8; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0.

2.2.6 Индекс созревания эпителия влагалища

Цитологический соскоб стенки влагалища производили из верхней трети с помощью урогенитального зонда. В дальнейшем вагинальный мазок окрашивали по Папаниколау и подсчитывали индекс созревания эпителия влагалища (ИСЭВ). ИСЭВ рассчитали на основе процентного соотношения эпителиальных клеток: поверхностных; промежуточных; базальных и парабазальных [135]. $ИСЭВ = 0,5 \times \text{кол-во промежуточных клеток}(\%) + 1 \times \text{кол-во поверхностных клеток}(\%)$. Тяжелая степень атрофии - <49% Легкая степень атрофии – 49,0% - 64,9% Норма - $\geq 65\%$

В нашем исследовании цитологическое исследование выполняла к.м.н. Ежова Л.С.

2.2.7 Микроскопическое исследование отделяемого влагалища

Микроскопическое исследование отделяемого влагалища, проводили по стандартной методике. Оценивалось количество лейкоцитов, наличие лактобактерий, кокковой флоры и специфических возбудителей, таких как грибы рода *Candida*, трихомонады и гонококки.

2.2.8 ПЦР диагностика микробиоценоза влагалища

Взятие биологического материала с боковой стенки влагалища осуществляли путем соскоба стерильным урогинекологическим зондом. Собранные образцы помещали в транспортную среду, содержащую физиологический раствор. Осаждение клеток и бактериальных агентов проводили путем центрифугирования при 13000G течение 10 мин. Выделение ДНК и РНК из биологического материала проводилось с использованием реагентов для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА–НК (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Методом ПЦР-РВ с использованием комплекта реагентов ФЕМОФЛОР (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) проводили количественную оценку биоценоза влагалища. Учитывалась общая бактериальная масса (ОБМ), количество и доля *Lactobacillus spp.*; *Enterobacteriaceae*; *Staphylococcus spp.*; *Enterococcus spp.*; *Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*; *Eubacterium spp.*; *Sneathia spp.*/ *Leptotrichia spp.*/ *Fusobacterium spp.*; *Megasphaera spp.*/ *Veillonella spp.*/ *Dial-*

ister spp.; Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.; Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.; Peptostreptococcus spp.; Atopobium vaginae; Mycoplasma hominis; Ureaplasma urealyticum; Streptococcus spp.; Streptococcus agalactiae; Gardnerella vaginalis; Mycoplasma genitalium; Ureaplasma parvum; Actinomycetes spp.; Bifidobacterium; Anaerococcus spp.; S. aureus; E.coli; Candida spp.; Candida albicans.

Амплификацию осуществляли в режиме “реального времени” на приборе «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле амплификации по каналам FAM, HEX и ROX. Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к приборам. В рамках данной работы бактериальная микрофлора влагалища по структуре была отнесена к одному из пяти типов бактериальных сообществ (Community state types, CST) согласно *Vaginal microbiome of reproductive-age women/ J.Ravel [etal.]// Proc. Natl. Acad.Sci.USA.,2011 Mar 15; 108 Suppl 1:4680-7* и *Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy/ R. Brotman[etal.]// Menopause.2014 May; 21(5):450-8*. Для этого дополнительно оценивали также структуру лактофлоры путем определения *L. crispatus; L. acidophilus; L. iners; L. jensenii; L. gasseri; L.johnsonii; L.vaginalis*, в зависимости от их количественного преобладания, нами были выделены 5 типов бактериальных сообществ (ТБС) микробиоценоза влагалища у женщин в постменопаузе.

2.2.9 Исследование профиля экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища методом ОТ-ПЦР

С целью исследования профиля мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища в постменопаузе нами в исследование также были включены женщины репродуктивного возраста (n=15), как группы контроля, для сравнения их уровня экспрессии в разные возрастные периоды. Информированное согласие респонденток получено. Для изучения стероидных рецепторов исследовали профиль мРНК генов ES1R, AR и PGR. Соскоб эпителиальных клеток собирался с

боковых стенок влагилица и помещался в пробирки со специальной транспортной средой (лизирующий раствор из набора «Проба НК», («ДНК-Технология», Россия)). Дальнейшая обработка биологического материала проводилась согласно

инструкции. Методом количественной ОТ-ПЦР оценивали количество соответствующей мРНК генов стероидных рецепторов методом ПЦР-РВ с помощью коммерческих реагентов («ДНК-Технология», Россия)). Реакции амплификации целевых и референсных генов ставили в двух повторах. Для повышения чувствительности и специфичности ПЦР был применен «горячий старт» с применением парафина. Анализ проводился методом сравнения пороговых циклов (метод $\Delta\Delta C_q$ с нормировкой на референсные гены) с вычислением нормировочного фактора (NF) для каждого образца как среднее арифметическое значений C_p референсных генов. Количественную оценку уровня соответствующей мРНК проводили по отношению к NF для данного образца и выражали в условных единицах.

2.3 Методы статистической обработки полученных данных

В нашей работе все полученные результаты наблюдения и обследования заносили в специально разработанную анкету с последующим оформлением базы данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 21.0 for Windows». Для обработки всех полученных количественных данных применяли метод вариационной статистики. В процессе статистической обработки результатов для нормально распределенных данных определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), среднее квадратичное отклонение (σ). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, в качестве меры центральной тенденции была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L). Результаты представлены в виде $Me (L-H)$. Для оценки значимости различий между группами

использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок.

Для качественных данных определяли частоту встречаемости (%, доли единицы). Для оценки значимости межгрупповых различий применялся критерий χ^2 , а также точный критерий Фишера (F) для небольших выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99-й уровень значимости). Связь между изучаемыми количественными показателями также оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона и последующим установлением их значимости по критерию t. Для оценки качества математических моделей использовали метод ROC-анализа с количественной интерпретацией показателя AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой). Качество модели в зависимости AUC определялось исходя из следующей градации: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное [Прикладная статистика врача. Первичный анализ данных с использованием статистического пакета SPSS / ФГБОУ ВОР НИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России / Москва 2009].

Глава 3. ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых женщин в постменопаузе, их качества жизни, психоэмоционального состояния и сексуальных отношений

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). В ходе обработки данных анамнеза оценивался социальный фактор жизни женщин - уровень образованности, и оказалось, что чаще всего за медицинской помощью обратились пациентки с высшим образованием ($n=138, 73,8\%$), остальные же имели среднее профессиональное образование ($n=49, 26,2\%$).

Всем пациенткам проводили цитологическое исследование стенки влагалища с последующей оценкой индекса созревания эпителия (ИСЭВ), что и позволило в дальнейшем распределить женщин по группам в зависимости от наличия или отсутствия ВВА. Таким образом, основную группу (группа А) составили 120 (64,2 %) женщин с подтвержденным диагнозом ВВА, а группу сравнения (группа В) - 67 (35,8%) пациенток, соответственно. Основные клинические характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток в исследуемых группах

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

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

Согласно данным таблицы, рост у обследованных женщин в обеих группах не имел достоверных различий, однако масса тела и ИМТ у пациенток в группе В были достоверно выше, чем у женщин в группе сравнения. Также обследуемые группы достоверно 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. Для учета этого потенциального конфаундера был проведена стратификация пациенток по длительности ПМ (таблица 2).

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 кг/м² ассоциирован с ВВА вне зависимости от ее длительности (рисунок 1).

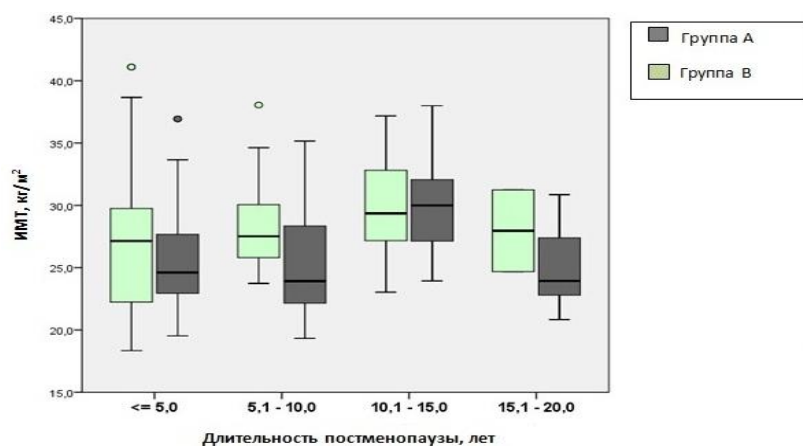


Рисунок 1. Массо - ростовые показатели исследуемых респонденток в группах сравнения в зависимости от длительности постменопаузы.

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 составило 25,0 при чувствительности и специфичности предложенной модели 48% и 74% соответственно.

Были проанализированы также факторы риска, влияющие на развитие ВВА в зависимости от длительности постменопаузы: курение и отсутствие самопроизвольных родов в анамнезе (таблица 3).

Таблица 3

Показатели факторов риска в группах наблюдения

Показатели		Группа А (с ВВА)	Группа В (без ВВА)	р - уровень
Курение, %	Постменопауза 1-5 лет	n=61	n=39	0,222
		7 (11,5%)	8 (20,5%)	
	Постменопауза 6-10 лет	n=26	n=14	0,500
		2 (7,7%)	0 (0,0%)	
	Постменопауза 11-15 лет	n=22	n=12	-
		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Постменопауза 16-20 лет	n=11	n=2	-
		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Отсутствие самопроизвольных родов в анамнезе, %	Постменопауза 1-5 лет	n=61	n=39	0,494
		11(18,0%)	5 (12,8%)	
	Постменопауза 6-10 лет	n=26	n=14	0,472
		4 (15,4%)	1 (7,1%)	
	Постменопауза 11-15 лет	n=22	n=12	0,658
		1 (4,5%)	1 (8,3%)	
	Постменопауза 16-20 лет	n=11	n=2	0,874
		2 (18,2%)	0 (0,0%)	

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

Представленные данные демонстрируют отсутствие значимых различий между группами по наличию факторов риска.

Также было проведено анкетирование респонденток, сравнительный анализ результатов которых представлены в таблице 4 с учетом распределения пациенток в группах наблюдения по наличию или отсутствия ВВА.

Таблица 4

Распределение вульвовагинальных 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.

Как видно из представленных данных в таблице, преобладающими жалобами в группах наблюдения были сухость (69,0%), жжение (45,5%), раздражение (35,8%) и зуд (36,9%) во влагалище. В меньшем проценте случаев предъявляли жалобы на боль (26,7%), выделения из половых путей (29,4%) и неприятный запах выделений из половых путей (24,1%). Частота встречаемости жалоб была высока в обеих группах, однако пациенты основной группы наблюдения жаловались на сухость во влагалище достоверно чаще, чем в группе сравнения, что подтверждает большую специфичность атрофических изменений эпителия влагалища при ВВА литературными данными.

Учитывая прогрессирующий характер течения ВВА, мы оценивали динамику изменения вульвовагинальных симптомов в зависимости от длительности постменопаузы (таблица 5).

Таблица 5

Распределение вульвовагинальных симптомов у женщин в зависимости от длительности постменопаузы в группах наблюдения

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)
<i>Зуд</i>	40 (40,0%)	17 (42,5%)	9 (26,5%)	4 (30,8%)
<i>Жжение и покалывание</i>	52 (52,0%)	18 (45,0%)	9 (26,5%)	6 (46,2%)
<i>Боль</i>	25 (25,0%)	17 (42,5%)	6 (17,6%)	2 (15,4%)
<i>Раздражение</i>	43 (43,0%)	15 (37,5%)	13 (38,2%)	1 (7,7%)
<i>Сухость</i>	67 (67,0%)	32 (80,0%)	22 (64,7%)	9 (69,2%)
<i>Выделения из половых путей</i>	26 (26,0%)	12 (30,0%)	7 (20,6%)	1 (7,7%)
<i>Неприятный запах выделений из половых путей</i>	26 (26,0%)	12 (30,0%)	5 (14,7%)	2 (15,4%)

Для анализа жалоб, связанных с нарушениями сексуальной функции, учитывались данные сексуально активных женщин (половая жизнь не менее 1 раза в неделю). Среди участниц исследования основной группы А активная половая жизнь (1 раз в неделю) была у 56 пациенток (46,7 %, подгруппа 1А), а из группы сравнения - 40 женщин (59,7%, подгруппа 1В), соответственно (таблица 6).

Частота вульвовагинальных симптомов у обследованных сексуально активных женщин с учетом от длительности

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%)

Описывая распределение жалоб в зависимости от длительности постменопаузы от 1 до 5 лет (средняя длительность постменопаузы - $2,4 \pm 1,3$), группу пациенток составили 100 женщин в возрасте от 40 до 61 (средний возраст составил $52,4 \pm 3,9$ года). Наиболее частой жалобой у этих пациенток явилась сухость во влагалище (67%), каждая вторая женщина отмечала наличие жжения и покалывания во влагалище, 43% предъявили жалобу на раздражение во влагалище и 40% - на зуд. Из них регулярную половую жизнь вели 63 женщины (65,6%), из которых 71,4% и 63,5% испытывали сухость и боль при половых контактах, соответственно. И почти каждая вторая пациентка испытывала зуд и боль во влагалище.

Группу пациенток с длительностью постменопаузы от 6 до 10 лет (средняя продолжительность постменопаузы $7,7 \pm 1,3$) составили 40 участниц от 45 до 69 (средний возраст составил $56,1 \pm 5,2$ года). В этой группе наиболее чаще предъявляемой жалобой была сухость во влагалище, что составило 80% исследуемой подгруппы. Из 40 респонденток 25 женщин (62,5%) вели активные сексуальные отношения. У 88% женщин были жалобы на сухость при половых контактах, а боль испытывали 60% пациенток.

Третью группу женщин с длительностью постменопаузы от 11 до 15 лет (средняя продолжительность постменопаузы -12,9±1,7) составили 34 пациентки в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст - 61,1±4,9). Основной жалобой этой группы наблюдения также была сухость во влагалище (64,7%). Сексуальные отношения поддерживали 5 респонденток (14,7%), из которых 80% женщин отметили сухость и боли во влагалище при половых контактах.

Четвертую группу составили 13 участниц с длительностью постменопаузы от 16 до 20 лет (средняя продолжительность постменопаузы -16,8 ±1,2) в возрасте от 53 до 75 лет (средний возраст - 63,6±5,7). Сухость во влагалище беспокоила 69,2 % пациенток, почти каждая вторая участница жаловалась на жжение и покалывание во влагалище. 23 % (n= 3) респонденток этой подгруппы вели активную половую жизнь, двое из них жаловались на сухость и боль во влагалище при половых контактах.

По представленным данным видно, что по мере прогрессирования длительности постменопаузы усугубляется распространенность ВВА, увеличивая распространенность жалоб.

По результатам анкетирования было также оценено влияние ВВА на качество жизни, психоэмоциональное состояние и сексуальную активность обследуемых женщин в группах наблюдения. Данные представлены в таблицах 7-9.

Таблица 7

Сравнение результатов самооценки качества жизни и психоэмоционального состояния в группах наблюдения

Показатели	Группа А (n=120)	Группа В (n=67)	р -уровень	Группы Аи В (n=187)
<i>Половая жизнь</i>	56 (46,7%)	40 (59,7%)	0,08	96 (51,3%)
<i>Беспокоит ли Вас наличие симптомов, возможность их</i>	80 (66,7%)	39 (58,2%)	0,250	119 (63,6%)

<i>распространения, ухудшения и прогрессирования?</i>				
<i>Беспокоит ли Вас внешний вид ваших наружных половых органов?</i>	34 (28,3%)	21 (31,3%)	0,666	55 (29,4%)
<i>Расстраиваетесь ли Вы из-за наличия симптомов?</i>	76 (63,3%)	37 (55,2%)	0,278	113 (60,4%)
<i>Испытываете ли Вы смущение из-за симптомов?</i>	52 (43,3%)	34 (50,7%)	0,331	86 (46,0%)
<i>Влияют ли симптомы на ваше общение с окружающими людьми?</i>	20 (16,7%)	11 (16,4%)	0,965	31 (16,6%)
<i>Влияют ли симптомы на ваше желание общаться с окружающими людьми?</i>	10 (8,3%)	9 (13,4%)	0,270	19 (10,2%)
<i>Влияют ли симптомы на вашу ежедневную активность?</i>	29 (24,2%)	12 (17,9%)	0,323	41 (22,0%)

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

При анкетировании больше половины респонденток в группах наблюдения ответили утвердительно на вопросы обеспокоенности в связи с наличием, возможным ухудшением и прогрессированием симптомов ВВА (группа А - 66,7%, группа В- 58,2%, $p = 0,250$), а также они отмечали снижение настроения из-за наличия симптомов (группа А - 63,3%, группа В- 55,2%, $p = 0,278$). Почти каждая вторая пациентка испытывала смущение (группа А - 43,3%, группа В- 50,7%, $p = 0,331$). Все это оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние женщин. Некоторые пациентки в группах наблюдения отметили снижение желания общаться с окружающими людьми (группа А - 8,3%, группа В- 13,4%, $p = 0,270$) и испытывали дискомфорт в ежедневной активности (группа А - 24,2 %, группа В- 17,9 %, $p = 0,323$).

Таблица 8

Оценка качества сексуальной жизни женщин в постменопаузе

Показатели	Подгруппа 1А (n=56)	Подгруппа 1В (n=40)	р-уровень	Подгруппы 1А и 1В (n=96)
<i>Трудно ли Вам проявить нежность (влечение, привязанность) из-за наличия данных симптомов</i>	17 (30,4%)	9 (22,5%)	0,396	27 (28,1%)
<i>Симптомы оказывают влияние на ваше желание быть близкой с партнером?</i>	39 (69,6%)	15 (37,5%)	0,154	56 (58,3%)
<i>Влияют ли эти симптомы на Ваши сексуальные отношения с партнером?</i>	39 (69,6%)	16 (40,0%)	0,004	13 (57,3%)

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

Таблица 9

Распределение вульвовагинальных симптомов у сексуально активных женщин в постменопаузе в подгруппах наблюдения

Показатели	Подгруппа 1А (n=56)	Подгруппа 1В (n=40)	р-уровень	Подгруппы 1А и 1В (n=96)
<i>Боль при половых контактах</i>	40 (71,4%)	20 (50,0%)	0,033	60 (62,5%)
<i>Сухость при половых контактах</i>	47 (83,9%)	25 (62,5%)	0,017	72 (75,0%)
<i>Кровянистые выделения при половых контактах</i>	9 (16,1%)	4 (10,0%)	0,394	13 (13,5%)

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

При сравнении данных сексуально активных респонденток, представленных в таблице 9, нужно отметить, что пациенты обеих групп испытывали дискомфорт при половой жизни: боль, сухость и кровянистые посткоитальные выделения. Но женщины основной подгруппы наблюдения чаще жаловались на сухость при

половых контактах ($p=0,017$) и испытывали боль ($p=0,033$), что и явилось, возможно, причиной сниженной сексуальной активности ($p=0,004$). Анкетирование в обеих подгруппах показало, что симптомы ВВА вызывают не только диспареунию, но и являются частью психоэмоционального компонента межличностных отношений у сексуально активных женщин в постменопаузе.

Результаты анкетирования показали, что ВВА оказывает основное влияние на качество половой жизни пациенток. Пациентки группы А реже вели сексуальную жизнь по сравнению с женщинами группы сравнения. Анализ данного фактора с учетом длительности постменопаузы показал, что наибольшее влияние на качество жизни ВВА оказывает при длительности ПМ 10-15 лет ($OR=0,10$; 95% C.I. = 0.01 -0.92, $p=0,042$). Половая жизнь является протективным фактором, улучшающим состояние слизистой влагалища при длительности постменопаузы более 10 лет с сохраняющейся тенденцией в продолжительности постменопаузы 16-20 лет без значимых различий из-за недостаточности количества исследуемых (таблица 10).

Таблица 10

**Половая жизнь в группах наблюдения в зависимости
от длительности постменопаузы**

	Показатели	Группа А	Группа В	p - уровень
Половая жизнь, %	Постменопауза 1-5 лет	n=61	n=39	0,727
		37 (60,7%)	25 (64,1%)	
	Постменопауза 6-10 лет	n=26	n=14	0,516
		16 (61,5%)	10 (71,4%)	
	Постменопауза 11-15 лет	n=22	n=12	0.042
		1 (4,5%)	4 (33,3%)	
	Постменопауза 16-20 лет	n=11	n=2	0,288
		2 (18,2%)	1 (50,0%)	

Заключение

Таким образом, резюмируя представленные данные, пациентки группы А статистически значимо отличались по возрасту от пациенток группы сравнения,

что подтверждает факт прогрессирования вульвовагинальной атрофии и ее частоты встречаемости по мере увеличения длительности постменопаузы. ИМТ менее 25 кг/м² ассоциирован с вульвовагинальной атрофией вне зависимости от длительности постменопаузы. Сухость влагалища выявляется статистически значимо чаще при наличии атрофических изменений слизистой влагалища.

Симптомы вульвовагинальной атрофии оказывают негативное влияние на качество жизни, психоэмоциональное состояние женщин в постменопаузе, снижая их самооценку, на фоне и так сниженного либидо делают более уязвимыми межличностные отношения партнеров. Наличие регулярной половой жизни у женщин с длительностью постменопаузы более 10 лет является протекторным фактором улучшения состояния эпителия слизистой влагалища.

3.2 Типы бактериальных сообществ влагалища у женщин в постменопаузе

На сегодняшний день в литературе недостаточное количество информации о состоянии микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе. Имеются лишь единичные публикации о количественном и качественном составе микробиоценоза влагалища в постменопаузе.

В рамках исследования микрофлора влагалища у женщин в постменопаузе была представлена лактобациллами, факультативно-анаэробными (аэробными): семейство *Enterobacteriaceae*; *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.* и облигатно-анаэробными микроорганизмами: *Prevotella bivia*/ *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*/ *Veillonella spp.*/ *Dialisterspp.*, *Lachnobacterium spp.*/ *Clostridium*, *Mobiluncus spp.*/ *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus spp.* ДНК *Mycoplasma genitalium* и *Candida spp.* не была обнаружена ни в одном из образцов. ОБМ у женщин в постменопаузе составила lg 6,3 (2,5-8,5) ГЭ/образец, наиболее высоких значений достигало количество облигатно-анаэробных - *Eubacterium spp.* lg 4,0(0-7,7) ГЭ/образец и *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* lg

2,7(0-6,9) ГЭ/образец. ОБМ в группе с атрофическими изменениями эпителия влагалища составил lg 5,7(2,5-8,1) ГЭ/образец, что статически значимо ниже, чем ОБМ в группе без ВВА - lg 7,1(2,8-8,5) ГЭ/образец, ($p < 0,0001$).

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, а ТБС V представлена *L. jensenii* (lg 6,5 ГЭ/образец). *L.vaginalis* присутствовал в ТБС I, ТБС II, ТБС III и ТБС V. *L. acidophilus* не было ни в какой из типов сообществ микробиоты (таблица 11). Нами был исключен ТБС V в связи с его присутствием только 3 женщин в обеих группах наблюдения.

Таблица 11

Количественный состав лактобацилл в ОБМ влагалища с учетом ТБС у женщин в постменопаузе

Показатель	ТБС				
	I	II	III	IV	V
<i>L. crispatus</i>	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)
<i>L. gasseri</i>	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)
<i>L. iners</i>	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)
<i>L. jensenii</i>	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)
<i>L. vaginalis</i>	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)
<i>L. johnsonii</i>	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)

В постменопаузе, независимо от ее длительности, доминирующим сообществом в микробиоте влагалища был ТБС IV с преобладанием облигатно-

анаэробных микроорганизмов: *Eubacterium spp.* (lg 5,2(0-7,7) ГЭ/образец), *Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* (lg 4,9 (0-6,9)ГЭ/образец) и факультативно - аэробного *Streptococcus spp.* (lg 4,2 (0-6,5)ГЭ/образец).

В ходе исследования было оценено распределение ТБС в группах наблюдения в зависимости от атрофических изменений эпителия влагалища. ТБС IV в основной группе наблюдения был выявлен у 76 % женщин, а группе без атрофии - у каждой второй пациентки ($p=0,002$) (рисунок 2). По мере прогрессирования постменопаузы распределение ТБС внутри групп статистически значимо не менялось (рисунок 3).

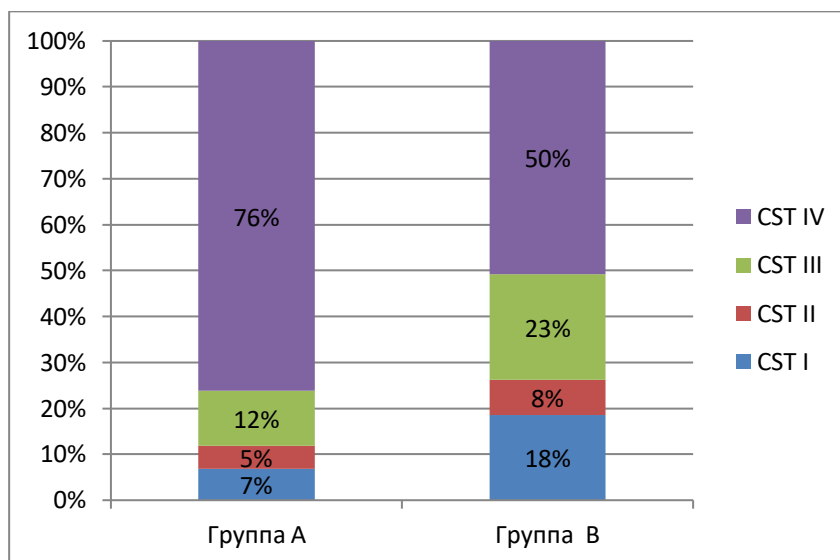


Рисунок 2. Распределение типов ТБС (CST) влагалища в группах наблюдения у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия или отсутствия ВВА.

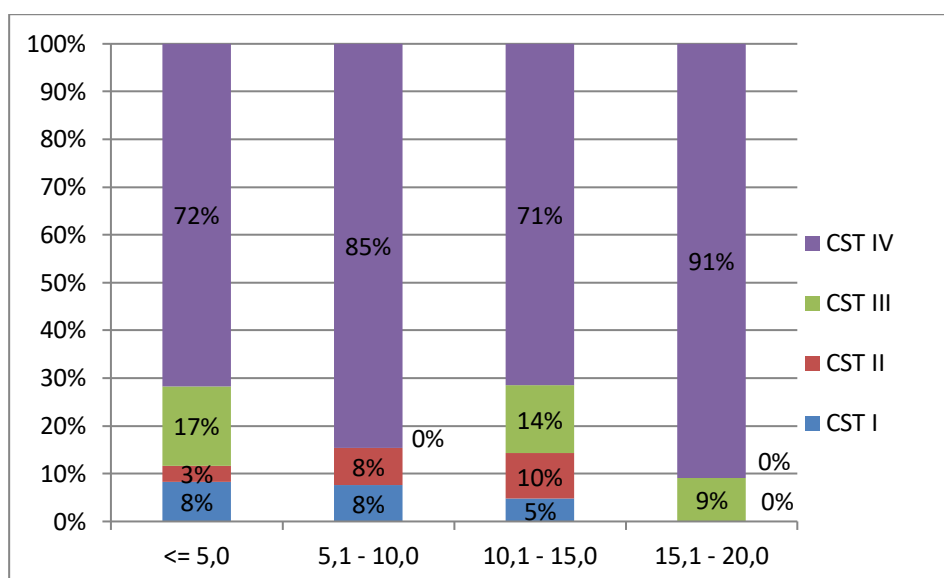


Рисунок 3. Распределение ТБС (CST) влагалища у женщин в постменопаузе в зависимости от длительности постменопаузы.

У женщин с ВВА в микробиоте влагалища доминирует ТБС IV на фоне статистически значимого снижения количества лактобацилл (*Lactobacillus spp.* ($p < 0,0001$)) (рисунок 4).

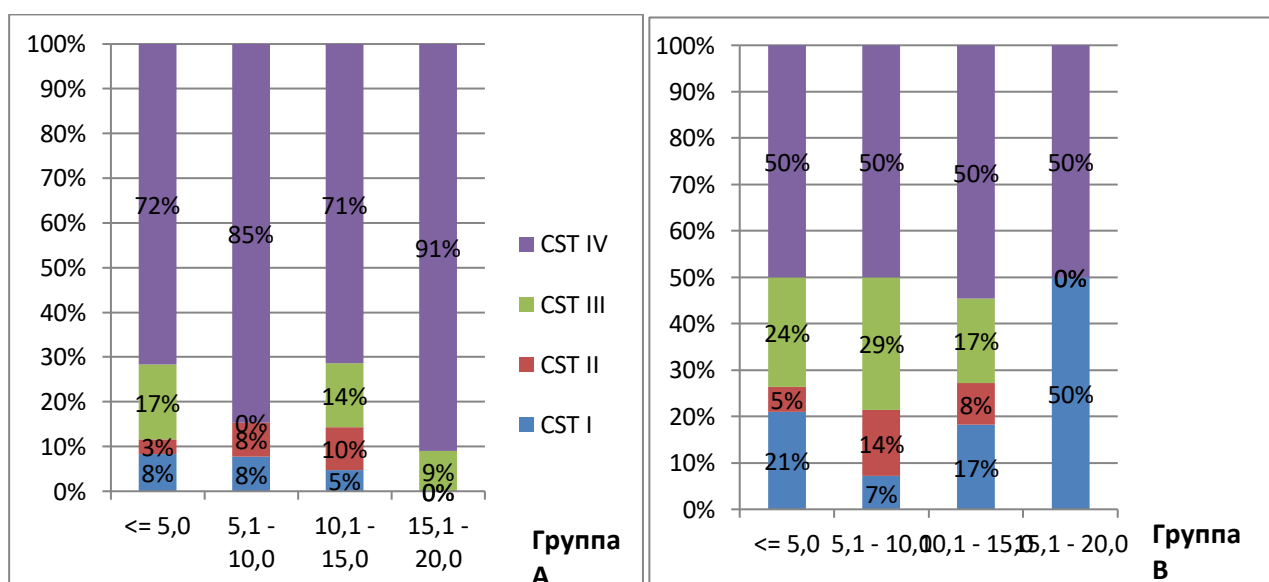


Рисунок 4. Распределение типов ТБС (CST) влагалища у женщин с /без ВВА в постменопаузе в зависимости от длительности постменопаузы.

При сравнении спектра сообществ микроорганизмов в группах исследования в зависимости от наличия/отсутствия ВВА были выявлены статистически

значимые различия состава микробиоценоза женщин в постменопаузе (таблица 12).

Согласно данным таблицы 12 в ТБС IV в основной группе наблюдения происходило уменьшение 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 вульвовагинальные симптомы без атрофических изменений слизистой влагалища были выявлены *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 постменопаузы прослеживается снижение абсолютного количества лактобацилл ($p < 0,0001$): *L. crispatus* ($p = 0,003$), *L. gasseri*, *L. iners*, *L. johnsonii* ($p = 0,001$), (таблица 13, рисунок 4).

Таблица 12.

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 МИКРООРГАНИЗМОВ
	Группа А (n=119)				Группа В (n=65)				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
	Факультативно - анаэробные(аэробные) микроорганизмы								
									p
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 agalac- tiae</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./</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>Fusobacterium spp.</i>									
<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 13.

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 (0,0-7,3)	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

Также была изучена распространенность часто встречающихся вульвовагинальных симптомов - сухости влагалища и диспареунии и сухости при половых контактах в зависимости от преобладания типа бактериального сообщества (таблица 14). Как видно из таблицы, сухость влагалища значимо ассоциирована с преобладающим типом бактериального сообщества (ТБС IV) в постменопаузе, независимо от состояния эпителия влагалища.

Таблица 14

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 была оценена взаимосвязь жалоб респонденток с ТБС (таблица 15,16): в постменопаузе преобладание ТБС IV оказывало значимое влияние на жалобы - нарушение экологии влагалища вызывало наиболее частую обеспокоенность. При анкетировании в обеих подгруппах мы выяснили, что симптомы ВВА вызывают не только диспареунию, но и являются частью психоэмоционального компонента межличностных отношений у сексуально активных респонденток в постменопаузе.

Результаты анкетной оценки качества жизни и психоэмоционального состояния пациенток в зависимости от преобладания типа бактериального сообщества микробиоты влагалища

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 16

**Оценка качества сексуальной жизни женщин в постменопаузе
в зависимости от преобладания типа бактериального сообщества
микробиоты влагалища**

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%)

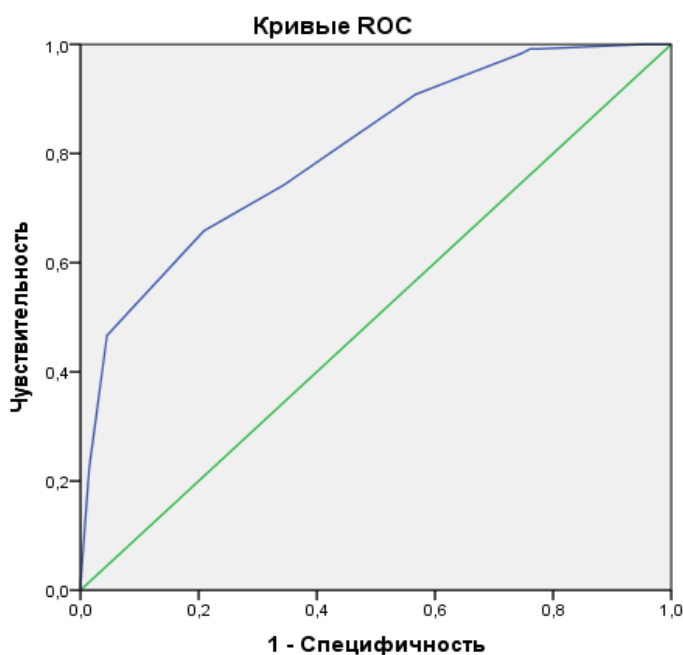
Заключение

Данные ПЦР-диагностики состава микрофлоры влагалища позволили установить, что в постменопаузе независимо от ее длительности доминирующим сообществом в микробиоте влагалища является ТБС IV ($p < 0,0001$). ТБС IV в группе наблюдения с ВВА встречается у 76 % женщин, а группе без атрофии у каждой второй пациентки в постменопаузе ($p = 0,002$). При сравнении спектра ТБС микроорганизмов в группах исследования с учетом атрофических изменений слизистой влагалища и длительности менопаузы прослеживается статистически значимое снижение абсолютного количества лактобацилл ($p < 0,0001$). Жалобы при ВВА, в частности, сухость влагалища ($p = 0,005$), достоверно чаще ассоциированы с ТБС IV типом бактериального сообщества микробиоты в постменопаузе.

3.3 Результаты pH - метрии у женщин в постменопаузе

В нашем 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- $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,0001$).

Далее 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 5). Пороговое значение pH составил 6,0. Чувствительность и специфичность предложенной модели в области порогового значения составили 66% и 79% соответственно.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 5. ROC- кривая полученной модели для выявления пациенток с ВВА

Также был проведен анализ значения pH влагалища в зависимости от типа сообщества микробиоценоноза влагалища. При ТБС I pH составил 5,0 (4,8-5,0).

Для данного типа микробиоценоза характерно преобладание *L. Crispatus*. В ТБС II (при доминировании *L. gasseri* и *L. Johnsonii*) pH составил 4,8 (4,6-4,8), в ТБС III (*L. Iners*) - pH 5,5 (5,0-6,0). В ТБС IV (отсутствие лактобацилл) pH был самый высокий - 6,0 (5,0-6,0) (таблица 17).

Таблица 17

Значение pH влагалища и ТБС микробиоценоза

Параметры Оценки		ТБС			
		I	II	III	IV
pH	Медиана	5,0	4,8	5,5	6,0
	25-й перцентиль	4,8	4,6	5,0	5,0
	75-й перцентиль	5,0	4,8	6,0	6,5

При рассмотрении результатов корреляционного анализа Пирсона для pH вагинальной среды и лактобацилл в сообществах микробиоценоза, было выявлено, что прослеживается значимая отрицательная обратная связь между pH и *L. crispatus* (ТБС I) (таблица 18).

Таблица 18

Коэффициент корреляции между pH вагинальной среды и количеством различных видов лактобактерий

Параметры Оценки		<i>L. crispatus</i>	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. iners</i>	<i>L. jensenii</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. johnsonii</i>	<i>L. vaginalis</i>
Абсолютное количество ГЭ/образец	Коэффициент корреляции	-,431**	,006	-,354**	-,247**	-,283**	-,294**	-,238**
	P	0,0001	0,936	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,001

Коэффициент корреляции Пирсона

Заключение

pH вагинальной среды у женщин в постменопаузе находится в диапазоне от 4,2 до 7,5. У женщин с подтвержденной ВВА pH влагалища достоверно выше, чем у женщин из группы сравнения. Проведенный ROC- анализ показал, что пороговым значением pH отделяемого влагалища является значение 6,0. Данное значение pH характерно для доминирующего сообщества микробиоценоза

влажалища у женщин в постменопаузе (ТБС IV). При этом, ключевым фактором, определяющим рН, является общее количество лактобактерий в составе вагинальной флоры.

3.4 Состояние слизистой влажалища у женщин в постменопаузе

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

3.5 Экспрессия генов стероидных рецепторов в эпителии влажалища у женщин в постменопаузе

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) - экспрессия была отрицательной в обеих группах (таблица 19). Также исследованы профили экспрессии мРНК стероидных рецепторов у женщин репродуктивного возраста (средний возраст $33,3 \pm 4,8$ года). Экспрессия ESR1- рецепторов в эпителии влажалища составила 0,2 (0,1-0,8); AR - 0,0(0,0-0,01); PGR- 0,0(0,0-0,01) медианна (25-75 перцентиль), соответственно. Также был проведен корреляционный анализ взаимосвязи по Пирсону экспрессии стероидных рецепторов и ИМТ, она не наблюдалась.

Таблица 19

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

Показатели	Группа А (n=120)	Группа В (n=67)	p-уровень
	Медианна (25-75 процентиль)	Медианна (25-75 процентиль)	
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.

Также были оценены уровни экспрессии генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища у пациенток в зависимости длительности постменопаузы. Было выявлено, что при увеличении продолжительности постменопаузы экспрессия генов *ESR1*-рецепторов увеличивались в первые десять лет постменопаузы, после чего начинали снижаться, *AR*-рецепторов - увеличивались, а *PGR*- рецепторы экспрессировались в незначительном количестве (таблица 20, рисунок б).

Таблица 20

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

Показатели	Длительность постменопаузы			
	<5	5,1-10,0	10,1-15,0	15,1-20,0
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)

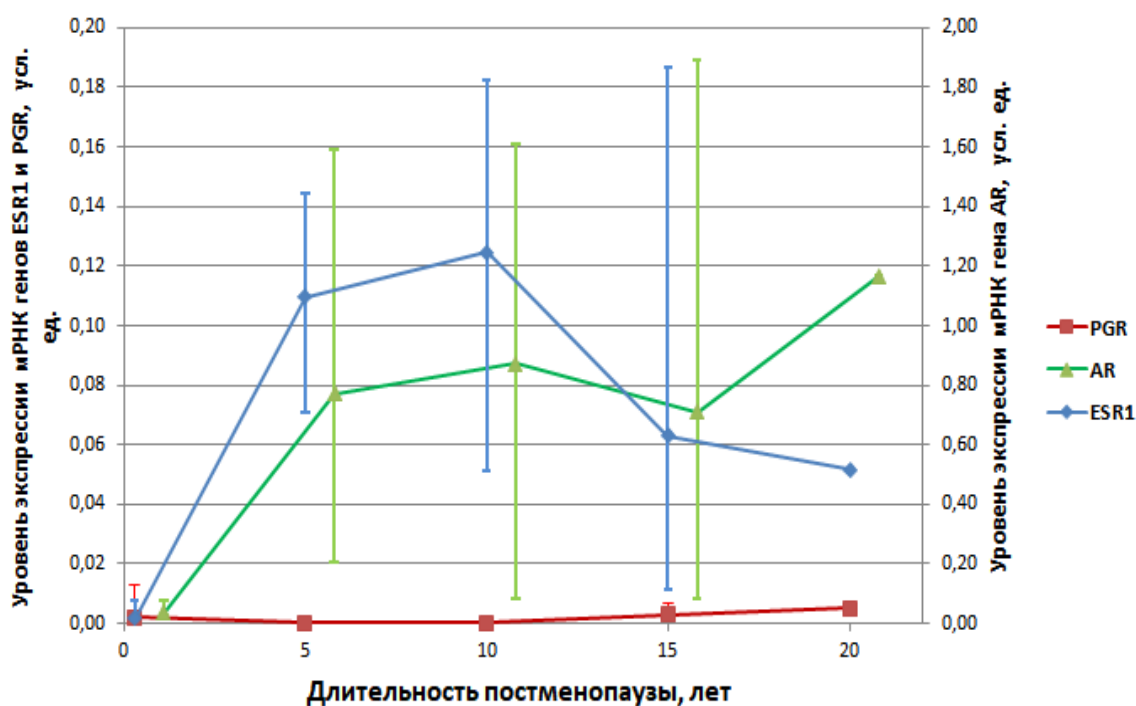
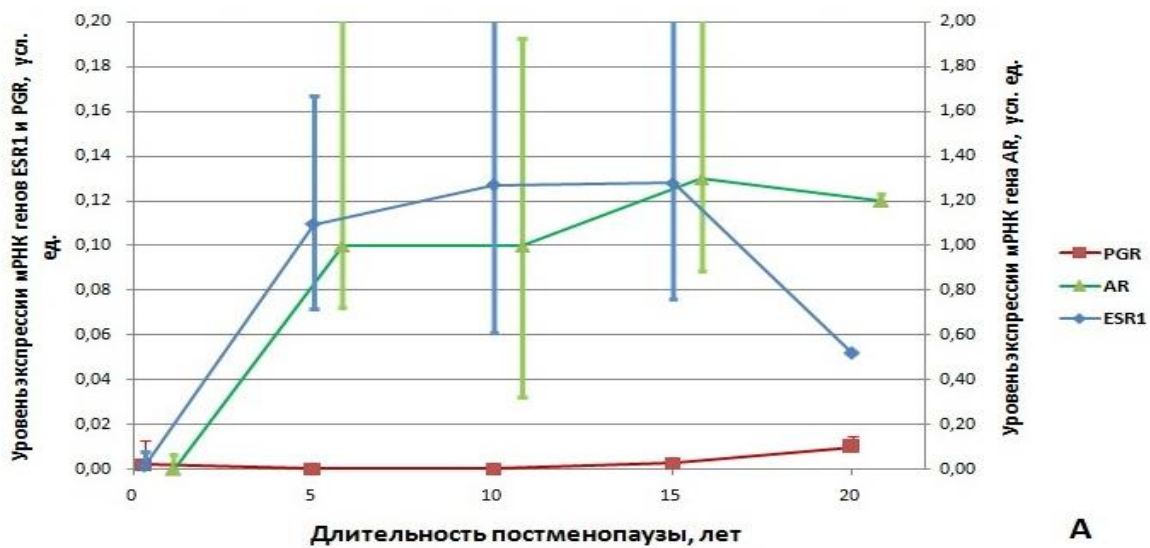


Рисунок 6. Экспрессия генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища женщин в постменопаузе в зависимости от длительности постменопаузы.

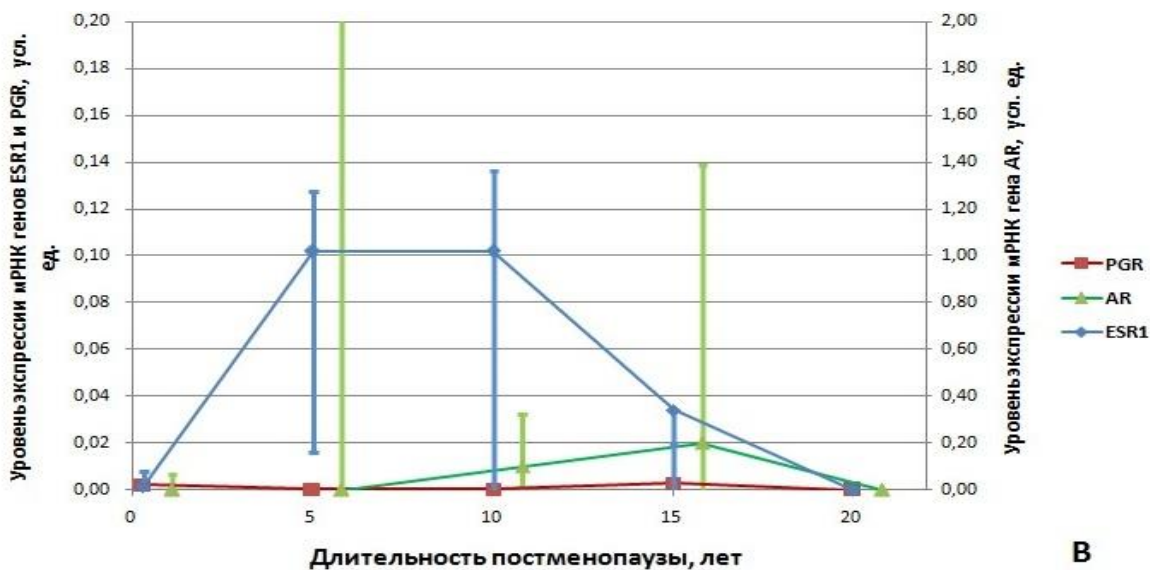
Были рассмотрены уровни экспрессий мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища пациенток в исследуемых группах в зависимости от атрофических изменений. У пациенток с ВВА в основной группе наблюдения были выявлены более высокие уровни экспрессии мРНК генов ESR1- и AR-рецепторов по отношению к группе сравнения. Уровень экспрессии мРНК генов ESR1-рецепторов в вагинальном отделяемом на фоне гипоэстрогении повышался до 15 лет менопаузы, после чего начинал снижаться, уровень мРНК AR-рецепторов при увеличении длительности постменопаузы начинал увеличиваться, PGR экспрессировался в незначительном количестве по сравнению с группой без атрофии (таблица 21, рисунок 7).

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

Показатели	Группа А				Группа В			
	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)



А



В

Рисунок 7. Экспрессия генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища в группах А и В в зависимости от длительности постменопаузы.

В группах сравнения было изучено соотношение ESR1 и AR рецепторов в зависимости от длительности постменопаузы. В первые десять лет постменопаузы в обеих группах независимо от состояния эпителия влагалища уровень экспрессии генов ESR1 и AR рецепторов был сопоставим, после чего в группе без атрофических изменений начинал снижаться (рисунок 8).

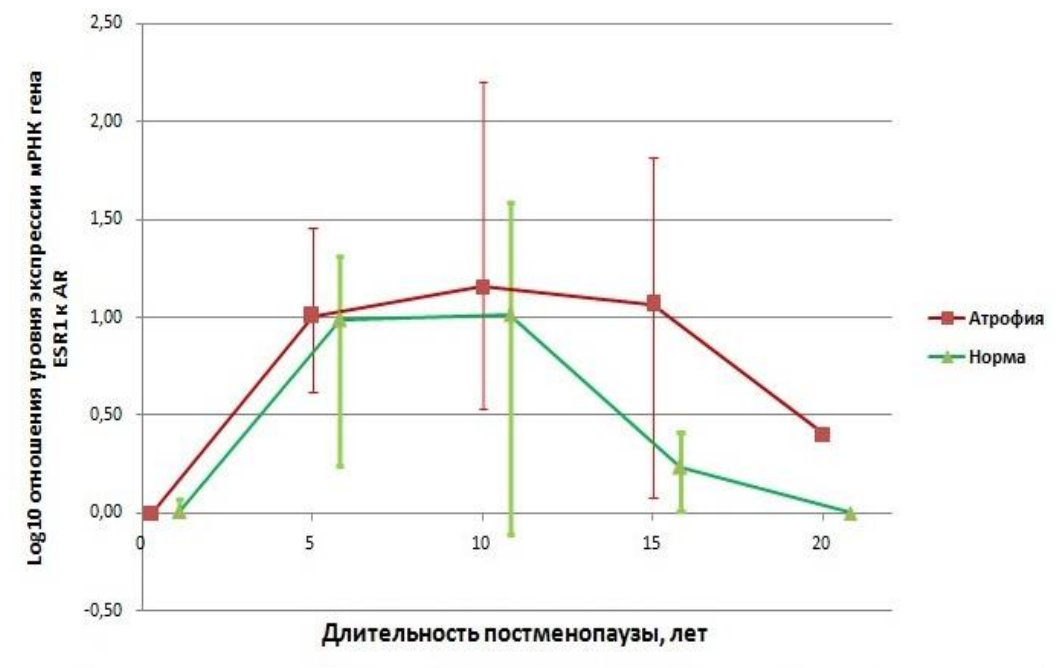


Рисунок 8. Отношение уровня экспрессии мРНК гена ESR1 и AR в зависимости от длительности постменопаузы.

Заключение

У пациенток в постменопаузе наблюдается резкое повышение уровня мРНК генов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов по сравнению с показателями у женщин репродуктивного возраста. При этом, максимальное значение экспрессии мРНК генов эстрогенового рецептора наблюдается через 10-15 лет после наступления менопаузы, после чего наблюдается снижение уровня мРНК, не достигающее, впрочем, значений, характерных для женщин репродуктивного возраста даже через 20 лет постменопаузы. Уровень экспрессии мРНК генов андрогенового рецептора повышался на протяжении всего периода наблюдения (до 20 лет постменопаузы). Возможно, наблюдаемые изменения являются

компенсаторными в ответ на гипоэстрогению. У пациенток с ВВА было обнаружено статистически значимое повышение уровней экспрессии мРНК генов ESR1- и AR-рецепторов по сравнению с группой без атрофии. Отношение уровня экспрессии генов ESR1 и AR рецепторов одинаков в первые 10 лет менопаузы независимо от атрофических изменений слизистой влагалища.

Экспрессия мРНК генов рецепторов прогестерона в вагинальном эпителии не наблюдалась как в репродуктивном возрасте, так и в постменопаузе.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ

По результатам лабораторных методов исследования ВВА была диагностирована у 120 пациенток. В дальнейшем из 120 женщин были отобраны 46 пациентки. 74 человек не вошли в группу лечения, т.к. 68 (56,7 %) пациенткам была назначена системная МГТ в связи с наличием климактерических симптомов, у 2 (1,7 %) пациенток было выявлено наличие противопоказаний к назначению гормональной терапии и 4 (3,3 %) женщины отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Пациенткам с ВВА было проведено лечение и наблюдение в течение 12 недель. С помощью блочной рандомизации респондентки были разделены на 2 группы 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 в группах лечения подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исходно и после лечения всем пациенткам проводились анализ клинических данных и анкетирование, цитологическое исследование стенки влагалища с подсчетом ИСЭВ, рН - метрию вагинального отделяемого, исследование микробиоты влагалища и экспрессии генов стероидных рецепторов с помощью ПЦР- диагностики.

В качестве критериев эффективности лечения ВВА использовали: уменьшение жалоб и повышение качества жизни женщин, уменьшение симптомов ВВА, увеличение ИСЭВ, нормализация рН, повышение количества лактобацилл в микробиоте влагалища и снижение экспрессии генов стероидных рецепторов.

Согласно полученным данным, участники исследования хорошо переносили лечение. Из 46 пациенток трехмесячный курс терапии закончили 41 (89%). Две пациентки (8,7%) из группы 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 группе В две пациентки (8,7%) отметили наличие зуда во влагалище в течение недели, 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 (таблица 22).

Таблица 22

Клиническая характеристика пациенток в исследуемых группах

Показатели	Группа А (n =20)	Группа В (n =21)	p - уровень
------------	---------------------	----------------------	-------------

Возраст, лет*	54,9±4,8	55,4±4,4	0,623
Длительность постменопаузы, лет*	4,7±4,1	5,3±3,8	0,443
ИМТ*	24,8±4,7	25,2±3,5	0,467
pH	6,1±0,8	6,2±0,8	0,770
ИВЗ	2,2±0,4	2,4±0,8	0,535
ИСЭВ	55,4±4,1	54,5±4,7	0,480

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

Динамика жалоб пациенток на фоне проведенных схем терапии представлена в таблице 23. Результаты исследования показывали, что наиболее частой жалобой женщин исходно была сухость во влагалище. На фоне применения обеих схем лечения отмечено значимое улучшение/облегчение состояния пациенток и снижение симптомов ВВА. Однако, нужно отметить, что на фоне применения схемы 1, где курсовая доза эстриола была в два раза больше, происходило статистически значимое снижение количества пациенток с жалобами - зуда, боли, раздражения, сухости во влагалище, выделений из наружных половых путей и их неприятного запаха, по сравнению с группой В.

Таблица 23

Динамика жалоб в группах лечения

Показатели	Группа А (n=20)			Группа В (n=21)		
	Исходно	Через 12 нед	p	Исходно	Через 12 нед	P
Зуд во влагалище и НПО	3 (15,0%)	0 (0,0%)	0,075	10 (47,6%)	4 (19,0%)	0,030
Жжение и покалывание во влагалище и НПО	6 (30,0%)	1 (5,0%)	0,040	11 (52,4%)	4 (19,0%)	0,031
Боль во влагалище и НПО	7 (35,0%)	0 (0,0%)	0,004	7 (33,3%)	0 (0,0%)	0,005
Раздражение во влагалище и НПО	5 (25,0%)	0 (0,0%)	0,018	7 (33,3%)	3 (14,3%)	0,104
Сухость во влагалище и НПО	18 (90,0%)	2 (10,0%)	<0,0001	16 (76,2%)	4 (19,0%)	<0,0001
Выделения из	4	0		5	1	

половых путей	(20,0%)	(0,0%)	0,037	(23.8%)	(4.8%)	0,104
Неприятный запах выделений из половых путей	3 (15,0%)	0 (0,0%)	0,075	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0,083

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

У пациенток с ВВА до лечения слизистая влагалища была гиперемирована, истончена, легко травмировалась, кровоточила при контакте и/или соскабливании, отмечалось снижение эластичности стенок влагалища и увлажненности слизистой. ИВЗ в обеих группах исходно был в пределах от 1,0 до 4,0 ($2,4 \pm 0,8$). После проведенного курса терапии состояние слизистой влагалища улучшилось, ИВЗ в группе А составил $4,5 \pm 0,5$; $p < 0,0001$, а в группе В - $4,2 \pm 0,3$; $p < 0,0001$ (рисунок 9).

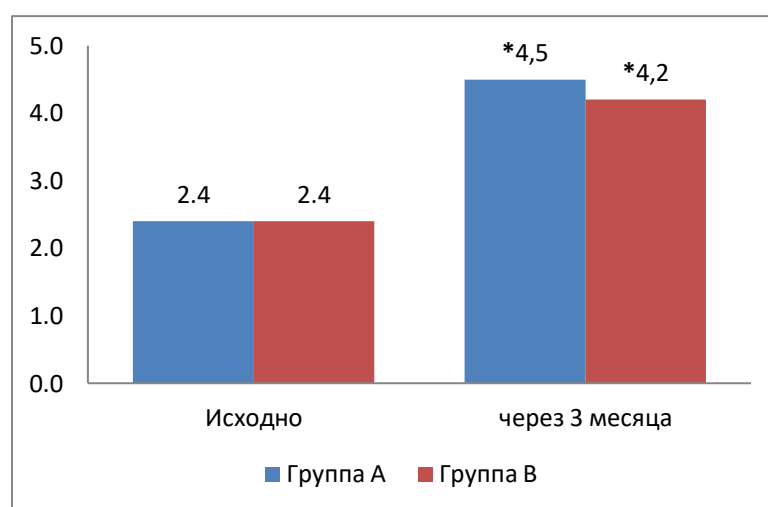


Рисунок 9. Динамика ИВЗ в группах лечения (* $p < 0,0001$)

Для сравнительного анализа проведенного курса лечения по восстановлению эпителия слизистой влагалища по параметру ИСЭВ было проанализировано количество базальных, парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток до и после терапии (рисунок 10).

На фоне применения лечения в обеих группах наблюдалось восстановление эпителия влагалища: уменьшение парабазальных, промежуточных клеток и

статистически значимое увеличение количества поверхностных клеток ($p < 0,0001$). ИСЭВ в группах сравнения до лечения в среднем составил: в группе А - $54,5 \pm 4,7$, в группе В - $55,6 \pm 4,3$. После проведенной терапии в течение 12 недель ИСЭВ восстановился и в среднем составил в группе А - $83,24 \pm 9,68$; ($p < 0,0001$), в группе В - $80,93 \pm 8,19$; ($p < 0,0001$). Однако схема 1 показала более высокую эффективность в восстановлении количественного состава клеток эпителия влагалища по сравнению с низкодозированной схемой применения ($p < 0,0001$), что и уменьшает количество симптомов ВВА.

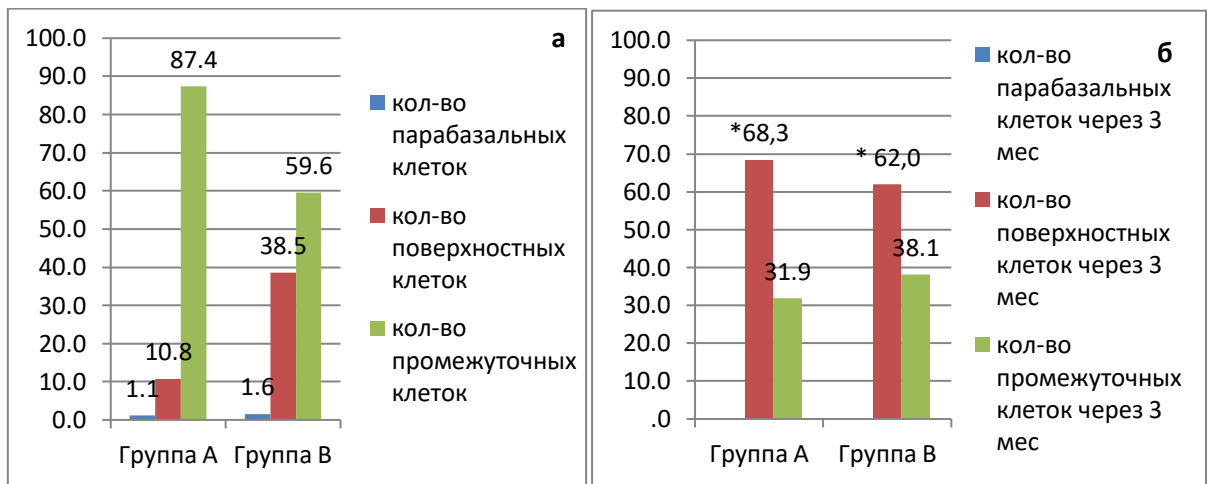


Рисунок 10. Динамика изменения количества парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток в группах сравнения на фоне лечения (до (а) и после (б)) ($*p < 0,0001$)

Исходно показатели рН в группах лечения варьировали в группе А от 4,8 до 7,0 ($6,2 \pm 0,8$), а в группе В - от 4,0 до 7,0 ($5,2 \pm 1,1$). Повторный анализ рН влагалищной среды показал значимое снижение его значения по сравнению с исходными показателями, в группе А составил $4,5 \pm 0,3$, в группе В - $4,4 \pm 0,3$; $p < 0,0001$, что и является критерием нормализации кислотно-щелочного баланса (рисунок 11).

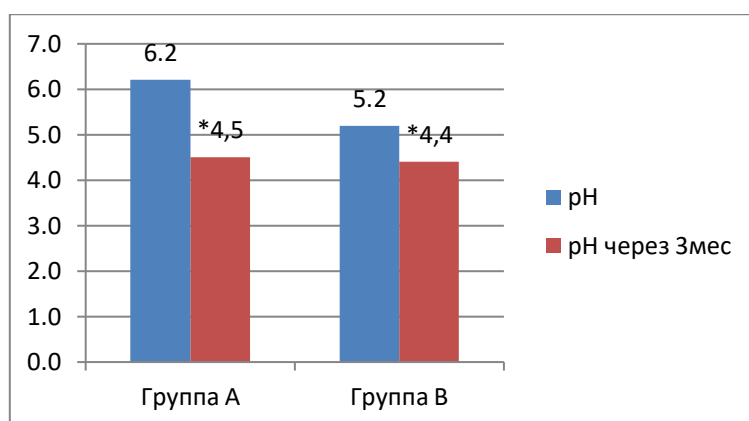


Рисунок 11. Динамика рН влагалища в группах лечения (* $p < 0,0001$)

Для оценки эффективности и особенностей воздействия разных курсовых доз локальной комбинированной гормональной терапии, содержащей эстриол, прогестерон и лактобациллы, была проведена повторная ПЦР- диагностика вагинального отделяемого через 12 недель терапии.

Для проведения сравнительного анализа состояния микробиоценоза влагалища по преобладанию какого-либо типа сообщества в группах лечения был оценен его состав до и после терапии.

ОБМ у женщин в группе А до лечения составила $\lg 5,5(4,7-6,7)$ ГЭ/образец, на фоне приема терапии ОБМ- $\lg 6,8(6,4-7,0)$ ГЭ/образец; $p=0,004$. На фоне приема низкодозированной схемы терапии у женщин в группе В ОБМ до лечения составила $\lg 6,2(4,6-7,2)$ ГЭ/образец, на фоне приема терапии ОБМ- $\lg 6,8(5,9-7,2)$ ГЭ/образец; $p=0,354$. С целью оценки преобладания какого-либо сообщества микробиоты на фоне проведенной терапии был проведен сравнительный анализ микробиоценоза до и после лечения. В группе А прослеживается статистически значимое увеличение ОБМ ($p=0,004$) на фоне приема локального комбинированного препарата, содержащего эстриол, прогестерон и лактобациллы. Распределение сообществ микробиоты в группах лечения до и после терапии представлены в таблицах 24 и 26.

Lactobacillus spp. в группе А до лечения была представлена в количестве $\lg 0,6(0-6,3)$ ГЭ/образец, после лечения – $\lg 6,4(5,8-6,7)$ ГЭ/образец; $p=0,014$;

Lactobacillus spp. в группе В до лечения была представлена lg 0,2(0-4,4) ГЭ/образец, после лечения –lg 5,6(0,9-6,5) ГЭ/образец; p=0,008.

В постменопаузе независимо от ее длительности доминирующим сообществом в микробиоте влагалища был ТБС IV с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Eubacterium spp.*, *Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.* и факультативно - аэробного *Streptococcus spp.* Однако на фоне терапии при общем увеличении ОБМ в группе А было выявлено достоверно значимое снижение количества *Eubacterium spp.* (до лечения lg 5,1(0,0-7,7) ГЭ/образец, после лечения lg 3,8(3,4-5,2) ГЭ/образец; p=0,028), а также снижение количества *Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.* (до лечения lg 2,5(0,0-6,9) ГЭ/образец, после лечения lg 2,0(0,0-4,9) ГЭ/образец; p= 0,057) и значимое снижение факультативно - аэробного *Streptococcus spp.* (до лечения lg 5,2(3,9-6,4) ГЭ/образец, после лечения lg 4,2(3,2-4,9) ГЭ/образец; p= 0,048). На фоне лечения в группе А микробиота влагалища пациенток с ТБС IV была представлена *L. gasseri* lg 5,2 (0,0-6,9) ГЭ/образец, *L. vaginalis* lg 4,2(2,8-5,4) ГЭ/образец и *L. johnsonii* 3,3 (0,0-4,6) ГЭ/образец, *L. crispatus* lg 0,9(0,0-2,6) ГЭ/образец (p=0,001; p<0,0001; p=0,002; p=0,003)(таблица 25). В группе В на фоне низкодозированной схемы терапии через 12 недель микробиота влагалища пациенток с ТБС IV была представлена *L. johnsonii* lg 3,3(0,0-4,6) ГЭ/образец, *L. vaginalis* lg 2,2(0,8-4,8) ГЭ/образец, *L. gasseri* lg 1,2 (0,0-4,1) ГЭ/образец (p=0,012; p=0,015; p=0,010) (таблица 27). Увеличение ОБМ в группе А происходит за счет повышения количества лактобацилл, где на фоне проводимой терапии статистически значимо увеличилась общая доля лактобактерий (p=0,014). В группе В на фоне применения низкодозированной схемы терапии не происходило значимых изменений в сообществах микробиоты влагалища.

Mycoplasma genitalium и *Candida spp.* ни до лечения, ни после ни в одном из исследуемых образцов не были обнаружены.

Таблица 24.

Количественный состав ТБС влагалища у женщин в группе А до и после лечения.
Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.
(NS – статистически незначимые различия)

Показатель, Lg ГЭ/образец	ТБС								
	До лечения				Спустя 12 недель лечения				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	p
	Факультативно - анаэробные(аэробные) микроорганизмы								
<i>Семейство Enterobacteriaceae</i>	0,0 (0,0-0,0)	2,6 (2,4-2,9)	1,6 (0,0-1,6)	2,8 (1,9-4,6)	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (2,4-2,9)	0,0 (0,0-0,0)	2,6 (1,9-4,1)	NS
<i>E. coli</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,0 (2,6-3,4)	0,0 (0,0-0,0)	2,8 (2,6-3,9)	0,0 (0,0-0,0)	2,9 (2,6-3,4)	0,0 (0,0-0,0)	2,6 (2,3-3,1)	NS
<i>Streptococcus spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	4,7 (4,2-5,1)	2,3 (0,0-2,3)	5,2 (3,9-6,4)*	0,0 (0,0-0,0)	2,8 (2,6-3,7)	0,0 (0,0-0,0)	4,2 (3,2-4,9)*	*0,048
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,0 (0,0-0,0)	1,7 (0,0-3,4)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,1)	0,0 (0,0-0,0)	3,2 (0,0-3,9)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,6)	NS
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,8 (0,0-2,8)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
	Облигатно - анаэробные микроорганизмы								
<i>Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (1,3-3,7)	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (0,0-6,9)	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (0,0-2,8)	2,6 (0,0-2,6)	2,0 (0,0-4,9)	NS
<i>Eubacterium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,3 (2,8-3,9)	0,0 (0,0-0,0)	5,1 (0,0-7,7)	0,0 (0,0-0,0)	2,8 (2,3-3,1)	3,4 (0,0-3,4)	3,8 (3,4-5,2)	*0,028
<i>Sneathia spp./ Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,0 (0,4-5,6)	0,0 (0,0-0,0)	1,4 (0,0-6,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,6 (0,0-1,2)	1,1 (0,0-1,1)	0,7 (0,0-1,9)	NS
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,7 (2,4-4,9)	0,0 (0,0-0,0)	4,0 (0,0-7,6)	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (1,9-2,8)	1,6 (0,0-1,6)	3,6 (2,3-4,0)	NS
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	2,7 (0,5-4,9)	0,0 (0,0-0,0)	2,6 (0,0-7,9)	0,0 (0,0-0,0)	2,5 (0,5-3,6)	2,9 (0,0-2,9)	1,7 (0,0-3,5)	NS
<i>Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	2,6 (2,4-2,8)	0,0 (0,0-0,0)	3,6 (0,0-6,4)	0,0 (0,0-0,0)	3,2 (3,1-3,6)	3,7 (0,0-3,7)	2,8 (2,6-3,4)	NS

Таблица 26.

Количественный состав ТБС влагалища у женщин в группе В до и после лечения.
Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни.
(NS – статистически незначимые различия)

Показатель, Lg ГЭ/образец	ТБС								
	До лечения				Спустя 12 недель лечения				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	p
	Факультативно - анаэробные(аэробные) микроорганизмы								
<i>Семейство Enterobacteriaceae</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
<i>E. coli</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	2,8 (2,7-2,8)	0,0 (0,0-0,0)	2,7 (2,2-3,4)	0,0 (0,0-0,0)	1,7 (0,8-2,5)	0,0 (0,0-0,0)	2,1 (0,0-2,8)	NS
<i>Streptococcus spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,8 (3,0-4,5)	0,0 (0,0-0,0)	4,2 (1,9-4,5)	0,0 (0,0-0,0)	3,4 (2,7-4,1)	0,0 (0,0-0,0)	3,7 (2,8-4,1)	NS
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,0 (0,0-0,0)	1,8 (0,0-3,7)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,8)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,5)	NS
<i>Enterococcus spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-4,0)	NS
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-7,7)	NS
	Облигатно - анаэробные микроорганизмы								
<i>Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
<i>Eubacterium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,6 (3,5-3,7)	0,0 (0,0-0,0)	5,9 (4,8-6,7)	0,0 (0,0-0,0)	2,8 (1,7-3,8)	0,0 (0,0-0,0)	5,2 (4,3-6,3)	NS
<i>Sneathia spp./ Leptotrichia spp./ Fusobacterium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,6 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	NS
<i>Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	4,0 (3,7-4,4)	0,0 (0,0-0,0)	4,0 (2,8-4,3)	0,0 (0,0-0,0)	2,4 (1,9-2,9)	0,0 (0,0-0,0)	3,9 (3,0-4,7)	NS
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.</i>	0,0 (0,0-0,0)	3,4 (2,3-4,5)	0,0 (0,0-0,0)	2,4 (1,2-3,8)	0,0 (0,0-0,0)	1,1 (0,0-2,3)	0,0 (0,0-0,0)	2,3 (1,8-3,4)	NS

С целью оценки экспрессии мРНК генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища в группах лечения были проанализированы полученные данные исходно и через 3 месяца. Уровни экспрессии стероидных рецепторов в группах лечения до и после терапии представлены в таблице 28

Таблица 28

Уровни экспрессии генов мРНК стероидных рецепторов в эпителии влагалища в группах лечения до и после терапии

Показатели	Группа А			Группа В			Значимость различий между группами через 12 недель терапии
	Медианна(25-75 перцентиль)			Медианна (25-75 перцентиль)			
	До лечения	Через 12 недель	р	До лечения	Через 12 недель	р	
ESR1	1,44 (0,61-2,16)	0,43 (0,15-0,96)	0,004	1,19 (1,00-1,74)	0,18 (0,02-0,77)	0,020	0,428
AR	0,10 (0,02-0,15)	0,01 (0,0-0,02)	0,005	0,11 (0,07-0,18)	0,0 (0,0-0,01)	<0,0001	0,262
PGR	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,867	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,120	0,223

Сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна-Уитни и критерию t Стьюдента

В группе А уровень экспрессии мРНК генов ESR1- рецепторов до терапии составил 1,44 (0,61-2,16), после лечения экспрессия мРНК генов ESR1-рецепторов - 0,43 (0,15-0,96), $p=0,004$; экспрессия мРНК генов AR- рецепторов до терапии - 0,10 (0,02-0,15), после лечения экспрессия мРНК генов AR- рецепторов - 0,01 (0,0-0,02), $p=0,005$. В группе В уровень экспрессии мРНК генов ESR1-рецепторов до терапии составил 1,19 (1,00-1,74), после лечения экспрессия мРНК генов ESR1- рецепторов - 0,18 (0,02-0,77), $p=0,020$; экспрессия мРНК генов AR-рецепторов - 0,11 (0,07-0,18), после лечения экспрессия мРНК генов AR-рецепторов - 0,0 (0,0-0,01), $p<0,0001$. Экспрессия мРНК генов прогестероновых рецепторов была отрицательной как до лечения, так и после в обеих группах (рисунок 12).

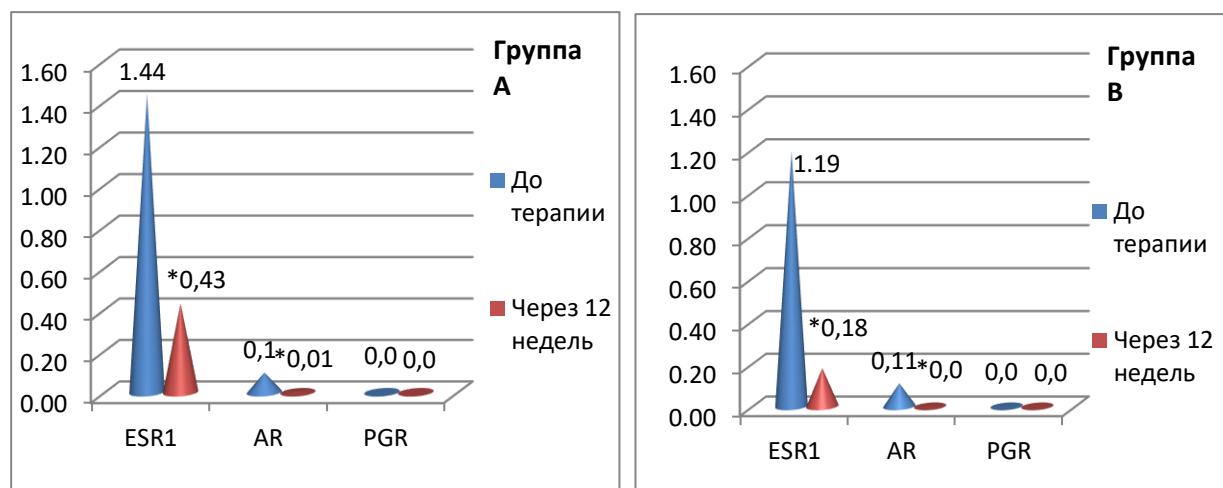


Рисунок 12. Экспрессия генов стероидных рецепторов в эпителии влагалища в группах лечения до и после терапии

На фоне терапии, проводимой локальным комбинированным препаратом, содержащим эстриол, прогестерон и лактобациллы, в обеих группах лечения, как на фоне схемы 1, так и низкодозированной схеме лечения, прослеживается статистически значимое снижение экспрессии генов стероидных рецепторов, что свидетельствует об эффективности применяемой терапии.

Проведенное анкетирование респонденток позволило понять и оценить многогранность беспокоящих жалоб, связанных с симптомами ВВА. Вульвовагинальные симптомы оказывают негативное влияние на качество жизни и психоэмоциональное состояние женщин, снижая самооценку. С целью оценки эффективности проводимой терапии в группах лечения нами была оценена распространенность симптомов до и после терапии (таблица 29). Из группы А почти всех респонденток (95%) беспокоили наличие симптомов ВВА, 80% женщин расстраивались из-за их наличия, половина из них испытывали смущение. В группе В каждая третья женщина испытывала смущение из-за

наличия дискомфорта во влагалище, больше половины респонденток (61,9%) беспокоило наличие симптомов ВВА, почти 48% расстраивались из-за их наличия, что и оказывало отрицательное влияние на психоэмоциональный статус пациенток. Было выявлено снижение желания общения с окружающими и ежедневной активности. В группе А после проведенного курса терапии схемой 1 значительно снизилось количество женщин, предъявляющих жалобы, по сравнению с группой В.

Таблица 29

Сравнение результатов самооценки качества жизни и психоэмоционального состояния в группах сравнения до и после терапии

Показатели	Группа А (n=20)			Группа В (n=21)			Значимость различий между группами	
	До лечения	Через 12 недель	p	До лечения	Через 12 недель	p	До лечения	Через 12 недель
<i>Беспокоит ли Вас наличие симптомов, возможность их распространения, ухудшения и прогрессирования?</i>	19 (95,0%)	4 (20,0%)	<0.0001	13 (61,9%)	7 (33,3%)	0,010	0,011	0,007
<i>Беспокоит ли Вас внешний вид ваших наружных половых органов?</i>	12 (60,0%)	2 (10,0%)	0,001	3 (14,3%)	1 (4,8%)	0,162	0,003	0,679
<i>Расстраиваетесь ли Вы из-за наличия симптомов?</i>	16 (80,0%)	3 (15,0%)	<0.0001	10 (47,6%)	5 (23,8%)	0,056	0,034	0,027
<i>Испытываете ли Вы смущение из-за симптомов?</i>	10 (50,0%)	2 (10,0%)	0,006	7 (33,3%)	2 (9,5%)	0,096	0,285	0,075
<i>Влияют ли симптомы на ваше общение с окружающими людьми?</i>	5 (25,0%)	0 (0,0%)	0,018	4 (19,0%)	1 (4,8%)	0,083	0,649	0,042
<i>Влияют ли симптомы на ваше желание общаться с окружающими людьми?</i>	2 (10,0%)	0 (0,0%)	0,152	4 (19,0%)	1 (4,8%)	0,186	0,418	0,042
<i>Влияют ли симптомы на вашу ежедневную активность?</i>	4 (20,0%)	1 (5,0%)	0,157	5 (23,8%)	4 (19,0%)	0,428	0,771	0,092

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

При анализе жалоб по 5-ти бальной шкале D. Barlow отмечалось статистически значимое снижение интенсивности сочетания симптомов в группе А ($p < 0,0001$) по сравнению с проведенной низкодозированной схемой комбинированным локальным препаратом, содержащим эстриол, прогестерон и лактобациллы в группе В (таблица 30).

Таблица 30

Оценка сочетания симптомов при ВВА по 5-ти бальной шкале D. Barlow в группах лечения до и после терапии

Интенсивность симптомов	Группа А			Группа В		
	До лечения	Через 12 недель	р	До лечения	Через 12 недель	р
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$<0,0001$	2 (9,5%)	2 (9,5%)	0,980
1,0	2 (10,0%)	13 (65,0%)		7 (33,3%)	9 (42,9%)	
2,0	8 (40,0%)	6 (30,0%)		5 (23,8%)	6 (28,6%)	
3,0	9 (45,0%)	1 (5,0%)		4 (19,0%)	3 (14,2%)	
4,0	1 (5,0%)	0 (0,0%)		1 (4,8%)	1 (4,8%)	
5,0	0 (0,0%)	0 (0,0%)		2 (9,5%)	0 (0,0%)	

Сравнения между группами проведены по критерию хи- квадрат

При анализе жалоб, связанных с половой жизнью, были отобраны только сексуально активные женщины. В обеих группах лечения до терапии половой жизнью жили по 12 человек в каждой: в группе А - 60% , а в группе В - 57%. Через 12 недель проведенной терапии в группе А две респондентки начали жить половой жизнью и количество сексуально активных пациенток составило 14 человек (70%) , а в группе В - 12 человек (57 %). Пациентки из обеих групп лечения до терапии предъявляли жалобы на боль и дискомфорт - в группе А (66,7%) и в группе В (75,0%), сухость при половых контактах отметили 100% группы А и 83,3% группы В, посткоитальные кровянистые выделения беспокоили

4 женщин (33,3%) группы А и 1 респондентку (8,3%) группы В. У сексуально активных женщин наряду с симптомами ВВА наблюдался также психоэмоциональный компонент жалоб, который влиял на взаимоотношения с партнером (таблица 31). На фоне проводимой терапии в группе А у 41,6% из 12 сексуально активных женщин сохранялась сухость при половых контактах, а из группы В у 50% исследуемых, жалобы на боль предъявляли 2 пациентки (16,7%) группы А, группе В - 4 (33,3%), соответственно. В обеих группах на фоне лечения отсутствовали посткоитальные кровянистые выделения. На фоне проводимой локальной комбинированной терапии схемой 1 статистически значимо улучшилось психоэмоциональное состояние сексуально активных женщин: купировались симптомы, отмечалось повышение либидо и качества сексуальной жизни.

Таблица 31

Оценка качества сексуальной жизни женщин в группах лечения до и после терапии

Показатели	Группа А			Группа В			Значимость различий между группами	
	До лечения	Через 12 нед.	р	До лечения	Через 12 нед.	р	До лечения	Через 12 нед.
<i>Трудно ли Вам проявить нежность (влечение, привязанность) из-за наличия данных симптомов</i>	3 (25,0%)	1 (8,3%)	0,590	6 (50,0%)	1 (8,3%)	0,069	0,528	0,318
<i>Симптомы оказывают влияние на ваше желание быть близкой с партнером?</i>	11 (91,7%)	2 (16,6%)	0,0002	8 (66,7%)	3 (25,0%)	0,10	0,112	0,313
<i>Влияют ли эти симптомы на Ваши сексуальные отношения с партнером?</i>	12 (100,0%)	4 (33,3%)	0,0013	6 (50,0%)	1 (8,3%)	0,069	0,014	0,810

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

Заключение

Локальное применение комбинированного препарата, содержащего эстриол, лактобактерии и прогестерон, независимо от курсовой дозы, обладает

высокой эффективностью при лечении вульвовагинальной атрофии, которое способствует восстановлению эпителия влагалища. Через 12 недель применения в обеих группах лечения отмечается достоверно значимое повышение показателей ИСЭВ, однако важно отметить, что схема 1 комбинированной терапии, содержащей курсовую дозу эстриола 21 мг, обладает более высокой эффективностью в восстановлении количественного состава клеток эпителия влагалища по сравнению с низкодозированной схемой применения. Терапия комбинированным препаратом в обеих группах наблюдения способствовала восстановлению pH влагалищной среды и ИВЗ, что и является показателем нормализации состояния слизистой влагалища ($p < 0,0001$). На фоне применения локальной комбинированной терапии в обеих группах лечения наблюдалось достоверное снижение мРНК экспрессии стероидных рецепторов, что можно также расценить критерием эффективности проводимой терапии ($p < 0,0001$). Комбинированная гормональная терапия способствовала восстановлению микробиоценоза влагалища, в группе А происходило увеличение ОБМ за счет статистически значимого повышения количества лактобактерий ($p = 0,014$). 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 наблюдается статистически значимое уменьшение/исчезновение симптомов ВВА и улучшение психоэмоционального состояния пациенток, приводящих к повышению качества жизни и улучшению сексуальной функции. В группе А отмечено статистически значимое снижение сочетания интенсивности симптомов ($p < 0,0001$) по сравнению с проведенной низкодозированной схемой терапии.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Менопауза и старение связаны с уменьшением биосинтеза стероидных гормонов, что приводит к структурным и физиологическим изменениям уrogenитального тракта. Происходит истончение эпителия влагалища, снижение васкуляризации, изменение и снижение содержания коллагена и эластина, повышение рН, снижение смазки, что приводит к появлению чувства дискомфорта и жжения во влагалище, сухости, боли, раздражению, снижению либидо и оргазма, что и могут существенно повлиять на сексуальную функцию. Эти симптомы у женщин могут вызвать значительное расстройство со снижением качества жизни.

ВВА хроническое прогрессирующее состояние, ухудшающееся с течением времени и не улучшающееся без лечения [115].

У некоторых женщин симптомы атрофии прогрессируют вскоре после наступления менопаузы, а у других они не возникают даже в более отдаленные сроки. Среди факторов, которые могут увеличить риск развития ВВА, курение является одним из наиболее изученных. По литературным данным курение оказывает прямое воздействие на плоскоклеточный эпителий влагалища, снижает биодоступность эстрогенов и уменьшает перфузию крови. Также ВВА наблюдается чаще у женщин, которые никогда не рожали через естественные половые пути. При анализе влияния этих факторов в исследованных группах сравнения нами не было получено значимых различий. Другим важным фактором риска развития ВВА является отсутствие регулярной половой жизни.

Согласно данным нашей работы, действительно, регулярная половая жизнь может стать протекторным фактором влияния на состояние эпителия влагалища при длительности постменопаузы более 10 лет (OR=0,10; 95% C.I. = 0.01 - 0.92, p=0,042).

По литературным данным женщины без атрофических изменений слизистой влагалища имеют избыточную массу тела, что подтверждается во многих работах наличием прямых корреляционных связей между ИМТ и уровнем циркулирующих эстрогенов [116]. Согласно полученным результатам нашего исследования, ИМТ также был достоверно выше у пациенток без атрофических изменений влагалища (p=0,025). Для более детального изучения нами был проведен анализ связи массо-ростовых показателей с наличием атрофических изменений в зависимости от длительности постменопаузы. Было установлено, что низкий ИМТ ассоциирован с ВВА вне зависимости от ее длительности менопаузы. После чего нами был проведен ROC- анализ с целью определения критического уровня ИМТ, пороговое значение которого составило 25,0 (AUC =0,600; 95% ДИ 0,535-0,665; Se =48%, Sp=74%; p=0,025).

Данные по распространенности ВВА противоречивы: исследования подтвердили высокую ее распространенность и сообщают, что она развивается у 27% - 59% женщин в пременопаузе и прогрессирует в постменопаузе [117]. А по данным NAMS, симптомы, связанные с вульвовагинальной атрофией, беспокоят приблизительно 45 % женщин в постменопаузе [21]. Согласно результатам проведенного нами исследования, у 64,2% женщин в постменопаузе был подтвержден диагноз ВВА.

По нашим данным преобладающими жалобами в группах наблюдения были сухость (69,0%), жжение (45,5%), раздражение (35,8%) и зуд (36,9%) во влагалище. В меньшем проценте случаев предъявляли жалобы на боль (26,7%), выделения из половых путей (29,4%) и их неприятный запах (24,1%). Нужно

отметить, что частота встречаемости жалоб высока в обеих группах, однако пациенты основной группы наблюдения жаловались на сухость во влагалище достоверно чаще, чем в группе сравнения, что подтверждает специфичность атрофических изменений эпителия влагалища при ВВА литературными данными [118,119]. По мере увеличения возраста пациенток и длительности постменопаузы увеличивались частота и распространенность ВВА.

Однако, несмотря на широкую распространенность симптомов, ассоциированных с ВВА, по данным North American Menopause Society, лишь 25% женщин обращаются за медицинской помощью [39]. Было проведено несколько крупных исследований по изучению распространенности и отношения женщин к присутствующим симптомам в период постменопаузы. Один такой опрос, который проводился среди 2045 британских женщин в возрасте от 55 – 85 лет показал, что симптомами страдают почти половина из них, и только часть из них отметили актуальность беспокоящих симптомов, которые часто носили продолжительный характер [27]. Также было продемонстрировано влияние этой симптоматики на сексуальную активность. Более 70% опрошенных указали на отсутствие половой жизни. С возрастом отмечается возникновение проблем в сексуальной сфере и уменьшение половой активности. Более 30% тех, кто отмечал диспареунию и/или сухость влагалища, не обратился за профессиональным советом или прибегал к применению безрецептурных лекарственных средств. Другое пан- европейское исследование было проведено среди случайной выборки из 3000 женщин в возрасте от 55 до 75 лет. Целью исследования являлся анализ различных аспектов урогенитального старения. Всего 30% женщин страдали от симптомов ВВА, из которых 60% прилагали усилия для смягчения этих проблем, используя МГТ. А учеными шести Европейских стран было проведено исследование по вторичной заболеваемости при ВВА с меньшим количеством женщин. "Страдания" этих подгрупп отметили необходимость профессионалов в области здравоохранения для оценки влияния атрофии на самочувствие женщин, и понимание того, что многие из них

стесняются просить о помощи, не желая обсуждать интимные вопросы, касающихся их здоровья [28]. Прогрессирующий характер вульвовагинальных симптомов оказывает существенное влияние и на качество сексуальной жизни женщин в постменопаузе. Несмотря на то, что частота половых контактов сокращается с возрастом [120], значительная доля женщин в постменопаузе по-прежнему сексуально активны [22].

В крупнейшем исследовании REVIVE (Real Womens Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), в котором приняли участие 3046 женщин с симптомами ВВА, 85% из них отметили отсутствие половой жизни из-за наличия симптомов, 59% указали, что симптомы ВВА мешали получать удовольствие от секса, 47% женщин сообщили, что проявления ВВА мешают их отношениям с партнером, 29% указали на то, что симптомы оказывали негативное влияние на сон. 27% женщин ответили, что симптомы ВВА мешают получать удовольствие от жизни [38].

Согласно результатам нашего исследования более половины респонденток в группах наблюдения ответили утвердительно на вопросы обеспокоенности в связи с наличием, возможным ухудшением и прогрессированием симптомов ВВА (группа А - 66,7%, группа В- 58,2%, $p = 0,250$), а также они отмечали снижение настроения из-за наличия симптомов (группа А - 63,3%, группа В- 55,2%, $p = 0,278$). Почти каждая вторая пациентка испытывала смущение (группа А - 43,3%, группа В- 50,7%, $p = 0,331$). Все это оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние женщин. Некоторые пациентки в группах наблюдения отметили снижение желания общаться с окружающими людьми (группа А - 8,3%, группа В- 13,4%, $p = 0,270$) и испытывали дискомфорт в ежедневной активности (группа А - 24,2 %, группа В- 17,9 %, $p = 0,323$).

При сравнении данных сексуально активных, нужно отметить, что пациенты обеих групп испытывали дискомфорт при половой жизни: боль, сухость и кровянистые посткоитальные выделения. Но женщины основной подгруппы наблюдения чаще жаловались на сухость при половых контактах ($p=0,017$) и

испытывали боль ($p=0,033$), что и явилось, возможно, причиной сниженной сексуальной активности ($p=0,004$). 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. Результаты анкетирования показали, что ВВА оказывает негативное влияние на качество половой жизни пациенток: представительницы группы А (56 пациенток из 120 женщин (46,7 %) реже вели сексуальную жизнь по сравнению с женщинами группы сравнения - 40 женщин (59,7%) из 67, соответственно.

Учитывая высокую частоту встречаемости вагинальных симптомов у женщин в постменопаузе независимо от состояния эпителия влагалищной стенки, мы предположили наличие других факторов, которые могли бы оказывать негативное влияние на качество сексуальной жизни. В связи с чем было проанализировано состояние микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе.

До настоящего времени нет единых критериев оценки микрофлоры влагалища в постменопаузе. Не только гормональные изменения в организме женщины в различные возрастные периоды могут оказывать существенное влияние на микрофлору влагалища, но и возраст, курение, непрерыванный половой акт и гигиенические привычки [121-123].

Флора влагалища с доминирующим количеством лактобацилл - залог вагинального и женского здоровья [6]. Но вследствие гипоэстрогении на фоне атрофических изменений слизистой влагалища происходит нарушение количественного и качественного состава микробиоты влагалища [124]. Мало что известно о взаимосвязи влагалищной микрофлоры у женщин в постменопаузе и жалобами, возникающими в этом возрастном периоде. R. Hummelen в своей работе описал взаимосвязь сухости и количественного соотношения лактобацилл и ОБМ: было установлено, что при отсутствии жалоб у женщин в группах исследования в микробиоте влагалища преобладали *Lactobacillus* ($p=0,001$), а у пациенток с жалобами на сухость во влагалище было наоборот -

сниженное количество лактобактерий с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*) [48].

Исследование Brotman и коллеги при использовании 16S рРНК секвенирования показало, что бактериальное сообщество состоит из шести типов бактериальных сообществ (ТБС), в четырех из которых преобладают лактобактерии. Типы бактерий у женщин в пременопаузе и перименопаузе отличались от микробиоты женщин в постменопаузе. В ТБС I преимущественно преобладали *L. crispatus*, ТБС II - *L. gasseri*, ТБС III - *L. iners* и ТБС V - *L. jensenii*. В ТБС IV же было описано низкое количество лактобацилл или их отсутствие на фоне преобладания анаэробных микроорганизмов *Mobiluncusspp.* и *Atopobiumvaginae*, после чего Gajer и его коллеги разделили ТБС IV на ТБС IV-A и ТБС IV-B: ТБС IV-A характеризуется преобладанием анаэробных бактерий - *Anaerococcus spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Prevotellabivia* и *Streptococcus spp.*; а в ТБС IV-B преобладали *Atopobium vaginae* и *Megasphaera spp.*. Brotman и коллеги, используя типы бактериальных сообществ, описали микробиоту влагалища 87 женщин в постменопаузе, ассоциированную с симптомами ВВА. Была установлена значимая взаимосвязь симптомов ВВА с ТБС IV-A [49]. После они сравнивали взаимосвязь симптомов именно с подтипами ТБС IV, что не дало никаких различий, и они пришли к выводу, что боль и сухость во влагалище, диспареуния связаны с преобладанием анаэробной бактериальной массой на фоне низкого количества лактобактерий или их отсутствия.

В рамках нашего исследования помощью современного метода ПЦР-диагностики микрофлоры мы изучили количественный и качественный состав биоценоза влагалища. Микрофлора влагалища у женщин в постменопаузе была представлена лактобациллами, факультативно-анаэробными (аэробными) семейство *Enterobacteriaceae*; *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.* и облигатно-анаэробными микроорганизмами: *Prevotella bivia*/*Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.*/*Veillonellaspp.*/ *Dialisterspp.*, *Lachnobacterium spp.*/

Clostridium, *Mobiluncusspp./ Corynebacterium*, *Peptostreptococcuspp.* ДНК *Mycoplasma genitalium* и *Candidaspp.* не была обнаружена ни в одном из образцов.

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,)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, а ТБС V представлена *L. jensenii* (lg 6,5ГЭ/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.

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). Важно отметить, что в постменопаузе независимо от ее длительности доминирующим сообществом в микробиоте влагалища является ТБС IV с преобладанием облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Eubacterium spp.* (lg 5,2(0-7,7) ГЭ/образец), *Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* (lg 4,9 (0-6,9)ГЭ/образец) и факультативно - анаэробного *Streptococcus spp.*(lg 4,2 (0-6,5)ГЭ/образец).

В ходе исследования было оценено распределение ТБС в группах наблюдения в зависимости от атрофических изменений эпителия влагалища. Стоит отметить, что ТБС IV в основной группе наблюдения встречается в 76 % случаев, а группе без атрофии - у каждой второй (p=0,002). По мере прогрессирования постменопаузы распределение ТБС внутри групп статистически значимо не меняется. У женщин с ВВА в микробиоте влагалища доминирует ТБС IV на фоне значимого снижения количества лактофлоры

(*Lactobacillus spp.* ($p < 0,0001$)). ТБС IV в основной группе наблюдения происходит уменьшение 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 *Gardnerella vaginalis* ($p < 0,0001$) и облигатно - анаэробных микроорганизмов в ТБС IV *Eubacterium spp.* ($p = 0,012$), *Megasphaera spp./ Veillonella spp./ Dialister spp.* ($p = 0,020$).

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* ($p = 0,001$).

Нами также была изучена распространенность специфического симптома ВВА - сухости влагалища и диспареунии и сухости при половых контактах в зависимости от преобладания типа бактериального сообщества. Сухость влагалища значимо ассоциирована с преобладающим типом бактериального сообщества (ТБС IV) в постменопаузе ($p = 0,005$). На основании анкетирования нам также была оценена взаимосвязи жалоб респонденток с ТБС. Стоит отметить, что преобладание ТБС IV- сообщества микробиоты влагалища в постменопаузе оказывает значимое влияние и на жалобы пациенток при анкетировании: нарушение экологии влагалища вызывает наиболее частую обеспокоенность наличием симптомов ВВА. При анкетировании в обеих подгруппах мы выяснили, что симптомы ВВА вызывают не только диспареунию, но и являются частью психоэмоционального компонента межличностных отношений у сексуально активных респонденток в постменопаузе.

Таким образом, анализ проделанной работы позволил предположить, что вагинальные симптомы, в частности сухость влагалища, не являются исключительно для атрофических изменений слизистой влагалища, видимо, они зависят и от композиционного состава микробиоты влагалища в период менопаузы. Данная гипотеза также подтверждается исследованием Ruben

Hummelen, Jean M. Masklain и соавторов, согласно результатам которого сухость влагалища у женщин в постменопаузе имела обратную корреляционную связь с долей лактобацилл в вагинальном биотопе ($p = 0,00141$) [125].

Помимо изменения структуры микробиоты влагалища у женщин в постменопаузе, на фоне сниженного уровня эстрогенов в организме происходят и изменения pH вагинальной среды. Известно, что pH влагалища у женщин репродуктивного возраста находится в пределах от 3,8 до 4,4. А у женщин в постменопаузе данный показатель повышается. Согласно нашим данным, 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 - $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,0001$). Нами 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. Пороговое значение pH составил 6,0. Чувствительность и специфичность предложенной модели в области порогового значения составили 66% и 79% соответственно.

Нами также проведен анализ значений pH влагалища в зависимости от типа бактериального сообщества микробиоты влагалища. При ТБС I pH составил 5,0 (4,8-5,0). Для данного типа микробиоценоза характерно преобладание *L. Crispatus*. В ТБС II (при доминировании *L. gasseri* и *L. Johnsonii*) pH составил 4,8 (4,6-4,8), в ТБС III (*L. Iners*) - pH 5,5 (5,0-6,0). В ТБС IV (отсутствие лактобацилл) pH был самый высокий - 6,0 (5,0-6,0). В нашей работе мы постарались показать, что значение $pH \geq 6,0$ характерно для доминирующего сообщества микробиоценоза влагалища у женщин в постменопаузе (ТБС IV). При этом, ключевым фактором, определяющим pH, является общее количество лактобактерий в составе вагинальной флоры.

Несмотря на доступность информации о влиянии гипоестрогении на ткани мочеполовой системы, роль влияния андрогенов не признана или недооценена. Есть исследования, подтверждающие наличие экспрессии генов AR рецепторов в

стенках влагалища и предполагающие зависимость их плотности от фазы менструального цикла и возраст. Но А 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). Хотя согласно данным NAMS 2013 года во влагалище наблюдается низкая плотность андрогеновых рецепторов (AR) и наиболее высокая плотность эстрогеновых (ESR) и прогестероновых (PGR) рецепторов.

Эстрогены являются главными регуляторами физиологических процессов во влагалище. В работе A. Fuernetz (2015) показано, что локальная терапия эстрогенами приводит к увеличению экспрессии α - эстрогеновых и прогестероновых рецепторов влагалищной стенки у женщин в постменопаузе, в то время как экспрессия β - эстрогеновых рецепторов остается почти неизменной. Это предполагает тот факт, что пролиферация вагинального эпителия опосредована влиянием проводимой терапии на α - эстрогеновые рецепторы. Литературные данные об изменениях уровня экспрессии генов эстрогеновых рецепторов также противоречивы, что может быть вызвано различными методами тестирования, состоянием здоровья или возрастом исследуемых женщин.

В исследованиях, связанных с оценкой экспрессии эстрогеновых рецепторов у женщин в разные возрастные периоды, Cavallini [61] было выявлено наличие экспрессии обоих типов рецепторов как до, так и после менопаузы с явным доминированием ER α в стенках влагалища исследуемых женщин. Однако никакой существенной разницы в экспрессии этого рецептора до и после менопаузы не наблюдалось. В этом исследовании так же было отмечено значительное снижение экспрессии ER β после менопаузы по сравнению с женщинами до наступления менопаузы. Есть так же работы, результаты исследований которых подтверждают наличие ER α у женщин до и после менопаузы и присутствие ER β во влагалище до менопаузы, а также его исчезновение во время менопаузы [56]. Результаты, представленные в этом

исследовании, подтверждают наличие как α -рецепторов, так и β -рецепторов во влагалищном эпителии женщин в постменопаузе до и после терапии эстрогенами. В сравнительных исследованиях, проведенных *Gebhart и коллегами* [54], у пациентов, применявших ГТ, имели более низкие уровни экспрессии обоих рецепторов по сравнению с женщинами, которые не подвергались гормональной терапии. Более того, авторы обнаружили, что у женщин, подвергшихся гормональной терапии, экспрессия ER α была намного сильнее по сравнению с ER β . В настоящем исследовании, в отличие от результатов, представленных в вышеуказанном исследовании, наблюдалось изменение иммунореактивности обоих типов рецепторов эстрогенов в зависимости от формы лечения. Наибольшее увеличение интенсивности экспрессии ER α и ER β наблюдалось у пациентов, получавших локальную гормональную терапию, тогда как у пациентов, находившихся на оральной и трансдермальной терапии, уровень экспрессии был значительно меньше.

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 генов ESR1, AR по отношению к группе сравнения, а PGR- экспрессия не определялась в обеих группах. Нами также были исследованы профили экспрессии мРНК стероидных рецепторов у женщин репродуктивного возраста. Мы также оценили 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 первый десяток менопаузы, после чего начинает снижаться, AR-рецепторов - увеличивается, а PGR- рецепторы экспрессируются в незначительном количестве. 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 ESR1и AR рецепторов одинаков, после чего в группе без атрофических изменений начинается снижаться

Для лечения ВВА нами были разработаны 2 схемы назначения препарата: Группа А принимала лечение лиофилизированной культурой лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриолом в дозировке 0,2 мг, прогестероном - 2,0 мг по 2 капсуле в течение 3 недель, после чего по 1 капсуле ежедневно 9 недель - схема 1, где курсовая доза эстриола составила 21 мг, а группа В - лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол в дозировке 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг по 1 капсуле ежедневно 3 недели, далее через день - 9 недель- схема 2, где курсовая доза эстриола составила 10,5 мг. Участники в группах лечения хорошо переносили терапию, из 46 пациентки трехмесячный курс лечения закончили 41 (89%). После проведенного лечебного курса, пациентки обеих групп отметили улучшение своего состояния, облегчение или полную редукцию жалоб. В обеих группах лечения отмечено сопоставимое снижение вульвовагинальных симптомов на фоне применения терапии локальным комбинированным препаратом, содержащим эстриол, лактобациллы и прогестерон. Однако при анализе жалоб по 5-ти бальной шкале D. Barlow отмечалось статистически значимое снижение интенсивности симптомов в группе А ($p < 0,0001$) по сравнению с проведенной низкодозированной схемой лечения в группе В. На фоне проведенного лечения пациентки обеих групп отметили повышение качества жизни и сексуальной функции по мере уменьшения и исчезновения симптомов ВВА. На фоне применения схемы 1 лечения через 12 недель увеличилось количество сексуально-активных женщин. Исходно пациентки двух групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности постменопаузы, ИСЭВ и рН вагинального отделяемого между собой пациентки. 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. По окончании лечения в двух группах отметили статистически значимое снижение как рН влагалища, так и ИСЭВ ($p < 0,0001$). Однако стоит отметить, что схема 1 локальной комбинированной терапии обладает более высокой эффективностью в восстановлении количественного состава клеток эпителия влагалища по сравнению с низкодозированной схемой 2 ($p < 0,0001$).

Важно отметить, что в мировой литературе встречается очень большое количество публикаций, посвященных терапии ВВА, где авторы отмечают благоприятное влияние локальной терапии не только эстрогенами, но и андрогенами. Большое количество публикаций посвящено использованию интравагинального геля дегидроэпиандростерона (DHEA) для лечения ВА [39]. На сегодняшний день большая часть данных положительного влияния DHEA основана на данных рандомизированного исследования, проведенного Labrie и его коллегами. Крем с 0,5%-ми (6,5 мг) DHEA оказался оптимальным для лечения вагинальной атрофии и существенно не повлиял на сывороточный уровень эстрогенов [105]. В настоящее время в литературе есть предварительные данные исследования об локальном применении тестостерона как об альтернативе лечения ВВА. Было показано, что интравагинальное применение тестостерона в виде монотерапии или в сочетании с локальным эстрогеном уменьшает диспареунию, улучшает увлажнение слизистых половых путей, повышает либидо и удовлетворение половой жизнью по сравнению с плацебо [106-108]. В Российской Федерации нет зарегистрированных андрогеновых препаратов для лечения ВВА. Полученные данные об экспрессии мРНК генов андрогеновых рецепторов в вагинальной стенке могут обосновать альтернативное назначение локальной терапии андрогенами для коррекции симптомов вульвовагинальной атрофии пациенткам с наличием противопоказаний к назначению терапии эстрогенами.

В работе А.Мюеск и соавторов была описана эффективность ультранизких доз эстриола (0,03 мг.) в сочетании с жизнеспособными *Lactobacillus acidophilus* при ВВА. Было выявлено, что комбинация эстриола и

лактобактерий в течение 12 недель была достаточна для достижения статистически и клинически значимых результатов, включающих улучшение объективных параметров (ИСЭВ, рН, повышение доли лактобактерий в ОБМ), а также повышение качества жизни женщин в постменопаузе. На фоне применения местной гормональной терапии увеличивается содержание лактобактерий в микробиоте влагалища [101-103]. Наше исследование согласуется с результатами других ученых. Согласно полученным данным, применение местных гормональных препаратов привело к увеличению количества лактобацилл в микробиоте влагалища. По данным ПЦР диагностики микробиоценоз слизистой оболочки влагалища исходно у женщин в группах лечения характеризовался резким снижением количества лактобактерий, а после проведенного курса лечения было отмечено повышение количества лактобактерий ($p < 0,0001$). Через 12 недель терапии получено изменение структуры лактофлоры у пациенток с IV типом бактериального сообщества микробиоты влагалища. До лечения данный тип сообщества характеризовался полным отсутствием лактобацилл. После лечения в группе А после возрасало абсолютное *L. Gasseri* ($p=0,001$); *L. Johnsonii* ($p=0,002$), также в незначительном количестве обнаруживали *L. Crispatus* ($p=0,003$). В группе В также появляются *L. Gasseri* ($p=0,010$) и *L. Johnsonii* ($p=0,012$), однако *L. Crispatus* отсутствовали. При этом доля лактобактерий оставалась незначительной по сравнению с условнопатогенной микрофлорой, что обусловило отнесение этих женщин к IV типу бактериального сообщества.

На фоне обеих схем проводимой локальной комбинированной терапии прослеживается статистически значимое снижение экспрессии генов стероидных рецепторов, что и свидетельствует об эффективности применяемой терапии.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, позволяют расширить представление о патогенезе вульвовагинальных симптомов у женщин в постменопаузе. На фоне гипоэстрогении происходит прогрессивное изменение качественных и количественных характеристик микробиоты влагалища:

уменьшается ОБМ и снижается доля лактобацилл в составе микробиоты, а доминирующей флорой становятся факультативно - аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Прослеживается взаимосвязь вульвовагинальных симптомов не только с атрофическими изменениями слизистой эпителия влагалища, но и с происходящими изменениями в составе микробиоты. Доминирующим типом бактериального сообщества становится IV тип, где практически отсутствуют лактобациллы. Сухость влагалища статистически значимо ассоциирована с доминирующим IV ТБС, независимо от состояния эпителия влагалища. Проведенное 12 недельное лечение позволяет отметить преимущества применения локального комбинированного препарата, содержащего лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол 0,2 мг, прогестерон - 2,0 мг, по схеме 1, где курсовая доза эстриола составила 21 мг, где был получен выраженный клинический эффект - статистически значимое снижение интенсивности симптомов ВВА и улучшения качества жизни. Это имеет особое клиническое значение, поскольку более выраженный эффект на вульвовагинальные симптомы подтверждает научную гипотезу, что на степень тяжести симптомов существенное влияние оказывают изменение количественного и качественного состава микробиоты и состояние слизистой эпителия влагалища.

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 $2 \cdot 10^7$ 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 pH влагалищного секрета для выявления пациентов с IV типом бактериального сообщества. Значение pH 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 Do-*

derleini 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 сокращений и условных обозначений

ВВА - вульвовагинальная атрофия

ГУМС - генитоуринарный менопаузальный синдром

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон

ДГЭА (DHEA) - дегидроэпиандростерон

ИВЗ - индекс вагинально здоровья

ИМТ - индекс массы тела

ИМП - инфекция мочевыводящих путей

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

ИСЭВ - индекс созревания эпителия влагалища

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

М-эхо - маточное эхо

ОБМ - общая бактериальная масса

ОТ-ПЦР – обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ - полимеразная цепная реакция в реальном времени

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

ТБС- тип бактериального сообщества

УПМ - условно-патогенные микроорганизмы

США – Соединенные Штаты Америки

AR - андрогеновые рецепторы

AUC - area under the curve (площадь под кривой)

CST - community state types

ER - эстрогеновые рецепторы

E2 - эстрадиол

H₂O₂ - перекись водорода

NAMS - North American Menopause Society

PGR- прогестероновые рецепторы

Se -чувствительность

Sp - специфичность

ТН- тирозингидроксилаза

VSQ - Vulvovaginal Symptoms Questionnaire

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аномалии развития органов женской репродуктивной системы: новый взгляд на морфогенез / Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 4.– С. 10–19.
2. Вагинальная атрофия / Глазунова А.В., Юренева С.В., Ермакова Е.И. // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2.- С.21-26.
3. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Клинические рекомендации (проект). Менопауза. 2015; 1:18 / Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В.// Климактерий .-2015.№1.- С.3-23.
4. Балан, В. Е. Урогентальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормональная терапия): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01/ Балан Вера Ефимовна. – М., 1998.– 305 с.
5. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полилимеразной цепной реакции: что есть норма? / Е. С. Ворошилина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1 – С. 57–65.
6. Возможности гормональной терапии урогенитальной атрофии у женщин / В. Е. Балан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6 – С. 113–116.
7. Есефидзе, Ж. Т. Клинико-патогенетические особенности вагинальной атрофии в постменопаузе: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01// Ж. Т. Есефидзе – М.,

2002. – 168с.

- 8.** Использование современных лабораторных технологий в видовой идентификации лактобактерий при оценке состояния микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста / Т. В. Припутневич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1 – С. 76–80.
- 9.** Поликлиническая гинекология (клинические лекции) / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. Вып. 3 – 640 с.
- 10.** Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®) / Г. Т. Сухих [и др.] – М.: Медицинская технология, 2011. – 33 с.
- 11.** Руководство по эндокринной гинекологии - Е.М. Вихляева - Практическое руководство / Е. М. Вихляева [и др.] – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. Вып. 3– 784 с.
- 12.** Сметник, В.П. Эстрогены. / В. П. Сметник – М.: Практическая медицина, 2012. – 176 с.
- 13.** Вульвовагинальная атрофия: симптомы, влияние на эмоциональное благополучие, качество жизни и сексуальную функцию / Глазунова А.В., Юренева С.В., Ежова Л.С. // Акушерство и гинекология. –2015 –№12 –с.97-102.
- 14.** Глазунова А.В. Клинико-патогенетическое обоснование ведения женщин с вагинальной атрофией в постменопаузе с учетом особенностей микробиоценоза влагалища и отдельных звеньев локального иммунитета: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01// А.В. Глазунова/ – М., 2017. – 151с.
- 15.** Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полилимеразной цепной реакции: что есть норма? / Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., Е.Э., Хаютин Л.В. Плотко// - Акушерство и гинекология. 2011;- №1:- С. 57–65
- 16.** Возможности гормональной терапии урогенитальной атрофии у женщин/ Балан В.Е., Ковалева Л.А., Амирова Ж.С., Рафаэлян И.В.//- Акушерство и гинекология. 2011;- № 6:- С. 113–116.
- 17.** Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе/

Есефидзе Ж.Т. //- РМЖ; 9: 370.

18. Возможности гидролизата плаценты человека в комплексном лечении симптомов генитоуринарного синдрома в постменопаузе/ Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Бебнева Т.Н., Поликарпова С.Р.// Гинекология /2017/Т.19.№1/ С.27-30.
19. Микробиом влагалища - стабильность и нестабильность: современные взгляды на проблему/ Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Смирнов Т.В./Доктор.Ру ./2014.№S1/ С. 21-24.
20. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview / Sinha A, Ewies AA.//- Climacteric 2013; № 16: - P 305-12.
21. Menopausal vulvovaginal atrophy: comparative effectiveness of vaginal therapies / T. Fernandes, Adriana O. Pedro, Luiz F. Vaccaro, Lucia S. Costa-Paiva, et al. //- FAPESP 2011/ 14775-9.
22. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause/ Nappi RE, Palacios S. //- Climacteric 2014; № 17: - P 3-9.
23. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy/ Nappi RE, Kokot- Kierepa M. //- Maturitas 2010; № 67: - P 233-8.
24. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause/ Hyun-Kyung Kim, So-Yeon Kang, Youn-Jee Chung et al. //- Journal of Menopausal Medicine 2015; № 21: - P 65-71.
25. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society/ Portman DJ, Gass ML;//- Menopause 2014; 21:1063–8.
26. Vulvovaginal complaints. In Lobo RA, ed. Treatment of the Postmenopausal Woman, 3rd edn/ Bachmann G, Cheng RJ, Rovner E. //- New York: Elsevier, 2007: 263 – 9.
27. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women / Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, et al. // -Br J ObstetGynaecol 1997; № 104:- P 87 – 91.

- 28.** The urogenital system and the menopause / Calleja-Agius, M. Brincat // - *Climacteric* 2015;18(Suppl 1):- P18–22.
- 29.** Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva/ O' Connell TX, Nathan LS, Satmary WA , Goldstein AT . // - *Am FamPhysician* 2008; 77: 321 – 6.
- 30.** Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for uro-genital atrophy/ Archer DF. // - *Menopause* 2010;- №17: - P 194-203.
- 31.** Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating lactobacilli/ Klebanoff S J, Hillier S L, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. // - *J Infect Dis* 1991; № 164: - P 94 – 100.
- 32.** Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women/ Milsom I , Arvidsson L, Ekelund P , Molander U, Eriksson O. // - *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; - № 72:- P 286 – 91.
- 33.** Menopause and the postmenopausal woman/ Panay N. // - In Edmonds DK, ed. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology*, 7th edn. Oxford: Blackwell Publishing, 2008: 479 – 95.
- 34.** Vulvar transepidermal water loss (TEWL) decay curves. Effect of occlusion, delipidation, and age/ Oriba HA, Maibach HI. // - *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 461 – 5.
- 35.** Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women/ Semmens J P, Wagner G . // - *JAMA* 1982; № 248: P 445 – 8.
- 36.** Brief sexual inquiry in gynecologic practice/ Bachmann GA, Leiblum SR, Grill J. // - *Obstet Gynecol* 1989;- № 73: - P 425 – 7.
- 37.** Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation/ Avis NE, Brockwell S, Randolph JF, Jr., Shen S, Cain VS, Ory M, et al. // - *Menopause* 2009; № 16: - P 442-52.
- 38.** Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey / Nappi RE, Kokot-Kierepa M. // - *Climacteric* 2012; № 15: - P 36-44.

- 39.** The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;- №20: 888-902; quiz 3-4.
- 40.** Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause/ R.E. Nappi, S. Palacios, //- *Climacteric* 2014; -№17; - P 3–9.
- 41.** Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy/ S.J. Parish, R.E. Nappi, M.L. Krychman, S. Kellogg-Spadt, J.A. Simon, J.A. Goldstein, S.A. Kingsberg, *Int. J. Womens Health* 2013; - № 5 ;-P 437–447.
- 42.** Nyirjesy, P. Postmenopausal vaginitis. / P. Nyirjesy // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2007. – Vol. 9, № 6– P. 480–484.
- 43.** Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. / S. Srinivasan [et al.] // *PLoS One* – 2012. – Vol. 7, № 6– e37818c.
- 44.** Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women / T. Yamamoto [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2009. – Vol. 22, № 1– P 11–28.
- 45.** Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. / R. M. Brotman [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202, № 12–P 1907–1922.
- 46.** Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. / C. R. Cohen [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 6– e1001251c.
- 47.** Bakken, L.R. Separation and purification of bacteria from soil. / L. R. Bakken // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1985. – Vol. 49, № 6– P 1482–1489.
- 48.** Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness/ Hummelen R., Macklaim J.M., Bisanz J.E., Hammond J.A., McMillan A., Vongsa R., Koenig D., Gloor G.B., Reid G. // - *PLoS One*. 2011; 6(11): e26602. doi: 10.1371/journal.pone.0026602
- 49.** Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy/ Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., Fadrosch D., Chang K., Sil-

ver M.I., Viscidi R.P. Burke A.E., Ravel J., Gravitt P.E. // - Menopause. 2014; 21(5): 450-8.

50. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization/ D Toft , J Gorski// - Proc Natl Acad Sci USA; 1966; 55(6): 1574–1581.

51. The localization of estrogen receptor alpha and its function in the ovaries of postmenopausal women/ Brodowska A1, Laszczynska M, Starczewski A, Karakiewicz B, Brodowski J.// - Folia Histochem Cytobiol. 2007;45(4):325-30.

52. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues/ Taylor AH1, Al-Azzawi F// - J Mol Endocrinol. 2000 Feb;24(1):145-55.

53. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs/ Pelletier G1, El-Alfy M.// - J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4835-40.

54. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women/ Gebhart JB1, Rickard DJ, Barrett TJ, Lesnick TG, Webb MJ, Podratz KC, Spelsberg TC.// - Am J Obstet Gynecol. 2001 Dec;185(6):1325-30; discussion 1330-1.

55. Estrogen and progesterone receptors in the human vagina/ Di Carlo F, Racca S, Gallo E, et al. // - J Endocrinol Invest 1985;8:131–4.

56. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women/ Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J.// - Fertil Steril 1999;71:1099–102.

57. Expression of estrogen receptor isoforms and messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women/ Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al// - Am J Obstet Gynecol 2001;185:1325–31.

58. Expression of estrogen receptor- and – in anterior vaginal walls of genuine stress incontinent women/ Fu X, Rezapour M, Wu X, Li L, Sjogren C, Ulmsten U. // - Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003;14:276–81.

59. Factors associated with estrogen receptors-alpha (ER-alpha) and -beta (ER-beta) and progesterone receptor abundance in obese and non obese pre- and post-menopausal

women/ Meza-Munoz DE, Fajardo ME, Perez-Luque EL, Malacara JM. //- Steroids 2006;71:498–503.

60. Differential effects of selective estrogen receptor modulators on the vagina and its supportive tissues/ Rui Liang, Katrina Knight, Alexis Nolfi, et al //- Menopause; 2015; №2- P129-137.

61. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina/ Cavallini A1, Dinero E, Giocolano A, Caringella AM, Ferreri R, Tutino V, Loverro G. //- Maturitas. 2008 Mar 20;59(3):219-25.

62. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee/ Cardozo L1, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. //- Obstet Gynecol. 1998 Oct;92(4 Pt 2):722-7.

63. Metabolism of androgens, estrogens and corti-coids/ Dorfman RI. //- Am J Med 1956;21:679-687.

64. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings/ Simpson ER. //- Fertil Steril 2002;77(Suppl 4):S6-S10.

65. The molecular biology, biochemistry and physiology of human steroidogenesis and its disorders/ Miller WL, Auchus RJ //- Endocr Rev 2011;32:81-151.

66. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause/ Traish AM1, Vignozzi L2, Simon JA3, Goldstein I4, Kim NN5. //- Sex Med Rev. 2018 Oct;6(4):558-571.

67. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology / Labrie F, Martel C, Bélanger A, et al. //- J Steroid Biochem Mol Biol 2017;168:9-18.

68. Molecular biology of the androgen receptor/ Gelmann EP. //- J Clin Oncol 2002;20:3001-3015.

69. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview/ Heinlein CA, Chang C. //- Endocr Rev 2002;23:175-200.

- 70.** An immunohisto-chemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina/ Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, et al. //- Br J Obstet Gynaecol,1998;105:216-222.
- 71.** Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status/ Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. //- Fertil Steril 2003;79:925-931.
- 72.** Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions/ Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, et al. //- Int J Impot Res 2013;25:7-11.
- 73.** Immunocytochemical localization of estrogen receptors a and b in the human reproductive organs/ Pelletier G, El-Alfy M. //- J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4835-4840.
- 74.** Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis/ Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F//- Br J Dermatol 2008;158:319-328.
- 75.** Autoradiographic analysis of cell proliferation kinetics in human genital tissues. I. Normal cervix and vagina/ Averette HE, Weinstein GD, Frost P. //- Am J Obstet Gynecol 1970;108:8-17.
- 76.** Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial/ Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, et al. //- Menopause 2016;23:792-798.
- 77.** Proliferation effect of testosterone propionate on human vaginal epithelium/ Salinger SL. //- Acta Endocrinol 1950;4:265- 284.
- 78.** Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones/ Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, et al //-JAMA 1983;249:2195-2198.
- 79.** Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study/ Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. //- Oncologist 2011; 16:424-431.

- 80.** VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause/ Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al;/- Menopause 2016;23:243-256.
- 81.** Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity/ Pessina MA, Hoyt RFJr, Goldstein I, et al. //- Endocrinology 2006;147:61-69.
- 82.** Androgenic action of dehydroepiandrosterone (DHEA) on nerve density in the ovariectomized rat vagina/ Pelletier G, Ouellet J, Martel C, et al. //- J Sex Med 2013;10:1908-1914.
- 83.** Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in post-menopausal women/ Griebeling TL, Liao Z, Smith PG. //- Menopause 2012;19:630-635.
- 84.** Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat/ Ting AY, Blacklock AD, Smith PG. //- Biol Reprod2004;71:1397-1404.
- 85.** Effects of long-term high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor-a and -b expression of young women/ Baldassarre M, Giannone FA, Foschini MP, et al. //- Int J Impot Res 2013;25:172- 177.
- 86.** Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study/ Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. //- J Sex Med, 2011;8:202–12.
- 87.** World Health Organization. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360 advisory note 2012 [7 July 2015].
- 88.** Mucosal irritation potential of personal lubricants relates to product osmolality as detected by the slug mucosal irritation assay/ Adriaens E, Remon JP. //- Sex Transm Dis 2008;35:512–16.
- 89.** Urogenital atrophy: prevention and treatment/ Willhite LA, O'Connell MB. //- Pharmacotherapy 2001;21:464–80.

- 90.** Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study/ Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Short RA, Evenson DP // *FertilSteril* 2008;89:375–9.
- 91.** Managing urogenital atrophy. / S. Palacios // *Maturitas* – 2009. – Vol. 63, № 4– P. 315–323.
- 92.** Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. / C. Castelo-Branco[et al.] // *Maturitas* – 2005. – Vol. 52, Suppl 1 – P. 46-52.
- 93.** North American Menopause Society The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women / North American Menopause Society // *Menopause* – 2007. – Vol. 14, № 3– P. 357–369.
- 94.** Palacios, S. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. / S. Palacios, A. Mejía, J. L. Neyro // *Climacteric* – 2015. – Vol. 18 Suppl 1 – № sup1 – P. 23–32.
- 95.** Sturdee, D.W. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. / D. W. Sturdee, N. Panay, International Menopause Society Writing Group // *Climacteric* – 2010. – Vol. 13, № 6– P. 509–531.
- 96.** Pickar, J.H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy / J. H. Pickar // *Maturitas* – 2013. – Vol. 75, № 1– P. 3–9.
- 97.** Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?/ Edwards D, Panay N.// *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):151-61.
- 98.** Suckling, J.A. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women / под ред. J.A. Suckling. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006. – CD001500c.
- 99.** Sturdee, D.W. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. / D. W. Sturdee, N. Panay, International Menopause Society Writing Group // *Climacteric* – 2010. – Vol. 13, № 6– P. 509–531.
- 100.** Pitkin, J. Urogenital atrophy / J. Pitkin, M. Rees, British Menopause Society Council // *Menopause Int.* – 2008. – Vol. 14, № 3– P. 136–273.
- 101.** Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy / U. Jaisamrarn [et al.] // *Climacteric* – 2013. – Vol. 16, № 3– P. 347–355c.

- 102.** Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis/ Shen J1,2,3, Song N1,2, Williams CJ4,5, Brown CJ6,5, Yan Z7, Xu C1,2, Forney LJ6,5.// - Sci Rep. 2016 Apr 22;6:24380.
- 103.** Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review/ Mueck AO1,2, Ruan X1,2, Prasauskas V3, Grob P3, Ortmann O4.// - Climacteric. 2018 Apr;21(2):140-147.
- 104.** Persistence of Lactobacilli in Postmenopausal Women - A Double-Blind, Randomized, Pilot Study/ Kwak YK1, Daroczy K, Colque P, Kühn I, Möllby R, Kopp Kallner H.// - Gynecol Obstet Invest. 2017;82(2):144-150.
- 105.** Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. / F. Labrie [et al.] // Climacteric – 2011. – Vol. 14, № 2– P 282–300.
- 106.** Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial/ Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. // - J Sex Med/2014;11:1262-1270.
- 107.** Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial/ Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Baccaro LF, Pinto-Neto AM.// - Menopause 2016;23:792-798.
- 108.** A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women/ Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A.// - J Sex Med 2010;7:1284-1290.
- 109.** A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy/ Bell RJ1, Rizvi F, Islam RM, Davis SR.// - Menopause. 2018 Jun;25(6):704-709.
- 110.** Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions/ Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, et al.// - Int J Impot Res 2013;25:7-11.
- 111.** The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy/ Yildirim B, Kaleli B, Duzcan E, Topuz O. // - Maturitas 2004;49: 334 – 7.
- 112.** Topical oxytocin reverses vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-

- blind randomized pilot study/ Jonasson AF, Edwall L.// Menopause Int 2011; 17: 120 – 5.
- 113.** Treatment of vaginal atrophy. /Domoney C. //-Womens Health 2014; 10: 191 – 200.
- 114.** Menopause./ Takahashi TA , Johnson KM. //- Med Clin North Am 2015; 99: 521 – 53.
- 115.** Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society/ Portman DJ, Gass ML; //- JSexMed 2014;11:2865-2872.
- 116.** Postmenopausal vaginal atrophy correlates with decreased estradiol and body mass index and does not depend on the time since menopause. / A. Repse-Fokter, I. Takac, S. K. Fokter // Gynecol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 24, № 7– P. 399–404.
- 117.** Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. / T. L. Griebeling, Z. Liao, P. G. Smith // Menopause – 2012. – Vol. 19, № 6– 630–5c.
- 118.** Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. / L. Pandit, J. G. Ouslander // Am. J. Med. Sci. – 1997. – Vol. 314, № 4– P. 228–259.
- 119.** The detection and management of vaginal atrophy. / S. L. Johnston [et al.]y // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2004. – Vol. 26, № 5– P. 503–518.
- 120.** Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. / E. O. Laumann, A. Paik, R. C. Rosen // JAMA – 1999. – Vol. 281, № 6– P. 537–581.
- 121.** Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. / V. L. Handa [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 8, № 2– P. 215–223.
- 122.** Temporal Shifts in Microbial Communities in Nonpregnant African-American Women with and without Bacterial Vaginosis. / J. Wertz [et al.] // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 2008– 181253c.
- 123.** The aging gut microbiota: New perspectives / E. Biagi [et al.] // Ageing Res. Rev. – 2011. – Vol. 10, № 4– C. P. 428–857.

- 124.** Sturdee, D.W. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. / D. W. Sturdee, N. Panay, International Menopause Society Writing Group // *Climacteric* – 2010. – Vol. 13, № 6– P. 509–531.
- 125.** Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. / R. Hummelen [et al.] // *PLoS One* – 2011. – T. 6 – № 11– e26602c.
- 126.** The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire / E. A. Erekson [et al.] // *Menopause J. North Am. Menopause Soc.* – 2013. – Vol. 20, № 9– P. 973–979.