Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Особенности клинических проявлений урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе с вагинальными инфекциями в анамнезе и методы их коррекции

Информационно-методическое письмо

МАКС ПРЕСС

МОСКВА – 2019

УДК 618
ББК 57.16
О-72

Авторы:
д.м.н., проф. *В.Е. Балан*, к.м.н. *Е.В. Тихомирова, А.В. Царькова, Е.М.Панина*, к.м.н. *Ю.П. Титченко*

Рецензенты:
член-корр. РАН, д.м.н., проф. *Е.В. Уварова* – руководитель 2-го гинекологического отделения (детской гинекологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России;
д.м.н., проф. *А.З. Хашукоева* – профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

О-72 **Особенности клинических проявлений урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе с вагинальными инфекциями в анамнезе и методы их коррекции :** Информационно-методическое письмо / В.Е. Балан и др. – Москва : МАКС Пресс, 2019. – 20 с.
ISBN 978-5-317-06438-9

Информационно-методическое письмо посвящено вопросам диагностики и лечения урогенитальных расстройств (УГИ) у женщин в пери- и постменопаузе с различными вагинальными инфекциями в анамнезе. Представлены клинические проявления урогенитальной атрофии, возможности ее ранней диагностики, показаны возможности комбинированной терапии различных форм УГР, освещены вопросы профилактики рецидивирования данной патологии. Описаны оптимальные, комбинированные и индивидуализированные методы лечения УГР.

Информационно-методическое письмо предназначено для врачей акушеров-гинекологов.

УДК 618
ББК 57.16

Методическое издание

Напечатано с готового оригинал-макета
Подписано в печать 04.07.2020 г.
Формат 60x88 1/16. Усл.печ.л. 1,25. Тираж 100 экз. Заказ 110.

Издательство ООО "МАКС Пресс".
Лицензия ИД N 00510 от 01.12.99 г.
119992, ГСП-2, Москва, Ленинские горы,
МГУ им. М.В. Ломоносова,
2-й учебный корпус, 527 к.
Тел. 8(495)939-3890/91. Тел./Факс 8(495)939-3891.

ISBN 978-5-317-06438-9

© МОНИИАГ, 2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)

СОГЛАСОВАНО:

И.о. Министра здравоохранения
Правительства
Московской области
Е.Ю. Отнева
«13» января 2020г.

УТВЕРЖДАЮ:

Директор
ГБУЗ МО МОНИИАГ
докт. мед.наук, профессор
В.А. Петрухин
«19» декабря 2019г.

Особенности клинических проявлений урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе с вагинальными инфекциями в анамнезе и методы их коррекции

Информационно-методическое письмо

СОГЛАСОВАНО:

Зам. министра здравоохранения
Правительства
Московской области
С.И. Лазарева
«10» января 2020г.

Зав. отделом организации
акушерско-гинекологической
помощи
О.Е. Митрофанова
«10» января 2020г.

Москва

2019

ВВЕДЕНИЕ

Проявления генитоуринарного менопаузального или урогенитального синдрома (ГУМС, УГС) связаны непосредственно с возникновением дистрофических явлений в эпителии влагалища и уротелии [1,2]. Дефицит эстрогенов приводит к истончению многослойного плоского эпителия, уменьшению количества лактобактерий в связи с нехваткой основного их питательного вещества – гликогена и, как следствие, к увеличению pH влагалища. Известно, что длительно существующие инфекционные процессы во влагалище также приводят к нарушению кровоснабжения влагалищной стенки и, вероятно, могут усугублять проявления урогенитальной атрофии в период пери и постменопаузы. Это необходимо учитывать при выборе терапии проявлений вульвовагинальной атрофии.

Вагинальная атрофия (ВА) является частью генитоуринарного менопаузального или урогенитального синдрома – симптомокомплекса, ассоциированного со снижением уровня половых стероидов, прежде всего, эстрогенов, характеризующегося рядом вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических процессов в эстроген-зависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта. Изменяющаяся номенклатура внесла в имеющуюся терминологию свой вклад: к атрофическому вагиниту, урогенитальной атрофии, добавился генитоуринарный менопаузальный синдром (GSM, ГУМС). Термин был предложен Североамериканским обществом по менопаузе (NAMS) [17], хотя многие критикуют это обозначение естественных изменений как «синдром». В Российской терминологии с 1998 принято обозначение этих симптомов, как УГА или УГР, УГС (урогенитальная атрофия, урогенитальные расстройства или урогенитальный синдром) включающие как вагинальные, так и мочевые симптомы.

Атрофические изменения в урогенитальном тракте – один из основных «маркеров» развития эстрогенного дефицита [3], хотя его типичные клинические проявления в период перехода в менопаузу могут «маскироваться» выраженными вегетативными симптомами. Урогенитальный тракт очень чувствителен к возрастному снижению уровня половых стероидов, особенно эстрогенов: около

половины всех женщин в постменопаузе испытывают симптомы, связанные с урогенитальной атрофией. Вместе с тем, в сознании пациенток и врачей есть путаница в отношении разницы между местной и системной менопаузальной гормональной терапией и фазой задержки появления урогенитальных симптомов от трех до пяти лет с момента менопаузы. Таким образом, менопауза не всегда рассматривается как причина их появления.

Атрофические процессы, вызванные снижением уровня эстрогенов, захватывают соединительнотканные и мышечные структуры влагалища, а также мышцы тазового дна, уретры, мочевого пузыря и слизистую оболочку влагалища. Высокая чувствительность вышеуказанных структур к эндо- и экзогенным эстрогенам обусловлена их эмбриологической общностью: влагалище, уретра, мочевой пузырь и нижняя треть мочеточников развиваются из единого урогенитального синуса [1,11]. Слизистая оболочка влагалища состоит из четырех основных слоев эпителиальных клеток: базальный слой; парабазальный слой (или митотически-активный); промежуточный гликогенсодержащий слой; поверхностный (слущивающийся). Эстрогеновые рецепторы располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях влагалища и практически отсутствуют в промежуточном и поверхностном. Митотическая активность базального и парабазального слоев вагинального эпителия блокируется при дефиците половых стероидов. Дефицит эстрогенов может привести к уменьшению и потере эластичности стенок влагалища вместе с уменьшением выделений и истончением вагинального эпителия [14,15]. Отсутствие транссудата усиливает трение и истончение вагинальных эпителиальных слоев, увеличивается риск микротравмы, повышающей риск развития инфекционных осложнений. Этот риск увеличивается из-за истощения запасов гликогена в клетках вагинальной слизистой оболочки, уменьшения колонизации лактобактерий, что приводит к уменьшению естественной кислотности, которая обычно и создает барьер для развития инфицирования.

Транссудат, возникающий вследствие ишемии в атрофичном и истонченном вагинальном эпителии, очень часто ошибочно принимается за проявления инфекции, но это уточняется при правильно проведенном обследовании, особенно в

том случае, если одним из симптомов является неприятный запах, который часто возникает при анаэробной инфекции. Точно так же и болезненность в мочевом пузыре, частота мочеиспускания и ургентность (неотложность) при мочеиспускании могут быть ошибочно приняты за истинную инфекцию мочевыводящих путей, которая является статистически более распространенной, но в подавляющем большинстве случаев имеет место атрофический псевдоцистит. Для дифференциации следует использовать анализ средней порции мочи. Гипоэстрогения может приводить к сокращению передачи нервных импульсов, изменять чувствительность, так что ранее эротически приятные ощущения теперь могут восприниматься как неприятные и болезненные; развитие ишемии вследствие снижения кровотока и уменьшения количества сосудистых сплетений еще больше ухудшает ситуацию [16].

Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена, являющегося питательной средой для лактобактерий. Это ведет к полной элиминации из влагалищного биотопа его основного компонента – лактобацилл. Вследствие расщепления гликогена, который образуется в эпителии влагалища при условии наличия достаточного количества эстрогенов, образуется молочная кислота, обеспечивающая кислую среду влагалища (в пределах колебаний pH от 3,8 до 4,4). Подобный защитный механизм приводит к подавлению роста патогенных и условно-патогенных бактерий [1,5]. В период постменопаузы слизистая оболочка влагалища утрачивает эти защитные свойства, истончается, легко травмируется с последующим инфицированием не только патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами.

Клиническая картина и диагностика генитоуринарного синдрома

ГУМС – второй по частоте «маркер» наступления климактерия и показание к назначению гормональной терапии. Атрофические изменения в мочевом пузыре и уретре вызывают симптомы псевдоцистита, проявляющегося частыми, болезненными неотложными позывами к мочеиспусканию, дизурией, без отмеченного роста бактерий в средней порции мочи, а также увеличивают частоту возникновения истинной урогенитальной инфекции. Однако, по нашим данным, ее

частота не велика и колеблется от 4,2 до 18% в постменопаузе продолжительностью более 10 лет [1,3,4,6].

У 15% женщин в перименопаузе и 40–75% женщин в постменопаузе отмечаются такие симптомы ГУМС, как сухость – в 27–55%, жжение и зуд во влагалище – 18%, диспареуния (33–41%), повышается риск развития вагинальных и мочевых инфекций (6–8%), что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [7]. Установлено, что почти у половины женщин в возрасте 50–79 лет имеется хотя бы один из симптомов ГУМС [1,7,8]. В целом, около 60% женщин в постменопаузе, не получающих системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ), страдают атрофическими изменениями и нуждаются в назначении местных эстрогенов, до 25% женщин, использующих системную МГТ, по-прежнему испытывают симптомы урогенитальной атрофии [7].

Нашими исследованиями установлено, что изолированные проявления УГС встречаются у 34,3% пациенток. Почти у 65–100% пациенток вагинальные и мочевые симптомы УГС сочетаются. У 68,7% пациенток установлено сочетание симптомов УГС и климактерического синдрома (КС), остеопороза, с рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний [1,2,4].

Единой классификации УГС (ГУМС) не существует.

Клиническая картина

В клинической картине УГС (ГУМС) выделяют следующие симптомы:

–связанные с вагинальной атрофией;

– нарушения мочеиспускания;

– сексуальные нарушения.

Симптомы УГС (ГУМС)

Вульва:

- повышенная чувствительность к химическим и физическим раздражителям, механическим повреждениям и инфекциям;
- зуд;
- отек и болезненные ощущения (вульводиния).

Влагалище:

- сухость и недостаточное увлажнение;
- диспареуния (боль и/или дискомфорт при половом акте);
- ощущение жжения и зуда;
- замедленное заживление механических повреждений и послеоперационных ран;
- рецидивирующие вагинальные выделения;
- кровоточивость вагинальной слизистой;
- посткоитальные кровяные выделения;
- снижение либидо, оргазма.

Мочевой пузырь и уретра

- поллакиурия (частые мочеиспускания — более 8 раз в день);
- ноктурия (пробуждение ночью для мочеиспускания без преобладания ночного диуреза над дневным);
- никтурия – преобладние ночного диуреза над дневным;
- «псевдоцистит» (частые болезненные мочеиспускания при отсутствии объективных признаков заболеваний мочевого пузыря);
- стрессовое недержание мочи (при напряжении) – непроизвольная утечка мочи при чихании, кашле, смехе, сморкании, поднятии тяжести или физической нагрузке;
- ургентное недержание мочи – непроизвольная потеря мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию;
- смешанная форма недержания мочи – непроизвольные потери мочи при сильном позыве в сочетании с недержанием мочи при физической нагрузке;
- рецидивирующие инфекции мочевых путей;
- гиперактивный мочевой пузырь – это синдром, который характеризуется частыми неотложными позывами к мочеиспусканию при условии отсутствия инфекции или другого заболевания мочеполовой сферы с ургентным недержанием мочи или без него.

Диагностика ГУМС подтверждается следующими инструментально-лабораторными методами исследования:

– определение вагинального pH;

– расчет индекса созревания (ИС) вагинального эпителия (появление базальных, парабазальных клеток): ИС= 0,5 • количество промежуточных клеток (%) + 1 • количество поверхностных клеток (%). За норму принимают количество поверхностных клеток – 65% и выше;

– онкоцитология – микроскопическое исследование клеточного материала (мазка) шейки матки и цервикального канала с поверхности шейки матки на атипию;

– фемофлор-скрин – комплексное исследование с применением технологии ПЦР «в режиме реального времени», которое позволяет выявлять безусловно патогенные микроорганизмы, колонизирующие урогенитальный тракт, и давать оценку состояния микробиоценоза, то есть количественных и качественных изменений состава микрофлоры, а также определить степень выраженности дисбаланса условно-патогенной микрофлоры и нормомикрофлоры. Для этого в исследование включено определение суммарной ДНК всех микроорганизмов (общей бактериальной массы) и количества лактобактерий, а также основных анаэробных микроорганизмов, микоплазм и дрожжеподобных грибов, значимых для развития дисбиотических процессов различной степени тяжести;

– кольпоскопическое исследование;

– УЗИ малого таза;

– индекс вагинального здоровья (в баллах от 1 до 5) (табл. 1).

При наличии нарушений мочеиспускания необходимо проводить следующую оценку:

– дневников мочеиспускания (частоту дневных и ночных мочеиспусканий, потерь мочи при напряжении и/или при неотложных позывах на мочеиспускание);

– функциональных проб (Вальсальвы и кашлевой);

– результатов комплексного уродинамического исследования (физиологического и максимального объема мочевого пузыря, максимальной скорости потока мочи,

максимального уретрального сопротивления, индекса уретрального сопротивления, наличия или отсутствия внезапных подъемов уретрального и/или детрузорного давления, наличия остаточной мочи).

Таблица 1. Индекс вагинального здоровья G. Bohman [15]

Баллы	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителий	Влажность
1 балл — высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла — выраженная атрофия	Слабая	Скудный 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	Умеренная
5 баллов — норма	Отличная	Достаточный белый	<4,6	Нормальный	Нормальная

Методы лечения

Роль эстрогенного дефицита в развитии ГУМС и его основных симптомов доказана. Поэтому, принимая во внимание патогенез заболевания, терапия эстрогенами является золотым стандартом лечения УГР (ГУМС). Все клинические рекомендации по лечению УГР (ГУМС) сходятся во мнении, что наиболее распространенным и эффективным методом лечения является системная или локальная гормональная терапия эстрогенами в различных формах, так как она достаточно быстро улучшает индекс созревания и увеличивает толщину слизистой оболочки влагалища, снижает pH влагалища и устраняет симптомы заболевания.

Вагинальные формы низкодозированных препаратов эстрогена являются эффективными и безопасными препаратами для лечения пациенток с ВА, включают в себя кремы, таблетки и кольца, содержащие эстриол, представлены в минимальных дозах и минимально абсорбируются.

Лечение пациенток с УГС (ГУМС) представляет собой сложную, длительную и трудоёмкую задачу. Целью терапии является коррекция симптомов, профилактика рецидивов и улучшение качества жизни женщин в климактерическом периоде.

Лечение необходимо начинать рано, при появлении первых симптомов, учитывая, что время ответа на терапию будет зависеть от установленной степени атрофии. Большинство исследователей полагают, что для достижения максимального улучшения требуется 3–4 мес., но, по данным некоторых авторов, атрофические изменения могут потребовать и более длительного времени для нивелирования [6,18]. Кратковременные курсы лечения менее 3–4 мес. приводят к рецидиву симптомов. В разных странах действуют различные рекомендации по ведению больных с урогенитальной атрофией. В Скандинавских странах и Великобритании местное лечение эстрогенами рекомендуют назначать на неопределенный срок с обязательным ежегодным обследованием. По нашему мнению, локальные эстрогены следует назначать пожизненно с переходом через 3–4 месяца на поддерживающую терапию 1–2 раза в неделю.

Влияние эстрогенов на урогенитальный тракт через 3 мес. терапии

При лечении пациенток с ГУМС эстрогенами через 3 мес. Происходят следующие изменения:

– восстановление кровотока в урогенитальном тракте;

– возобновление процессов пролиферации в уротелии и вагинальном эпителии, восстановление популяции лактобацилл;

– нормализация сократительной активности миофибрилл влагалищной стенки, детрузора и уретры;

– улучшение иннервации урогенитального тракта;

– повышение синтеза α- и β-адренорецепторов, мускариновых рецепторов и восстановление чувствительности к норадреналину, ацетилхолину;

– улучшение эластичности коллагена за счет деструкции старого и синтеза нового (III тип);

– влияние на локальный иммунитет.

При сочетании симптомов УГС с другими климактерическими нарушениями выбор индивидуальной системной МГТ проводится по общим принципам после обязательного обследования.

Локальная терапия эстрогенами пациенток с ГУМС имеет ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Она исключает 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 3–4 месяцев лечения. Для сохранения лечебного эффекта терапия назначается практически пожизненно в поддерживающем режиме. После периода насыщения, составляющего 3–4 нед, в последующем доза и кратность приема препарата снижаются (табл. 2).

Таблица 2. Гормональные препараты для локальной терапии больных с ГУМС, зарегистрированные в России

Название препарата	Состав	Форма выпуска
Овестин (MSD)	эстриол 1,0 мг в 1 г	Крем вагинальный
Овестин (MSD)	эстриол 0,5 мг	Свечи
Триожиналь (Безен Хелскеа Рус)	лиофилизированная культура лактобактерий L. casei rhamnosus Doderleini – 341мг; эстриол – 0,2мг; прогестерон – 2,0мг	Капсулы
Эстрокад (Ацино Рус)	Эстриол 0,5 мг, Витепсол S51	Таблетки вагинальные
Овипол-клио (Акрихин, Россия)	эстриол 0,5 мг	Свечи

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Показания к использованию метода

1. Женщины в постменопаузе в возрасте от 50 до 70 лет включительно (под менопаузой понимается 12 мес. природной (спонтанной) аменореи или 12 мес. спонтанной аменореи с уровнем ФСГ в сыворотке крови 40 мМЕ/мл и более).
2. Индекс массы тела (ИМТ): $\leq$34 кг/м^2 и $\geq$19 кг/м^2.
3. Длительность менопаузы – не более 20 лет.

4. Наличие по меньшей мере одного симптома атрофического вульвовагинита: сухости, жжения, зуда, диспареунии, кровотечения из влагалища после полового акта.

5. Наличие признаков вагинальной атрофии по данным гинекологического осмотра.

6. Индекс вагинального здоровья – 2–4 балла.

7. Вагинальный индекс созревания – 65%.

8. Отрицательный результат цитологического исследования на наличие интраэпителиального поражения/неоплазии шейки матки, полученный при скрининге или в период 12 месяцев, предшествующих скринингу.

9. Отрицательный результат маммографического исследования на наличие злокачественных новообразований в молочной железе, полученный при скрининге или в период 12 месяцев, предшествующих скринингу.

Противопоказания к использованию метода

1. Установленная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата.

2. Сопутствующая патология со стороны органов малого таза:

- утеровагинальный пролапс II и более высокой степени;
- маточное кровотечение в постменопаузе или кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- гиперплазия эндометрия (толщина эндометрия ≥4 мм, измеренная во время УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком);
- эндометриоз.

3. Неконтролируемый сахарный диабет.

4. Клинические признаки и симптомы инфекции мочеполовой системы.

5. Острые и хронические заболевания печени с превышением активности печеночных трансаминаз АСТ и/или АЛТ в 2,5 и более раз выше границы нормы.

6. Инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии в течение 6 мес. до скрининга.

7. Перенесенные обширные хирургические вмешательства (в том числе полостные) в течение последних 6 месяцев до скрининга.
8. Онкологические заболевания.
9. Лейомиома матки с размерами миоматозных узлов более 3 см.
10. Системные заболевания соединительной ткани.
11. Порфирия.
12. Язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

При выборе терапии необходимо учитывать, что всем женщинам в пери- и постменопаузе необходимо активно задавать вопросы о наличии симптомов урогенитальной атрофии, вагинальных и мочевых, независимо от того, с какими жалобами пациентка обратилась к гинекологу. Необходимо понимать, что симптомы климактерического синдрома могут быть достаточно тяжелыми и маскировать проявления УГС. Одновременно должна поводиться и диагностика пролапса. Основная цель лечения диагностированной урогенитальной атрофии – это нивелирование симптомов и восстановление нормального кровоснабжения и функции вагинального эпителия.

Для лечения больных с симптомами атрофии, сочетающимися с вегетативными и психо-эмоциональными проявлениями климактерия, используют системную менопаузальную гормональную терапию. При наличии интактной матки с целью защиты эндометрия в состав МТГ, помимо эстрогена, необходимо включать гестаген в циклическом режиме в пременопаузе и непрерывном в постменопаузе. У женщин с хирургической менопаузой (гистерэктомия и пангистерэктомия) проводится монотерапия эстрогенами. Если показанием к операции был наружный генитальный эндометриоз, показана сочетанная терапия (эстрогены + гестагены).

В случаях, когда пациентку беспокоят исключительно симптомы ГУМС, отдают предпочтение локальной терапии эстриолом в виде свечей, крема или капсул, позволяющей избежать большинства системных побочных эффектов. Важно отметить, что эффективность локальной терапии эстриолом составляет 80–90%, в то время как системная МГТ устраняет симптомы ГУМС лишь в 75% наблюдений

[1,2,6,17]. Из трех природных эстрогенов человеческого организма эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую активность. Учитывая слабое пролиферативное действие на эндометрий при использовании эстриола, дополнительное введение прогестагена не требуется. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение эстриола в дозе 0,5мг и 1 мг оказывает выраженный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. В связи с этим, в Российской Федерации в качестве средств первой линии при лечении ГУМС рекомендуют препараты, содержащие 0,5 мг и 0.2 мг эстриола. Локальное применение эстриолсодержащих препаратов является безопасным и эффективным подходом к предотвращению и лечению ГУМС, не имеющим ограничений по возрастному аспекту и длительности лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Если дефицит эстрогенов доказан в генезе симптомов УГС (ГУМС), то вклад инфекционных вагинитов, включая вызванных ИППП, перенесенных женщинами в репродуктивном периоде или в период перехода в менопаузу до настоящего времени еще недостаточно изучен.

В поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ с целью выявления роли инфекционных вагинитов, перенесенных женщинами в репродуктивном периоде, и оптимизации терапии больных с ГУМС обследованы 77 пациенток в возрасте 50−70 лет (средний возраст 55,1±6,3 года) и длительностью постменопаузы от 2 до 15 лет (7,6±4,1 года), обратившихся по поводу различных проявлений климактерического синдрома (приливов, снижения качества сна, раздражительности, эмоциональной лабильности, расстройств концентрации внимания, снижения качества жизни, когнитивных расстройств и т.д.) и симптомов урогенитальной атрофии.

Ни одна из женщин, включенных в данное исследование, не получала менопаузальную гормональную терапию в течение 6 и более мес. до исследования.

Среди 77 обследованных женщин только у 33,7% пациенток (n=26) проявления УГС (ГУМС) были изолированными, у большинства больных (66,3%) отмечалось сочетание симптомов урогенитальной атрофии и климактерического синдрома, кардио-метаболических нарушений, остеопороза и т.д. [1,2,6].

По сочетанию жалоб было выделено 3 клинических варианта урогенитальных расстройств в перименопаузе.

- К 1-му клиническому варианту отнесены пациентки, предъявляющие жалобы на сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареунию (n = 22);
- 2-й вариант составили женщины, предъявляющие жалобы на стрессовое и/или императивное недержание мочи различной степени тяжести (n = 27);
- 3-й вариант – пациентки, испытывающие симптомы вагинальной и цистоуретральной атрофии (n = 28).

Основные жалобы, предъявляемые пациентками, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота симптомов вагинальной атрофии и нарушений мочеиспускания у женщин в менопаузе (n=77)

Симптом	%
Сухость, зуд и жжение во влагалище	64,9
Диспареуния	25,9
Рецидивирующие вагинальные выделения	17,0
Поллакиурия	71,4
Ноктурия	70,7
Недержание мочи при напряжении	35,0
Эпизоды неудержания мочи	12,5
Императивное недержание мочи	3,9
Смешанное недержание мочи	5,3
Псевдоцистит	6,5

Каждая третья женщина (38,9% – 30 пациенток) отмечала в анамнезе перенесенные в репродуктивном периоде вагинальные инфекции. Из них 10 (12,9%) пациенток перенесли кандидоз, у 8 (10,3%) женщин в анамнезе был хламидиоз (проводилось лечение). ВПЧ в репродуктивном возрасте отмечалось у 11 пациенток (14,25%), однако симптоматическое лечение получали только 5 женщин (2,2%), онкоцитологическое исследование ранее у всех соответствовало NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy, отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности). Остальные женщины сообщали при сборе анамнеза о каких-

либо перенесенных вагинальных инфекциях, но затруднялись в их определении и не могли сообщить о характере лечения.

Ведущими жалобами, с которыми женщины обращались за помощью в поликлиническое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ, являлись различные проявления ГУМС: сухость, зуд и жжение во влагалище (64,9%), диспареуния (25,9%) поллакиурия, ноктурия (71,4 и 70,7% соответственно). 45,6% по разным причинам не жили половой жизнью и затруднялись в оценке сексуальной функции, 54,4% имели сексуальные контакты и отмечали ее снижение. Все женщины, участвовавшие в нашем исследовании, связывали появление симптомов урогенитальных расстройств (вагинальной атрофии и нарушения мочеиспускания) с наступлением менопаузы. Однако, у 28 (21,6%) женщин в анамнезе после родов отмечались симптомы нарушения мочеиспускания, нивелировавшие в течение 6−12 мес. Наиболее выраженной была редукция симптомов гиперактивного мочевого пузыря − в 12,9 раз и смешанного недержания мочи – в 8 раз. Указанная динамика позволяет относить беременность и роды к факторам риска развития нарушений мочеиспускания в более поздний период жизни [7,8]. Проявления вульво-вагинальной атрофии у 12 (15,6%) пациенток впервые были отмечены в период перехода в менопаузу, что совпадает с данными Е.В. Тихомировой [3], описавшей раннее начало УГС у 25% женщин.

Указанные жалобы являлись причиной резкого снижения качества жизни: психо-эмоционального дискомфорта, нарушения в личной и сексуальной жизни, препятствием для обычного повседневного контакта с окружающей обстановкой. Нами проведена оценка интенсивности урогенитальных расстройств в менопаузе на основании жалоб пациенток и с помощью шкалы D. Barlow [14] (табл. 4).

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от тяжести урогенитальных расстройств в менопаузе

Степень тяжести УГР	Длительность аменореи, годы	Интенсивность симптомов, баллы по шкале D. Barlow
Легкая степень (n= 37)	от 2 до 3 лет	2 – 3
Средняя степень (n= 33)	от 3 до 6 лет	3 – 4
Тяжелая степень (n= 7)	от 6 лет и более	4 – 5

Полученные данные свидетельствуют о том, что с длительностью постменопаузы интенсивность симптомов урогенитальных расстройств резко возрастает, что, в свою очередь, снижает качество жизни и усложняет лечение.

Перенесенные ранее инфекции определялись у всех пациенток с тяжелой степенью (7 женщин) и у 23 пациенток со средней степенью тяжести УГС. Таким образом, перенесенные в репродуктивном возрасте различные вагинальные инфекции могут служить предиктором более тяжелого течения урогенитальной атрофии, что нужно учитывать при анализе анамнестических данных и как можно раньше проводить обследование пациенток и назначать индивидуально подобранную МГТ.

При проведении **кольпоскопического** исследования определялось истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной слабой окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистом слое. Во всех группах данные расширенного кольпоскопического исследования практически не различались. У обследованных больных слизистая оболочка влагалища имела бледно-розовую окраску, отмечалось умеренное истончение слизистой оболочки влагалища с многочисленными просвечивающими сосудами в подслизистом слое. Проба Шиллера была положительной, слизистая неравномерно и неинтенсивно окрашивалась раствором Люголя, что указывало на значительное снижение содержания гликогена в поверхностных клетках. У женщин с инфекционными вагинитами в анамнезе кольпоскопическая картина была аналогичной.

Как известно, критериями степени тяжести вагинальной атрофии являются жалобы, интенсивность симптомов (шкала D. Barlow), pH влагалищного содержимого, оценка значения зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ) и индекса вагинального здоровья (ИВЗ). Распространена оценка тяжести симптомов по шкале D. Barlow, однако данная оценка является субъективной, так как она зависит от психоэмоциональных особенностей пациентки и ее отношения к возникшим симптомам. В связи с этим для определения тяжести атрофических процессов во влагалище нами было использовано определение pH влагалищного содержимого и индекса вагинального здоровья.

Известно, что показатели вагинального цитологического исследования и pH влагалищного содержимого коррелируют с уровнем эстрогенов плазмы крови и могут служить факторами объективной оценки эстрогенного дефицита [1,9,10] также, как и ЗЗВЭ. Уровень pH, индекс вагинального здоровья и ЗЗВЭ женщин с урогенитальными расстройствами в перименопаузе представлены в табл. 5.

Таблица 5. Уровень pH, ЗЗВЭ, ИВЗ у женщин с УГС в пери- и постменопаузе

Клинические варианты	pH	ЗЗВЭ	ИВЗ
I	5,7 – 6,1	55 – 60	2-3
II	5,8 – 6,5	50 – 60	3-4
III	6,6 – 7,5	55 - 60	3-4

Данные, представленные в табл. 5 показывают, что при всех вариантах течения УГС выявлены признаки умеренной и тяжелой атрофии. Эти результаты еще раз доказывают, что с увеличением длительности постменопаузы нарастание атрофических процессов во влагалище проявляется достоверным увеличением уровня pH, снижением ИВЗ и ЗЗВЭ. У 77 женщин в пери- и постменопаузе, предъявлявших жалобы на урогенитальные расстройства, было проведено комплексное исследование влагалищного содержимого с применением технологии полимеразной цепной реакции «в режиме реального времени» (ПЦР-РВ). Исследование микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ выявило преобладание условно-патогенной, преимущественно анаэробной микрофлоры, снижение количества лактобактерий в 2 и более раз.

Таблица 6. Состояние микробиоценоза влагалища у женщин в пери- и постменопаузе с УГС (n=77)

Состояние вагинального микробиоценоза	Частота выявления	
	абс.	%
Условный нормоценоз	9	11,7
Неспецифический вагинит	17	22
Бактериальный вагиноз	5	6,5
Вагинальная атрофия	46	59,8

В нормальном биотопе количество лактобацилл всегда более 80%. Это состояние называют нормоценозом. Если количество лактобактерий меньше 80%, но больше 20%, это соответствует умеренной вагинальной атрофии. При доле

лактобацилл ниже 20% диагностируется выраженная урогенитальная атрофия). Результаты исследования микробиоценоза влагалища методом ПЦР-РВ 77 пациенток в пери- и постменопаузе с жалобами на УГР представлены в табл. 6.

Из таблицы следует, что у пациенток в пери- и постменопаузе с проявлениями ГУМС выявлены различные состояния микроэкологии: условный нормоценоз, неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз и вагинальная атрофия. Наиболее часто диагностировали вагинальную атрофию (59,8%). Микробиологическое понятие «вагинальная атрофия» появилось в 1998г. [1]. ***Вагинальная атрофия*** – состояние вагинального микроценоза, характеризующееся элиминацией (75,7%) или резким снижением (24,3%) титра лактобацилл при отсутствии массивной колонизации влагалища условно-патогенной микрофлорой (энтерококками, стрептококками, кишечными палочками) и воспалительной реакции в стенке влагалища (число лейкоцитов не превышает 10–20 п/зр.).

В это же время появилось и другое новое микробиологическое понятие – ***условный нормоценоз*** – (переход к вагинальной атрофии) состояние вагинального микробиоценоза, характеризующееся снижением титра лактобацилл на 2–3 порядка в сравнении с нормой репродуктивного возраста, умеренным возрастанием титра условно-патогенной микрофлоры, отсутствием лейкоцитарной реакции.

Второе место по частоте выявления заняли вагинальные инфекции (28,5%): неспецифический вагинит (22%) и бактериальный вагиноз (6,5%). Условный нормоценоз установлен в 11,7% наблюдений.

Таким образом, патологическое состояние вагинального микробиоценоза отмечено у 40,2% женщин, преимущественно за счет неспецифических вагинальных инфекций – 28,5% (неспецифического вагинита – 22% и бактериального вагиноза – 6,5%). Распространенность условного нормоценоза не превышала 11,7%. Перенесенные ранее инфекции не отражались на состоянии вагинального микробиоценоза в постменопаузе при наличии УГС.

Все 77 пациенток в качестве лечения получали препарат с одинаковым содержанием эстриола – 0,5 мг (овестин, эстрокад). Результат терапии представлен в табл. 7.

Таблица 7. Уровень pH, ЗЗВЭ, ИВЗ у женщин с УГС в пери- и постменопаузе после 3 мес. МГТ эстриолом

Клинические варианты	pH	ЗЗВЭ, %	ИВЗ
I	3,8 – 5,0	65-70	4-5
II	3,8 – 5,0	65-70	4-5
III	3,8 – 5,0	65-70	4-5

Таким образом, вне зависимости от клинического варианта через 3 мес терапии все показатели (как видно из табл.7) соответствовали нормоценозу, симптомы УГС не определялись. Все женщины в дальнейшем получали поддерживающую терапию, препаратами, содержащими эстриол.

Заключение

Полученные при проведении работы данные, касающиеся алгоритма обследования пациенток с симптомами ГУМС (УГС), позволяют своевременно выявить урогенитальную атрофию, снизить риск развития осложнений ГУМС (УГС), повысить качество их жизни и предотвратить развитие тяжелых форм дисфункции тазового дна.

Перенесенные в репродуктивном возрасте различные вагинальные инфекции могут служить предиктором более тяжелого течения урогенитальной атрофии, что нужно учитывать при анализе анамнестических данных и, как можно раньше, проводить обследование пациенток и назначать индивидуально подобранную МГТ.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Своевременная диагностика и разработка индивидуального подбора комплексной терапии пациенток в постменопаузе позволили выделить новую группу риска раннего развития урогенитальной атрофии у женщин, перенесших различные вагинальные инфекции в репродуктивном периоде, что снизило риск осложнений, позволило повысить качество жизни пациенток в постменопаузе и предотвратить развитие тяжелых форм генитоуринарного синдрома.

Разработка метода ведения пациенток с УГС, имеющих в анамнезе различные вагинальные инфекции, внедрена в работу акушеров-гинекологов амбулаторного звена в ЛПУ Московской области, а также врачей ГБУЗ МО МОНИИАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балан В.Е. Гинекология. Национальное руководство, 2-е издание, 2019; глава 8.

2. Балан В.Е., Тихомирова Е.В. Царькова А.В., Гаджиева З.К. Современные аспекты лечения урогенитальной атрофии (Итоговый консенсус Британского общества менопаузы). Урологи 2019; 5: 60–64.

3. Тихомирова Е.В. Перименопауза и урогенитальные расстройства. Consilium Medicum 2006; 6: 66–71.

4. Ibe C., Simon J.A. Vulvovaginal atrophy: Current and future therapies (CME). J Sex Med 2010; 7: 1042–1050.

5. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric 2010; 13: 509–522.

6. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmeno- pausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 357–369.

7. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. J Womens Health (Larchmt) 2010; 19: 425–432.

8. Krychman M.L. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. J Sex Med 2011; 8: 666–674.

9. Jha S., Ammenbal M., Metwally M. Impact of incontinence surgery on sexual function: A systematic review and meta- analysis. J Sex Med 2012; 9: 34–43.

10.Goldstein I., Alexander J.L. Practical aspects in the manage- ment of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. J Sex Med 2005; 2: 3: 154–165.

11.Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Women's voices in the meno- pause: Results from an international survey on vaginal atrophy. Maturitas 2010; 67: 233–238.

12.Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal health: Insights, views & attitudes (VIVA). Results from an international survey. Climacteric 2012; 15: 36–44.

13.Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. Prog Brain Res 2010; 182: 97–148.

14.Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M. et al. Urogenital ageing and its (Portman DJ, Gass MLS, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology forvulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society). Maturitas. Published online August 14, 2014.

15.Bohman G. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. Clin Pract Sexuality 1992; 8: 3–8

16.Ewies A.A., Alfhaily F. Topical vaginal estrogen therapy in man- aging postmenopausal urinary symptoms: A reality or a gimmick? Climacteric 2010; 13: 405–418.

17.Pessina M.A., Hoyt R.F., Jr. Goldstein I., Traish A.M. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. Endocrinology 2006; 147: 61–69.

18.Bachmann G., Bouchard C., Hoppe D., Ranganath R., Altomare C., Vieweg A., Graepel J., Helzner E. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. Menopause 2009; 16: 719–727.