

*Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль*

## ВАГИНАЛЬНЫЕ И ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СИСТЕМНОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*T.A. Oboskalova, M.V. Koval*

## VAGINAL END CERVICAL CHANGES IN POSTMENOPAUSE ON THE BACKGROUND OF USE OF DIFFERENT DOSES OF SYSTEMIC MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме.** С целью оценки изменений вагинального и цервикального эпителия у женщин в ранней постменопаузе на фоне системной менопаузальной гормонотерапии (СМГТ) в различных дозировках проведено проспективное, когортное наблюдение 180 пациенток с климактерическим синдромом. Выделено 3 группы в зависимости от дозировки и применения менопаузальной гормонотерапии. Пациенткам 1 группы (n=60) был назначен низкодозированный препарат эстрадиол 1 мг/дрозпиренон 2 мг, 2 группе (n=60) назначен ультранизкодозированный препарат эстрадиол 0,5 мг/дрозпиренон 0,25 мг. Пациентки 3 группы (n=60) отказались от приема СМГТ. Проведено клинико-anamnestическое обследование с оценкой вазомоторных и генитоуринарных симптомов. Сравнения проводились через 3 и 9 месяцев гормонотерапии. Выявлено, что менопаузальные расстройства средней степени тяжести эффективно купировались на фоне СМГТ независимо от дозировки препарата. В эпителии влагалища и шейки матки на фоне лечения достоверно регрессировали атрофические изменения, восстановилась пролиферация эпителия и нормальный биоценоз. Отсутствие МГТ негативно сказалось на состоянии цервикального и вагинального эпителия, способствуя прогрессированию атрофии, появлению аномальных цитологических и кольпоскопических картин. Сделаны выводы, что СМГТ, наряду с эффективным купированием вазомоторных симптомов, улучшает состояние слизистой влагалища и шейки матки в течение 9 месяцев использования. Положительная динамика наблюдалась уже через 3 месяца на фоне низкодозированного препарата, аналогичный лечебный эффект при применении ультранизкодозированного средства достигался не ранее 9 месяцев терапии.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормонотерапия, генитоуринарный синдром, урогенитальная атрофия

**Abstract.** In order to assess the state of the vaginal and cervical epithelium, a prospective cohort study of 180 patients with menopausal syndrome was performed in women in early postmenopausal women with systemic menopausal hormone therapy (SMGT) at various dosages. There are 3 groups, depending on the dosage and the use of menopausal hormone therapy. Patients of group 1 (n = 60) were prescribed a low-dose preparation of estradiol 1 mg / drospirenone 2 mg, 2 groups (n = 60), an ultra-low-dose preparation of estradiol 0.5 mg / drospirenone 0.25 mg was prescribed. Patients of group 3 (n = 60) refused to receive SMGT, they did not use homeopathic and herbal products containing phytoestrogens. Clinical and anamnestic examination with assessment of vasomotor symptoms (Green scale) and genitourinary symptoms (counting of vaginal health indices, maturation of vaginal epithelium, cytological examination of cervical epithelium, bacterioscopy of vaginal smears, video-colposcopy) was performed. Comparisons were carried out at 3 and 9 months of hormone therapy. It was revealed that moderate-to-moderate menopausal disorders effectively stopped in the background of SMGT, regardless of the dosage of the drug. In the epithelium of the vagina and cervix, against the background of treatment, atrophic changes significantly regained, epithelial proliferation and normal biocenosis were restored. The absence of MGT negatively affected the state of the cervical and vaginal epithelium, contributing to the progression of atrophy, the appearance of abnormal cytological and colposcopic patterns. It is concluded that SMGT, along with effective relief of vasomotor symptoms, improves the condition of the vaginal mucosa and cervix for 9 months of use. Moreover, positive dynamics was observed after 3 months against a low-dose drug, a similar therapeutic effect with the use of ultra-low-dose was achieved not earlier than 9 months of therapy.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, genitourineral syndrome, urogenital atrophy

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Коваль Марина Владимировна  
marinakoval1203@gmail.com

Contact information of the author responsible for correspondence:

Marina V. Koval  
marinakoval1203@gmail.com

Дата поступления 17.05.2018

Received 17.05.2018

Образец цитирования:

Обоскалова Т.А., Коваль М.В. Вагинальные и цервикальные изменения в постменопаузе на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормональной терапии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №4, с. 530–539, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-530-539

For citation:

Oboskalova T.A., Koval M.V. Vaginal and cervical changes in postmenopause on the background of use of different doses of systemic menopausal hormonal therapy. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 4, pp. 530–539. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-530-539 (In Russ)

## Введение

Постменопауза — естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь. Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает менопаузальную гормональную терапию (МГТ) [1]. Назначаемая в климактерии МГТ для устранения менопаузальных расстройств, профилактики остеопороза и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний должна быть не только эффективной, но и безопасной [2]. Универсальная рекомендация о необходимости использования самой низкой клинически значимой дозы отражена во всех последних документах ведущих обществ по менопаузе, посвященных МГТ [3].

Атрофические изменения в урогенитальном тракте — второй по частоте «маркер» эстрогенного дефицита и показание к назначению гормонотерапии [4]. Более 60% женщин испытывают симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) спустя 4 года после наступления постменопаузы. Лишь 4% женщин в возрасте 55–65 лет связывают вышеуказанные жалобы с атрофией слизистой влагалища, 37% знают, что эти симптомы обратимы, 75% женщин считают, что симптомы ВВА негативно влияют на их жизнь, при этом менее 25% пациенток получают медицинскую помощь [5]. В отличие от вазомоторных симптомов, которые обычно улучшаются с течением времени даже без лечения, атрофические изменения слизистой прогрессируют в генитоуринарный синдром (ГУС) и с меньшей вероятностью разрешаются самостоятельно без лечебного вмешательства [6]. ГУС — включает ряд атрофических изменений в урогенитальном тракте: атрофический вагинит, цистоуретрит, различные нарушения

контроля мочеиспускания, птоз половых органов [7].

На фоне гормональных изменений, вызванных менопаузой, многослойный плоский эпителий истончается, обретает более прозрачный вид, имея при этом бледно-розовый окрас с желтоватым оттенком. Субэпителиальные сосуды хорошо видны и легко кровоточат. Ухудшена трофика, снижена микроциркуляция. В конечном итоге развивается атрофическое воспаление. Основная ошибка в ведении такого контингента больных состоит в том, что по отношению к ним врачи назначают длительную, немотивированную и бесконтрольную антибиотикотерапию. Такой же подход наблюдается и в назначении противовирусного и других видов лечения. Все это приводит к усугублению выраженности и извращенному характеру инволютивных изменений [8]. Нарушение гормональной функции яичников, вызванное менопаузой, является фоновым фактором для возникновения дисплазии шейки матки [9].

Дефицит эстрогенов блокирует митотическую активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки, а следовательно, и пролиферацию влагалищного эпителия [10]. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена, а из влагалищного биотопа полностью элиминирует его основной компонент — лактобациллы, вследствие чего в перименопаузе увеличивается риск инфекционных заболеваний влагалища и бактериального вагиноза [11].

Для лечения ГУС международные и отечественные клинические рекомендации предписывают использование вагинальных эстрогенов [1, 2, 3]. Локальные формы эстрогенов приводят к регрессу атрофических изменений в урогенитальном тракте (восстановление кровотока, пролиферации эпителия, восстановление популяции лактобацилл). Системные гормо-

нальные препараты в 25% случаев не оказывают эффекта на вагинальные симптомы [1]. Однако, генитоуринарный синдром редко является исключительно локальной проблемой у женщин в постменопаузе: у 66% он сочетается с другими климактерическими симптомами [12]. Назначение системной гормональной терапии показано при сочетании симптомов ГУС с другими климактерическими симптомами [1].

Пациентки в ранней постменопаузе всё чаще получают системную менопаузальную гормонотерапию (СМГТ), в том числе препаратами с ультранизкими дозами. Вопрос о необходимости дополнительного использования локальной менопаузальной гормонотерапии (ЛМГТ) требует дополнительного изучения.

**Цель исследования:** оценить изменения слизистых влагалища и шейки матки у женщин в ранней постменопаузе на фоне системной менопаузальной гормональной терапии в различных дозировках.

### Материалы и методы

Проведено проспективное, когортное, наблюдательное исследование. Популяционную выборку формировали в соответствии с критериями включения и не-включения на базе Медико-фармацевтического центра «Рубин» (гл. врач — Давыдкин П. Н.) г. Каменск-Уральский в период с 2015-2017 год.

Критерии включения:

- 1) Ранняя постменопауза (+1b, +1c по STRAW+10).
- 2) Наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома.
- 3) Отсутствие жалоб на патологические выделения из половых путей.
- 4) Отказ от применения вагинальных смазок, интимных гелей, терапии фитоэстрогенами, а также системными и локальными формами противомикробных препаратов на период обследования.

Критерии исключения:

- 1) Клинические признаки вагинита, выраженная лейкоцитарная реакция в вагинальном отделяемом.
- 2) Наличие противопоказаний для МГТ (кровотечения из половых путей неясной этиологии, онкологические заболевания, тромботические состояния в настоящее время и в анамнезе, острый гепатит, кожная порфирия).

При проведении проспективного исследования, чтобы избежать предвзятости выбора, группы были сформированы случайным отбором с применением метода конвертов. Пациенткам 1 группы (n=60) был назначен низкодозированный препарат МГТ эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг (Bayer Pharmaceuticals). Пациенткам 2 группы (n=60) назначен ультранизкодозированный препарат эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг (Bayer Pharmaceuticals). Пациентки 3 группы (группа сравнения, n=60) отказались от приема МГТ,

гомеопатические и растительные средства, содержащие фитоэстрогены они также не применяли. Основными причинами отказа явились:

- страх побочных эффектов, прописанных в аннотации к препарату 40% (n=24)
- опасения онкологической патологии, связанной с приемом МГТ 30% (n=18)
- недостаточная информированность и мотивация пациентки 25% (n=15)
- высокая стоимость препаратов МГТ 5% (n=3).

Исследование проводили в 3 этапа: I — исходный, до лечения, II — через 3 месяца терапии, III — через 9 месяцев терапии. При обследовании женщин использовали общепринятые методы: сбор анамнеза, жалоб, осмотр, антропометрические, общеклинические и клинико-лабораторные исследования. Активно выявляли у пациенток наличие жалоб на сухость, зуд, жжение слизистых оболочек половых органов, дискомфорт при половом акте, повторяющиеся неприятные выделения из влагалища.

Для оценки клинических проявлений климактерического синдрома в исследовании использовали оценочную шкалу симптомов МС “The Greene Climacteric Scale”.

Определение pH вагинального содержимого проводили с помощью индикаторных полосок «Кольпо-тест pH». Влагалищную жидкость, извлеченную ватным тампоном наносили на сенсорный элемент и через 15–20 секунд сравнивали с эталонной цветовой шкалой комплекта. За норму pH влагалищного содержимого принимали значение 3,8–4,5.

Степень вагинальной атрофии оценивали по индексу вагинального здоровья (ИВЗ) (Bachmann G, 1994) с анализом характера выделений, pH влагалищного секрета, степени эластичности, увлажненности и характера эпителия стенок влагалища. ИВЗ рассчитали как среднее арифметическое суммы баллов значений.

Для оценки степени атрофии проводили цитологическое исследование с подсчетом индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ)-процентное соотношение поверхностных, промежуточных и базальных (или парабазальных) клеток в мазке, взятом шпателем с переднебоковой стенки влагалища. ИСЭВ рассчитали на основе процентного соотношения эпителиальных клеток: поверхностных; промежуточных; базальных и парабазальных.

$ИСЭВ = 0,5 \times \text{кол-во промежуточных клеток (\%)} + 1 \times \text{кол-во поверхностных клеток (\%)}$ .

Тяжелая степень атрофии — <15%

Умеренная атрофия 15–25%

Легкая степень атрофии — 25–35%

Норма —  $\geq 35\%$

Бактериоскопическое исследование выполняли путем забора отделяемого с заднебоковой стенки влагалища на предметное стекло. Микроскопию препа-

ратов, окрашенных по Граму, осуществляли при увеличении в 1000 раз. При этом оценивали количество лейкоцитов и характер микрофлоры. Классификацию биоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Кира Е.Ф

Результаты цитологического исследования описывали согласно терминологической системе Бетесда.

Простую и расширенную кольпоскопию проводили на аппарате Sensitec slc 2000, интерпретировали по международной классификации кольпоскопических терминов (2011 года, Рио-де-Жанейро).

Таблица 1  
Медико-социальная характеристика женщин в ранней постменопаузе  
Table 1  
Medico-social characteristics of women in early postmenopausal women

Группы / group	1 группа / 1 group (n=60)	2 группа / 2 group (n=60)	3 группа / 3 group (n=60)	P (Manna-Whitney)
Возраст / Age	53 (50,5÷55,0)	53 (52,2÷54,0)	53 (51,0÷55,5)	p>0,05
Возраст менопаузы / Age of menopause	50,5 (49,0÷52,6)	50,0 (48,0÷52,0)	50,0 (49,7÷51,8)	p>0,05
Длительность постменопаузы / Duration of postmenopause	2,8 (2,0÷3,0);	2,7 (1,5÷3,0);	3,0 (1,5÷4,0)	p>0,05
Интимная жизнь (количество раз в месяц) / Intimate life (number of times a month)	3 (1÷5)	4 (1÷7)	3,5 (1÷6)	p>0,05

Таблица 2  
Динамика жалоб на сухость, дискомфорт во влагалище у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок СМГТ  
Table 2  
The dynamics of complaints of dryness, discomfort in the vagina in women in early postmenopausal women on the background of different dosages of SMGT

Период наблюдения / period of observation	Группа / group		1 группа / group (n=60)		2 группа / group (n=60)		3 группа / group (n=60)		P, достоверность различий между группами, критерий Хи-квадрат / reliability of differences between groups, the Chi-square test
	Отн./ Otn.	Абс/ Abs.	Отн./ Otn.	Абс/ Abs.	Отн./ Otn.	Абс/ Abs.			
Исходные данные / Source data Жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище / Complaints of dryness and discomfort in the vagina	45%	27	47%	28	47%	28	p1-3, p2-3, p1-2>0,05		
Через 3 месяца / in 3 months	15%	9	25%	15	52%	31	p1-3=0,0001 p2-3=0,0001 p1-2=0,002		
Через 9 месяцев / in 9 months	20%	12	23%	14	60%	36	P1-3=0,0001 P2-3=0,0001 P1-2=0,25		
P тест Вилкоксона / test Wilcoxon									
0-3 мес/ months.	0,0001	0,0001	0,05						
0-9 мес. / months.	0,0001	0,0001	0,002						
3-9 мес./ months.	0,05	0,45	0,002						

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов Statistica 5.5, SPSS 10.5.5. Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли для каждой категории. Качественные признаки сравнивали между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Для сравнения исходных данных групп использован критерий Манна-Уитни. Для изучения динамики средних показателей в группах при измерении до и после лечения использован критерий Вилкоксона. Все количественные признаки тестировали на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Непараметрические признаки описывали в виде медианы и границ межквартильного интервала — М (25÷75%). Для всех сравнений статистическую значимость устанавливали менее 0,05.

### Результаты исследования

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, времени наступления менопаузы и продолжительности постменопаузального периода. Все женщины были сексуально активными, находились в гражданском или зарегистрированном браке (Табл. 1).

Жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище указывали 45% пациенток 1 группы, 47% 2 и 3 группы пациенток. Через 3 месяца гормональной терапии эти жалобы предъявляли 15 и 25% женщин 1 и 2 групп и 52% пациенток 3 группы, различия между группами были достоверными. Очевидно, что купирование жалоб более выражено у 1 группы пациенток, которые принимали низкодозированную МГТ. Через 9 месяцев жалобы на сухость во влагалище на фоне гормональной терапии, независимо от дозы МГТ, клинически и статистически достоверно регрессировали и беспокоили лишь 20 и 23% пациенток в 1 и 2 группах. В 3 группе частота жалоб на сухость и дискомфорт во влагалище через 9 месяцев наблюдения возросла с 52

до 60% и была достоверно чаще, чем в 1 и 2 группах (Табл. 2).

Жалобы на диспареунию зафиксированы у 40% женщин в 1 и 2 группе, 38% в 3 группе. Через 3 месяца частота этих жалоб незначительно сократилась во всех группах. Более существенный результат выявлен через 9 месяцев терапии. Диспареуния беспокоила 15% женщин в 1 группе и 18% во 2-й. Существенных различий в зависимости от дозы гормонов не выявлено, но показатели достоверно ниже, чем в 3-й группе (Табл. 3).

Таблица 3

Динамика жалоб на диспареунию у женщин в ран-

ней постменопаузе на фоне различных дозировок СМГТ

Table 3

Dynamics of complaints of dyspareunia in women in early postmenopausal women on the background of different dosages of SMGT

Период наблюдения / period of observation	Группа / group		1 группа / group (n=60)		2 группа / group (n=60)		3 группа / group (n=60)		P, достоверность различий между группами, критерий Хи-квадрат / reliability of differences between groups, the Chi-square test
	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.			
Исходные данные / Source data Жалобы на диспареунию / Complaints about dyspareunia	40%	24	40%	24	38%	23	p1-3, p2-3, p1-2>0,05		
Через 3 месяца / in 3 months	22%	13	30%	18	38%	23	p1-3=0,0001 p2-3=0,001 p1-2= 0,05		
Через 9 месяцев / in 9 months	15%	9	18%	11	40%	24	P1-3=0,05 P2-3=0,048 P1-2=0,23		
P тест Вилкоксона / testWilcoxon 0-3 мес./months 0-9 мес. / months 3-9 мес./ months.	0,0001 0,0001 0,001	0,007 0,0001 0,001	p>0,05						

У всех пациенток были жалобы на нейровегетативные нарушения (приливы «жара», ночная потливость, головная боль, изменение настроения), психоэмоциональные расстройства (депрессия, раздражительность, изменение ритма сна, плаксивость, слабость, нарушение концентрации и внимания, повышенная утомляемость, ухудшение памяти, различной степени выраженности). Показатели среднего итогового балла по шкале Грина у женщин в ранней постменопаузе составили – 15 баллов в 1 и 2 группах и 16 баллов в 3 группе, что соответствовало проявлениям климактерического синдрома средней степени тяжести. Через 3 месяца средний итоговый балл достоверно уменьшился в группах на фоне МГТ и составил в 1 группе — 4 балла, во второй — 6 баллов. Через 9 месяцев наблюдения средний итоговый балл составил — 3 в 1 группе и 2,5 во второй. В третьей группе существенной динамики среднего балла по шкале Грина не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием МГТ динамика изменений менопаузального симптомокомплекса достоверно отличается

от аналогичных показателей в группе контроля. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили (рис. 1).

Степень вагинальной атрофии оценивали по индексу вагинального здоровья (Bachmann G, 1994) с анализом характера выделений, pH влагалищного секрета, степени эластичности, увлажненности и характера эпителия стенок влагалища (каждый показатель оценивался по пятибалльной системе). ИВЗ рассчитали как среднее арифметическое суммы баллов значений. Исходно индекс вагинального здоровья в группах исследуемых женщин не отличался и соответствовал умеренным атрофическим изменениям эпителия влагалища. Через 3 месяца в 1 и 2 группах наблюдали положительные сдвиги, ИВЗ соответствовал незначительным атрофическим изменениям, независимо от дозировки МГТ. Через 9 месяцев такая тенденция сохраняется и более выражена в 1 группе. В 3 группе на протяжении 9 месяцев наблюдения измене-

ния ИВЗ имеет обратную тенденцию и приближается к выраженной атрофии эпителия влагалища (рис. 2).

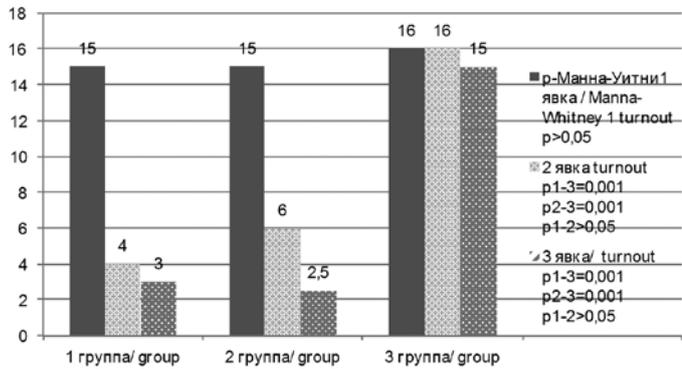


Рис. 1. Динамика показателей среднего итогового балла по шкале Грина у женщин в постменопаузе на фоне различных дозировок СМГТ (баллы)

Fig. 1. Dynamics of average overall score on the Green scale in postmenopausal women against the background of different dosages of CMT (scores)

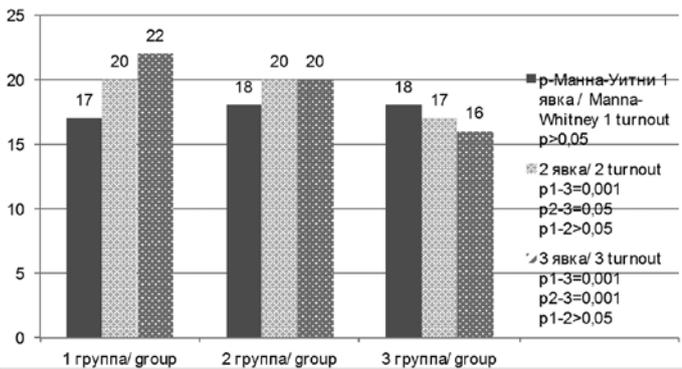


Рис. 2. Динамика индекса вагинального здоровья в постменопаузе на фоне различных вариантов СМГТ (баллы)

(25-20 баллов незначительная, 20-15 умеренная атрофия, <15 выраженная атрофия)

(25-20 points insignificant, 20-15 moderate atrophy, <15 severe atrophy)

Fig. 2. Dynamics of the index of vaginal health in postmenopausal women against the background of various SMGT variants (points)

Индекс созревания вагинального эпителия исходно во всех группах соответствовал умеренной атрофии. Клетки поверхностного слоя отсутствовали. Преобладали клетки парабазального слоя. Через 3 месяца в 1 и 2 группах произошел сдвиг клеточного состава: появились поверхностные клетки, возросла доля промежуточных и уменьшилась парабазальных клеток. ИС-ВЭ в 1 и 2 группе через 3 и 9 месяцев соответствовал незначительной атрофии. В 3 группе, наоборот, доля базальных и парабазальных клеток возросла, что характерно для прогрессирования гипоэстрогении у женщин в постменопаузе (рис. 3).

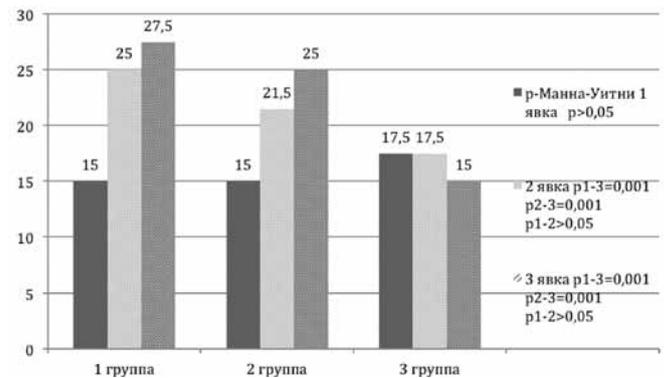


Рис. 3. Динамика индекса созревания вагинального эпителия в постменопаузе на фоне различных вариантов СМГТ (баллы)

Fig. 3. Dynamics of the index of maturation of the vaginal epithelium in postmenopause on the background of various SMGT variants (points)

При анализе цитологических мазков в подавляющем большинстве случаев обнаруживали клетки многослойного плоского эпителия и цилиндрического эпителия с отсутствием нитраэпителиальных изменений во всех группах (NILM). Однако, цитология с атипией легкой степени (LSIL) и неясными данными (ASK-US) встретилась только в 3 группе через 3 месяца в 10%, а через 9 месяцев в 13%. Существенных достоверных различий мы не получили, но видна тенденция к улучшению цитоархитектоники многослойного плоского эпителия в постменопаузе на фоне СМГТ, что может явиться профилактикой неопластического процесса в дальнейшей жизни женщины (Табл. 4).

Статистически достоверной разницы в кольпоскопической картине через 3 и 9 месяцев на фоне различных доз МГТ между группами не обнаружили. В 1 и 2 группах аномальную кольпоскопическую картину в течении 9 месяцев наблюдения не регистрировали. В 3 группе случаи с аномальной кольпоскопией выявлены у 7% пациенток ещё на I этапе исследования, через 3 месяца также было 7%, через 9 месяцев аномальные кольпоскопические картины обнаруживались у 4% пациенток 3 группы (Табл. 5).

Таблица 4

Характеристика цитологических мазков у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ

Table 4

Characteristics of cytological smears in women in early postmenopausal women on the background of different dosages of MGT

Терминологическая система Бетесда/ Terminological Bethesda system	Группа / group		1 группа / group (n=60)		2 группа / group (n=60)		3 группа / group (n=60)		P, достоверность различий между группами, критерий Хи-квадрат / reliability of differences between groups, the Chi-square test
	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.			
Исходные данные / Source data									
NILM	90%	54	95%	57	95%	57	p1-2=0,56 p1-3=0,56 p2-3=0,75		
ASC-US	6%	4	3%	2	4%	2	p1-2=0,49 p1-3=0,49 p2-3=0,95		
L-SIL	4%	2	2%	1	1%	1	p1-2=0,87 p1-3=0,87 p2-3=0,95		
Через 3 месяца / in 3 months									
NILM	95%	57	98%	59	90%	54	p1-2=0,67 p1-3=0,41 p2-3=0,35		
ASCUS	5%	3	2%	1	3%	2	p1-2=0,43 p1-3=0,49 p2-3=0,55		
L-SIL	0	0	0	0	7%	4	p1-2=1 p1-3=0,65 p2-3=0,65		
Через 9 месяцев / in 9 months									
NILM	100%	60	100%	60	87%	52	p1-2=1 p1-3=0,03 p2-3=0,03		
ASCUS	0	0	0	0	3%	2	p1-2=1 p1-3=0,35 p2-3=0,35		
L-SIL	0	0	0	0	10%	6	p1-2=1 p1-3=0,56 p2-3=0,56		
P, тест Вилкоксона / test Wilcoxon 0-3 мес./months. 0-9 мес. / months. 3-9 мес./ months.	p1-2=0,47 p1-3=0,042 p2-3=0,67		p1-2=0,67 p1-3=0,21 p2-3=0,56		p1-2=0,47 p1-3=0,043 p2-3=0,35				

У подавляющего большинства женщин (43%, 45% и 46% — соответственно группам) в ранней постменопаузе выявили дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой; наличием «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьируемо, отмечено отсутствие или незавершенность фагоцитоза.

Через 3 месяца наблюдения картина микробиоценоза кардинально изменилась на фоне МГТ. В 1 и 2 группе дисбиоз отметили только у 20% пациенток. Увеличилась доля нормоценоза с 20 до 40% в первой группе и с 20 до 30% во второй и промежуточно-

го типа биоценоза с 37 до 40% в первой группе, с 30 до 50% во второй группе пациенток. Данный вариант микробиоценоза влагалища сохраняется на протяжении 9 месяцев наблюдения в 1 и 2 группе. В 3 группе достоверных динамических различий в микробиоценозе влагалища на протяжении 9 месяцев не регистрировали. Но отметили тенденцию к снижению доли нормоценоза и увеличению вагинита женщин в постменопаузе.

На фоне приема МГТ в нашем исследовании встречались следующие побочные реакции: масталгия 20% (n=12) у пациенток 1 группы, 8% (n=5) у второй; головная боль и головокружение 15% (n=9) у пациенток 1 группы, 8% (n=5) у второй; кровотечение из поло-

вых путей (в виде скудных, мажущих выделений, которые купировались транексамовой кислотой в течение 3 дней) 7% (n=4) у пациенток 1 группы, 2% (n=1) у второй. Пациенткам проводилось УЗИ малого таза и молочных желез, разъяснительная беседа. В на-

шем исследовании, согласно данным УЗИ, не было повода для отмены МГТ. Случаев тромботических осложнений и возникновения онкологических заболеваний в течение 9 месяцев наблюдения у пациенток не было.

Таблица 5  
Кольпоскопическая картина у женщин в ранней постменопаузе на фоне различных дозировок МГТ

Table 5  
Colposcopic pattern in women in early postmenopausal women on the background of different dosages of MGT  
Группа / group

Кольпоскопическая классификация / Colposcopic classification	1 группа / group (n=60)		2 группа / group (n=60)		3 группа / group (n=60)		P, достоверность различий между группами, критерий Хи-квадрат / reliability of differences between groups, the Chi-square test
	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	Отн./ Otn.	Абс./ Abs.	
Исходные данные / Source data							
Нормальная кольпоскопическая картина / Normal colposcopic picture	80%	48	86%	52	78%	47	p1-2=0,03 p1-3=0,17 p2-3=0,04
Аномальная картина лёгкой степени / Abnormal picture of mild degree	7%	4	4%	2	7%	4	p1-2=0,45 p1-3=0,95 p2-3=0,45
Другие кольпоскопические признаки / Other colposcopic features	13%	8	10%	6	15%	9	p1-2=0,56 p1-3=0,87 p2-3=0,65
Через 3 месяца / in 3 months							
Нормальная кольпоскопическая картина / Normal colposcopic picture	88%	53	90%	54	73%	44	p1-2=0,45 p1-3=0,031 p2-3=0,04
Аномальная картина лёгкой степени / Abnormal picture of mild degree	0	0	0	0	7%	4	p1-2=1 p1-3=0,56 p2-3=0,56
Другие кольпоскопические признаки / Other colposcopic features	12%	7	10%	6	20%	12	p1-2=0,56 p1-3=0,15 p2-3=0,25
Через 9 месяцев / in 9 months							
Нормальная кольпоскопическая картина / Normal colposcopic picture	90%	54	90%	54	73%	44	p1-2=1 p1-3=0,034 p2-3=0,034
Аномальная картина лёгкой степени / Abnormal picture of mild degree	0	0	0	0	4%	2	p1-2=1 p1-3=0,35 p2-3=0,35
Другие кольпоскопические признаки / Other colposcopic features	10 %	6	10%	6	23%	14	p1-2=1 p1-3=0,17 p2-3=0,17
P, тест Вилкоксона / test Wilcoxon 0-3 мес./ months. 0-9 мес. / months. 3-9 мес./ months	p1-2=0,47 p1-3=0,022 p2-3=0,47		p1-2=0,47 p1-3=0,42 p2-3=0,95		p1-2=0,47 p1-3=0,42 p2-3=0,95		

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что женщины в ранней постменопаузе с умеренными вазомоторными проявлениями, не принимавшие гормональную терапию, имели симптомы генитоуринарного синдрома различной степени выраженности. Более половины пациенток предъявляли жалобы, и у них были выявлены клинические проявления сухости и дискомфорта

во влагалище, диспареунии, вагинального дисбиоза. При этом аномальные цитологические и кольпоскопические картины обнаруживались редко.

Системная МГТ низко- и ультранизкодозированными препаратами, содержащими эстрадиол и дроспиренон, наряду с эффективным купированием менопаузального синдрома, способствовала регрессу генитоуринарного синдрома независимо от дозировки пре-

парата. В нашем исследовании обнаружено достоверное повышение индексов вагинального здоровья, созревания вагинального эпителия, уменьшение жалоб на сухость, дискомфорт во влагалище и диспареунию, увеличение доли нормоценоза при продолжительности терапевтического воздействия не менее 9 месяцев. Однако в ультранизкодозированной форме эффекты наступают на 6 месяцев позднее. У 1/5 части пациентов полного купирования вагинальных симптомов не произошло, что предполагает дополнительное использование локальной терапии.

Отсутствие СМГТ негативно сказалось на состоянии слизистых влагалища и шейки матки, способствуя прогрессированию симптомов ГУС, появлению аномальных цитологических и кольпоскопических картин, что может стать предпосылкой для развития неопластического процесса шейки матки в более старшем возрасте.

На фоне ультранизкодозированной МГТ частота побочных эффектов ниже, что является более комплаентным при долгосрочной терапии.

## Заключение

Системная менопаузальная гормонотерапия в ранней постменопаузе, наряду с эффективным купированием вазомоторных симптомов, нивелировала симптомы генитоуринарного синдрома и препятствовала их появлению и прогрессированию. Положительная динамика наблюдалась не только при применении низкодозированного препарата МГТ, содержащего 1 мг эстрадиола, но и ультранизкодозированного средства содержащего 0,5 мг микронизированного эстрадиола. Состояние слизистых влагалища и шейки матки при продолжительности низко- и ультранизкодозированной МГТ в течение 9 месяцев достоверно улучшилось, причем положительная динамика наблюдалась уже через 3 месяца на фоне низкодозированного препарата, аналогичный лечебный эффект при применении ультранизкодозированного средства достигался не ранее 9 месяцев терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. Москва 2016

2. Baber R., Panay N., Fenton N. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric* 2016. С. 19. P. 109-150.

3. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2016; 19: 313–15

4. Балан В. Е., Ковалева Л.В., Амирова Ж.С., Рафаэлян И.В. Возможности гормональной терапии урогенитальной атрофии у женщин. *Акушерство и Гинекология*. 2011; 6: 113-116. Т 5. Глазунова А.В., Юренева С. В. Вагинальная атрофия: этиологические аспекты и современные подходы терапии. *Лечащий врач*. 2014; 3: 57-62

6. Position statement: Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society *Menopause*: 2013; 9(20): 888-902 7. Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Woman's Sexual Health and the North American Menopause Society . *Maturitas*. 2014. Vol. 79; 3: 349–354.

8. Дифференцированный подход к ведению пациенток с дисплазией шейки матки в постменопаузе. *Здоровье Казахстана* 2013 № 1 С8-9

9. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / Под ред С.И.Роговской, Е.В.Липовой. - М.: Издательство журнала Status

## REFERENCES

1. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya). Menopausal hormone therapy and the preservation of women's health in adulthood. M. 2015 (in Russ.) <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=94#/text>

2. Baber R., Panay N., Fenton N. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2016; 19(2): 109-150.

3. Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V., et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Maturitas*. 2016; 91 (2): 153–155

4. Balan V. E., Kovaleva L.V., Amirova ZH.S., Rafahlyan I.V. Possibilities of hormonal therapy of urogenital atrophy in women. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2011; 6: 113-116 (in Russ.)

5. Glazunova A.V., Yureneva S. V. Vaginal atrophy: etiological aspects and modern approaches of therapy. *Lechashchij vrach*. 2014; 3: 57-62 (in Russ.)

6. Position statement: Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society *Menopause*. 2013; 9(20): 888-902 7. Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Woman's Sexual Health and the North American Menopause Society . *Maturitas*. 2014. 79( 3): 349–354.

8. Mazitova M.I. A differentiated approach to managing patients with cervical dysplasia in postmenopausal women. *Zdorov'e Kazahstana*. 2013; 1: 8-9. (in Russ.)

9. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Cervix , vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. M.: Status praesens; 2014. (in Russ.)

praesens; 2014.

10. Балан В. Е., Ковалева Л. В. Урогенитальные расстройства в климактерии: особенности лечения. Гинекология. 2014; 1: 81-84

11. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome diversity and epithelial cell changes in post-menopausal women with dryness and atrophy. PLoS One. 2011;6(11): 48-52

12. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Качество жизни и климактерий. Практические руководства. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015-2-е изд.-С 320.

10. Balan V. E., Kovaleva L. V. Urogenital disorders in menopause: treatment features Ginekologiya.2014;1:81-84. (in Russ.)

11. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome diversity and epithelial cell changes in post-menopausal women with dryness and atrophy. PLoS One. 2011;6(11): 48-52

12. Manuhin I.B., Taktarov V.G., Shmeleva S.V. Quality of life and menopause. Practical Guides M.:GEHOTAR-Media, 2015. (in Russ.)

#### Авторы

Обоскалова Татьяна Анатольевна

Уральский государственный медицинский университет

Доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург. ул. Репина 3

oboskalova.tat@yandex.ru.

Коваль Марина Владимировна

ООО «МФЦ» Рубин», г. Каменск-Уральский

Врач акушер-гинеколог Аспирант кафедры акушерства и гинекологии

Уральский государственный медицинский университет

Российская Федерация, 623400, Свердловская обл., г. Каменск-Уральский, ул. Каменская 25

marinakoval1203@gmail.com

#### Authors

Tat'yana A. Oboskalova

Ural State Medical University

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, ul. Repina 3

oboskalova.tat@yandex.ru

Marina V. Koval

«MFC» Rubin «, city of Kamensk-Uralsky

Obstetrician-gynecologist

Post-graduate student of the third year of the Department of Obstetrics and Gynecology

Ural State Medical University

Russian Federation, 623400, Sverdlovskaya oblast, Kamensk-Ural'skiy, ul. Kamenskaya 25

marinakoval1203@gmail.com