

# Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего периода перехода в менопаузу

Л.Ю. Карахалис✉, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru  
 Ю.С. Пономарева, ORCID: 0000-0002-7183-3531, e-mail: oleg25101979@yandex.ru  
 Н.С. Иванцев, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari\_80@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

## Резюме

**Введение.** Физиологический переход между репродуктивным возрастом и старостью называется «климактерический период». Неизбежность старения, которое обусловлено «биологически запрограммированной смертью фолликулов», определяет возраст наступления менопаузы.

**Цель:** исследовать возможности применения препаратов клиндамицин и бутаконазол в локальной терапии умеренного и выраженного дисбиоза у пациенток в период менопаузального перехода (раннего и позднего).

**Материалы и методы:** обследовано 107 женщин, которые в зависимости от жалоб были разделены на две группы: 1-я группа (49,5%) с ранним переходом в менопаузу (44,7 ± 2,3 года); 2-я группа (50,5%) соответствовала позднему переходу в менопаузу (49,1 ± 1,5 года). Были оценены жалобы пациенток, определен уровень гормонов крови: ФСГ, АМГ, ингибин В, эстрадиол; проведено исследование влагалищного биотопа методом ПЦР «Фемофлор-8».

Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA). Отличие средних считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ результатов позволяет сделать выводы: вегетососудистые нарушения характерны только для 2-й группы и выявлены у 74,1%. Сухость слизистой в 5,2 раза чаще была у пациенток 2-й группы, как и диспареуния (чаще в 5,5 раза), дизурия (чаще в 14 раз), жжение (в 6 раз чаще), зуд во влагалище (чаще в 3,5 раза); дискомфорт (чаще в 3,4 раза). У 51,0% в 1-й группе и у 100% во 2-й был умеренный и выраженный дисбиоз на фоне гипопостроения.

**Заключение.** Период менопаузального перехода характеризуется как нарушением влагалищного биотопа за счет активации аэробов, анаэробов и грибов рода *Candida*, так и дефицитом эстрогенов, более выраженным у пациенток позднего перехода в менопаузу. Комбинированный подход к терапии возникших нарушений позволяет нивелировать клиническую картину за счет последовательного использования Клиндацина Б пролонг и Овипола Клио, а также повысить качество жизни путем индивидуального подбора длительности терапии эстриолом.

**Ключевые слова:** дисбиоз влагалища, гипопостроения, менопаузальный переход, клиндамицин, бутаконазол

**Для цитирования:** Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С., Иванцев Н.С. Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего периода перехода в менопаузу. *Медицинский совет.* 2020;(3):130–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-130-136.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Correction of vaginal microbiota in patients in early and late transition to menopause

Lyudmila Yu. Karakhalis✉, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru  
 Yuliya S. Ponomareva, ORCID: 0000-0002-7183-3531, e-mail: oleg25101979@yandex.ru  
 Naira S. Ivantsiv, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari\_80@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Introduction:** to investigate the possibility of using clindamycin and butaconazole in local therapy of moderate and severe dysbiosis in patients during the menopausal transition (early and late).

**Materials and methods:** 107 women were examined. They were divided into two groups depending on their complains: the patients of group 1 (49.5%) had an early transition to menopause (44.7 ± 2.3 years); the patients of group 2 (50.5%) corresponded to a late transition to menopause (49.1 ± 1.5 years). The complains were evaluated. The levels of hormones (FSH, AMH, Inhibin B, estradiol) were determined. A study of the vaginal biotope was conducted by PCR 'Femoflor 8'.

Statistical studies were conducted in the environment of STATISTICA 10 package (Tibco, USA). The difference in average values was considered statistically significant for  $p < 0.05$ .

**Results:** vegetative-vascular disorders were typically for patient in group 2 and detected in 74.1%. Mucosal dryness was 5.2 times more common in patients 2 group, as was dyspareunia (5.5 times more often), dysuria (14 times more often), itching in the vagina (3.5 times more often), discomfort (3.4 times often). All patient in group 2, and 51% of patient in group 1 had moderate and severe dysbiosis on the background of hypoestrogenia.

**Conclusion:** The period of menopausal transition is characterized as a abnormalities of the vaginal biotope due to the activation of aerobes, anaerobes, and fungi of the genus *Candida*, and estrogen deficiency, that is more pronounced in patients with a late transition to menopause. Combined approach to the therapy these disorders allows to level out the clinical manifestation due to the consistent use of Clindacin B prolong and Ovipol Clio, but also improve the quality of life by individually selecting the duration estradiol therapy.

**Keywords:** vaginal dysbiosis, hypoestrogenia, menopausal transition, clindamycin, butaconazol

**For citation:** Karakhalis L.Yu., Ponomareva Yu S., Ivantsiv N.S. Correction of vaginal microbiota in patients in early and late transition to menopause. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):130–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-130-136.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, физиологический переход (или ступень) между репродуктивным возрастом и старостью называется «климактерический период». В переводе с греческого климакс означает «лестница», что и ассоциируется с преодолением «ступеней», ведущих к окончанию детородного периода. Неизбежность старения, которое обусловлено «биологически запрограммированной смертью фолликулов» [1], определяет возраст наступления менопаузы. Этот период сопровождается нарастанием окислительного стресса и системной гипоксии, инсулинорезистентностью, нарушением всех видов обмена и дефицитом гормонов, среди которых наиболее значимым является дефицит половых гормонов, что легло в основу элевационной теории и, по мнению В.М. Дильмана, обусловлено «возрастным снижением чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам, поступающим от нервной системы и желез внутренней секреции»<sup>1</sup>. Проведенные нами исследования<sup>2</sup> продемонстрировали, что уже с 30-летнего возраста некоторые пациентки предъявляли жалобы на наличие постоянной сухости слизистой влагалища, которая беспокоила 6,95% пациенток. При этом периодическая сухость беспокоила 22,77% и отсутствовала данная жалоба у 70,3% женщин. Проведенные исследования М.Б. Хамошиной и соавт. в 2014 г. [2] также показали, что первые клинические проявления процессов старения начинаются с 35-летнего возраста. При этом средний возраст наступления менопаузы в мире, по данным выступлений на конгрессе «Менопауза и андропауза» (Берлин, 2019), составляет 49,24 года (SD ± 1,73), варьируя от 45 до 55 лет. Последние годы акушеры-гинекологи для определения этапов репродуктивного старения используют классификацию, разработанную в 2001 г. и усовершенствованную в 2011-м, которая получила название «Stages of Reproductive Aging Workshop» (STRAW+10) [3]. Вся жизнь взрослой женщины делится на три этапа: репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза. Переходный период, согласно STRAW+10, разделен на две стадии, имеющие в обозначении знак «минус»: раннюю (-2) и позднюю (-1). И если поздняя стадия длится от 1 года до 3 лет и характеризуется продолжительностью аменореи от 60 дней и более, то ранняя стадия перехода в менопаузу имеет различную продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов. Подтверждающими критериями могут служить изменения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ): при раннем переходе в менопаузу он имеет различные показатели (повышенные тоже), а при позднем – 25 МЕ/л и выше; в обоих периодах уровень антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В будет низким также при низком числе антральных фолликулов, подсчитываемых при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Вероятность появления вазомотор-

ных симптомов возможна только при позднем переходе в менопаузу. Имеющиеся характеристики обоих периодов перехода от репродуктивного возраста к менопаузе позволяют нам считать, что влияние изменений гормонального фона могут коснуться и состояния слизистой влагалища.

Термин «микробиота» характеризует совокупность микробов (бактерий, грибов, вирусов, простейших, архей) в конкретной среде, а «микробиом» – совокупность геномов микробиоты, его используют для описания микробных функций, которые кодируются микробиотой [4]. Микробиота характеризует микробиоценоз и взаимосвязи внутри экологической ниши в определенное время и в определенном месте. В связи с этим нами было проведено исследование, посвященное состоянию влагалищной микробиоты у пациенток раннего и позднего переходных периодов в менопаузу. Как известно, генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) возникает на 4–5-м году менопаузального периода [5–7] и характеризуется в основном у 75% сухостью влагалища, у 38% – диспареунией, у 15% – жжением, зудом и дискомфортом [6, 8, 9]. Однако ГУМС может проявиться гораздо раньше [9]. Сегодня имеется доказательная база связи анатомических и физиологических изменений вульвы и дефицита эстрогенов [6, 10–12].

**Цель** – исследовать возможности применения препаратов клиндамицин и бупроприон в локальной терапии умеренного и выраженного дисбиоза у пациенток в период менопаузального перехода (раннего и позднего).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

107 женщин старше 40 лет были разделены на две группы. В 1-ю вошли 53 (49,5%) пациентки в раннем периоде менопаузального перехода со стабильными (от 7 дней и больше) колебаниями по продолжительности в последовательных циклах. Средний возраст пациенток первой группы составил  $44,7 \pm 2,3$  года. Длительность менструального цикла в этой группе была  $48,5 \pm 3,7$  дня при длительности самой менструации  $4,1 \pm 1,7$  дня. Во 2-й группе было 54 пациентки (50,5%) в позднем периоде менопаузального перехода (отсутствие менструаций продолжительностью от 60 дней и более). Средний возраст пациенток этой группы составил  $49,1 \pm 1,5$  года. Длительность менструального цикла во 2-й группе составила  $65,7 \pm 2,8$  дня при длительности самой менструации  $2,7 \pm 1,2$  дня. Обследуемые обеих групп предъявляли жалобы на наличие или отсутствие «приливов», изменение артериального давления (АД), наличие или отсутствие сухости влагалища, диспареунии, жжения, зуда и дискомфорта. В обеих группах был определен уровень гормонов крови – ФСГ (МЕ/л), АМГ (нг/мл), ингибина В (пг/мл), эстрадиола (пмоль/л) в сыворотке крови. В основе метода определения лежит принцип твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на гормональном анализаторе Cobas Core II (Roche, Швейцария) натошак до 09:00, через 2–3 часа после сна на 2–3-й день менструального цикла (МЦ). Проведено исследование влагалищного биотопа

<sup>1</sup> Элевационная теория старения. 2010. Режим доступа: <http://antiaging.org.ua/index.php/theories-of-aging/69-neuroendocrine-theory-of-aging-10.04.10>.

<sup>2</sup> Карахалис Л.Ю. Репродуктивная система женщины в различные возрастные периоды жизни: дис. ... д-ра мед. наук. Л.Ю. Карахалис. М.; 2007. 355 с.

при помощи набора реагентов «Фемофлор-8» на специализированных приборах для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результата в режиме реального времени (РВ) (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). «Фемофлор-8» позволяет, кроме контроля взятия материала, определить общую бактериальную массу, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Candida spp.* Материалом для исследования служил соскоб эпителиальных клеток из заднебокового свода влагалища, полученный при помощи одноразового стерильного инструмента типа «Cytobrush» с последующим помещением клинического образца в пробирку типа «Эппендорф», содержащую транспортную среду. Выявление *Atopobium vaginae* проводили при помощи праймеров методом ПЦР. Учитывался контроль взятия материала (КВМ), если показатель КВМ был меньше  $10^4$ , результат ПЦР-РВ количества биоты считался недостоверным. У всех обследованных КВМ был выше, чем  $10^4$ , если показатель был ниже  $10^4$ . Результаты анализа характеризовались как недостоверные, а затем проводился повторный забор материала.

Общая бактериальная масса (ОБМ) позволяет судить об общем количестве бактерий в пробе. У здоровых женщин репродуктивного возраста ОБМ =  $10^6$ – $10^8$  для вагинального отделяемого. Снижение ОБМ говорит или о недостаточном заселении исследуемого биотопа бактериями, или о гипоэстрогении и др. Оценка нормобиоты проводится у здоровых женщин репродуктивного возраста по *Lactobacillus* (ЛБ), для вагинальных соскобов соответствует ОБМ и равняется  $10^6$ – $10^8$ . Разница порядков составляет от 0 до -3. Снижение количества *Lactobacillus* является критерием дисбаланса вагинальной микробиоты. Умеренное снижение определяется как интервал от -0,3 до -1,0; значительное – ниже чем -1,0. Количество аэробов и анаэробов рассчитывают как разницу между конкретным микроорганизмом и ОБМ: норма меньше -3; незначительное повышение от -3 до -2; умеренное повышение от -2 до -1; значительное повышение – разница с ОБМ больше, чем -1. Исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста было проведено методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) [13]. Количественные признаки с распределениями, отличными от нормального, описывались медианами (Me) и квартилями Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе у всех 53 пациенток были стабильные колебания по продолжительности в последовательных циклах, составившие от 7 дней и выше. Во 2-й группе у всех 54 пациенток зафиксировано в анамнезе отсутствие менструаций от 60 дней и более. Остальные жалобы, предъявляемые обследованными пациентками, представлены в табл. 1.

● **Таблица 1.** Жалобы, предъявляемые обследованными пациентками

● **Table 1.** Complaints from examined patients

Жалобы на	1-я группа, n = 53		2-я группа, n = 54	
	абс.	%	абс.	%
Приливы	0	0	29	53,7
Изменение АД	3	5,7	14	25,9
Парестезии	0	0	3	5,6
Плохой сон	5	9,4	11	20,4
Сухость влагалища	8	15,1	42	77,8
Диспареунию	8	15,1	45	83,3
Дизурию	2	3,8	29	53,7
Жжение	5	9,4	31	57,4
Зуд	11	20,8	39	72,2
Дискомфорт	14	26,4	48	88,9
Выделения сливкообразного характера	25	47,2	23	42,6

Анализ полученных результатов позволяет нам сделать следующие выводы: вегетососудистые нарушения характерны только для 2-й группы и выявлены у 40 пациенток из 54 (у 29 приливы и у 11 повышение АД), что соответствует 74,1%. У 3/53 (5,7%) пациенток 1-й группы и у 3/54 (5,6%) пациенток 2-й группы изменение АД было связано с гипертонической болезнью 1-й степени, согласно классификации Чазова И.Е., Жернакова Ю.В (2019) [14]. Плохой сон чаще в 2,2 раза беспокоил пациенток 2-й группы, что также частично можно связать с вегетососудистыми нарушениями.

Состояние слизистой влагалища характеризовалось сухостью слизистой в 5,2 раза чаще у пациенток 2-й группы. Диспареуния была выявлена среди пациенток 2-й группы чаще в 5,5 раза, а дизурия – чаще в 14 раз, чем у пациенток 1-й группы. Пациентки 2-й группы предъявляли жалобы на жжение в 6 раз чаще, чем пациентки 1-й группы; на зуд во влагалище – чаще в 3,5 раза, а на дискомфорт обследованные во 2-й группе жаловались чаще пациенток 1-й группы в 3,4 раза. Все перечисленные жалобы в обеих группах на состояние слизистой влагалища могут быть связаны как с дефицитом эстрогенов, так и с нарушением вагинальной микробиоты. Для подтверждения гормонального дисбаланса нами были определены гормоны крови: ФСГ, АМГ, ингибин В. Во втором случае проведено исследование на специализированных приборах при помощи реагентов «Фемофлор-8» и ПЦР-диагностики.

Исследования уровней гормонов, которые определяют яичниковый резерв, а также эстрадиола представлены в табл. 2.

Таким образом, мы видим статистически значимое отличие показателя ФСГ в группах ( $p < 0,01$ ), причем уровень ФСГ во 2-й группе характерен для периода

● **Таблица 2.** Уровень гормонов в группах исследования  
● **Table 2.** Hormone levels in the study groups

Уровень гормонов	1-я группа, n = 53 Me [25–75%]	2-я группа, n = 54 Me [25–75%]	p
ФСГ, мЕд/л	9,4 [6,8; 12,0]	29,7 [25,7; 42,8]	<0,01
АМГ, нг/мл	0,8 [0,7; 1,3]	0,41 [0,01; 0,6]	<0,001
Ингибин В	15,3 [9,7; 21,3]	9,5 [3,1; 11,7]	>0,1
Эстрадиол, пмоль/л	54,8 [44,3; 60,4]	32,0 [23,8; 37,9]	<0,001

позднего перехода в менопаузу (больше 25 мЕд/л). Также имеется статистически значимое отличие в показателях АМГ и эстрадиола. Для уровня АМГ является характерным снижение показателя ниже 1,1 нг/мл в возрастном отрезке 40–55 лет. В 1-й группе показатель АМГ статистически достоверно выше, чем во 2-й группе, при  $p < 0,001$ . Что касается уровня эстрадиола, то средние его показатели находятся ниже нормального значения в данном возрасте (норма 55–227 пмоль/л), но они у пациенток в 1-й группе достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы ( $p < 0,001$ ). Снижение яичникового резерва, пониженный уровень эстрадиола приводят к перечисленным нарушениям со стороны влагалища (табл. 1). Значимая разница в показателях уровня ФСГ, АМГ и эстрадиола при сравнении 1-й и 2-й групп показывает, что выявленная разница в клинической симптоматике обусловлена в том числе и гормональным дефицитом: во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, выявлена сухость слизистой влагалища в 5,2 раза; диспареуния – в 5,5 раза чаще во 2-й группе, чем в 1-й; дизурия в 14 раз чаще; жжение в 6 раз; зуд во влагалище в 3,5 раза и дискомфорт в 3,4 раза чаще во 2-й группе. Так как эта симптоматика может быть связана не только с гормональным дефицитом, но и с нарушением микробиоты влагалища, часто с бактериальным вагинозом, нами проведено исследование состава микробиоты влагалища в обеих группах (табл. 3).

У всех обследованных КВМ был выше чем  $10^4$ , если показатель был ниже  $10^4$ , результаты анализа характеризовались как недостоверные и проводился повторный забор материала. В табл. 3 представлен анализ оценки нормобиоты, проведенный при помощи теста «Фемофлор-8». Относительно уровня ЛБ выделены следующие состояния: нормоценоз (НЦ) соответствовал количеству ЛБ более 80%; умеренный дисбиоз (УД) соответствовал количеству ЛБ от 20 до 80%; выраженный дисбиоз (ВД) – количество ЛБ было менее 20%. После этого нами была проведена оценка доли аэробных микроорганизмов в группах с выраженным и умеренным дисбиозом: если оно было  $< 10\%$ , относили его к анаэробному дисбиозу (АнД), при количестве  $> 10\%$  – оценивали долю анаэробных микроорганизмов:  $< 10\%$  – аэробный дисбиоз (АэД),  $> 10\%$  – смешанный дисбиоз (СД). При нормоценозе проводилась оценка количества кандид и микоплазм: если их количество было  $> 10\%$ , считали как условный нормоценоз (УН), и  $< 10\%$  – абсолютный нормоценоз (АН) (табл. 4).

Выявление наиболее вероятного этиологического агента дало следующие результаты:

- в 1-й группе при умеренном и выраженном дисбиозе ( $n = 27$ ) это были *Gardnerella vaginalis/Prevotella/ Porphyromonas spp.* у 13 (48,1%) пациенток, *Atopobium vaginae* – у 17 (63,0%) пациенток, *Eubacterium spp.* – у 6 (22,2%) пациенток, *Enterobacteriaceae* – у 6 пациенток (22,2%), *Streptococcus spp.* – у 5 (18,5%) пациенток;

- во 2-й группе ( $n = 54$ ), соответственно, *Gardnerella vaginalis/Prevotella/ Porphyromonas spp.* у 23 (42,6%) пациенток, *Atopobium vaginae* – у 28 (51,9%) пациенток, *Eubacterium spp.* – у 19 (35,2%) пациенток,

● **Таблица 3.** Оценка нормобиоты при помощи теста «Фемофлор-8»

● **Table 3.** Evaluation of normobiotic vaginal microbiota using Femoflor-8 test

	1-я группа, n = 53		2-я группа, n = 54	
	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	26	49,0	0	0
Умеренный дисбиоз	25	47,2	35	64,8
Выраженный дисбиоз	2	3,8	19	35,2

● **Таблица 4.** Оценка нормофлоры в группах (исходные данные)

● **Table 4.** Evaluation of normobiotic vaginal microbiota in the groups (baseline data)

Группы	Выраженный дисбиоз, абс/%			Умеренный дисбиоз, абс/%			Нормоценоз, абс/%	
	АнД	АэД	СД	АнД	АэД	СД	УН	АН
1-я, n = 53: НЦ n = 26 УД n = 25 ВД n = 2	2/100	0	0	16/64,0	7/26,9	2/7,7	23/88,5	3/11,5
2-я, n = 54: НЦ n = 0 УД n = 35 ВД n = 19	11/57,9	0	8/42,1	33/94,3	0	2/5,7	0	0

Enterobacteriaceae – у 7 (13,0%) пациенток, Streptococcus spp. – у 3 (5,6%) пациенток.

В обеих группах смешанный дисбиоз характеризовался наличием аэробной и анаэробной бактериальной биоты, часто в сочетании с *Candida* spp. Таким образом, пациентки в период перехода в менопаузу страдают умеренным и выраженным дисбиозом (в обеих группах 81/107 (75,7%)). При исследовании влагалищного отделяемого у пациенток обеих групп уровень рН был выше 4,5.

Согласно жалобам пациенток (табл. 1) и результатам оценки биоты при помощи теста «Фемофлор-8» (табл. 3), у 27 пациенток 1-й группы (50,99%) и у 54 во 2-й группе (100%) был выраженный и умеренный дисбиоз, высокий уровень рН влагалищного отделяемого (>4,5), выявленный у всех пациенток, а также присутствие выделений у части пациенток гомогенного сливкообразного характера с рыбным запахом: в 1-й группе у 25 (47,2%) женщин, а во 2-й – у 23 (42,6%) пациенток, что и определило необходимость санации влагалища. Абсолютный нормоценоз (АН) был обнаружен только у 3 пациенток (5,7%) в 1-й группе (табл. 4), а условный нормоценоз (УН) – у 23 (43,4%) пациенток 1-й группы. Во 2-й группе нормоценоз отсутствовал. В соответствии с клиническими рекомендациями верификация диагноза «бактериальный вагиноз» базируется на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков, а также жалоб, данных анамнеза (спонтанные обострения и ремиссии), данных рН влагалищного отделяемого (выше 4,5), что характерно для обследованных [15]. Пациенткам необходима санация, направленная на купирование как клиники бактериального вагиноза, так и кандидозного вульвовагинита (наличие *Candida* spp.). Предъявляемые жалобы, данные обследования позволяют нам думать о возможном их сочетании, а предрасполагающим фактором является изменение гормонального фона, особенно состояние гипоэстрогении.

Решение о санации влагалища необходимо принимать не только при умеренном и выраженном дисбиозе, но и при условном нормоценозе. Согласно европейским и российским рекомендациям [16, 17], целесообразно местное применение клиндамицина при аэробном вагините и при бактериальном вагинозе, который имеет широкий спектр активности. Создание удобных форм

препаратов направленно в первую очередь на повышение комплаентности терапии, особенно для лечения заболеваний, проявляющихся патологическими влагалищными выделениями. С этой целью для местного применения возможно использовать комбинированный препарат Клиндацин Б пролонг. Препарат содержит комбинацию клиндамицина, который обладает широким спектром действия против ключевых возбудителей бактериального вагиноза, и буютоконазола, который активен в отношении *Candida albicans* и большинства non-albicans-видов [18]. Учитывая, что коинфекция *Candida* spp. – самая распространенная при аэробном вагините, использование Клиндацина Б пролонг (2%-ный буютоконазола нитрат и 2%-ный клиндамицина фосфат) в течение 3–6 дней в зависимости от выраженности симптомов заболевания – способствовало выздоровлению в раннем переходе в менопаузу 49/53 (92,5%) пациенток. В позднем переходе в менопаузу у 47/54 (87,0%) пациенток купированы жалобы, характерные для бактериального вагиноза, а сухость слизистой влагалища, дизурия и другие симптомы эстрогендефицита остались, несмотря на увеличение числа пациенток с АН (табл. 5).

Проведя анализ представленных в табл. 5 данных и сопоставив полученные результаты с уровнем гормонов крови (ФСГ, эстрадиол), мы выявили, что выраженный и умеренный дисбиоз во 2-й группе сопутствовал пациенткам с низкими показателями гормонов. Учитывая, что переход в менопаузу, особенно поздний (-1), сопровождается гормональными нарушениями, которые проявляются не только аменореей более 60 дней, но и повышенным уровнем ФСГ, низкими показателями эстрадиола, целесообразно назначение интравагинально препаратов, содержащих эстриол. Особенно это важно для пациенток с выраженным и умеренным дисбиозом.

Препаратом, направленным на коррекцию гормонального дисбаланса слизистой влагалища, является Овипол Клио, содержащий 0,5 мг эстриола. Препараты эстриола восстанавливают слизистую, нормализуют рН, улучшают кровоснабжение тканей. При этом из-за короткого времени воздействия эстриола (менее 6 часов) использование его безопасно. Без лечения симптомы ГУМС не исчезают, а частота инфицирования повышается при этом в 2,5 раза [7, 19].

● **Таблица 5.** Оценка нормофлоры в группах (после применения Клиндацина Б пролонг)

● **Table 5.** Evaluation of normobiotic vaginal microbiota in the groups (after Clindacin B prolong application)

Группы	Выраженный дисбиоз, абс/%			Умеренный дисбиоз, абс/%			Нормоценоз, абс/%	
	АнД	АэД	СД	АнД	АэД	СД	УН	АН
1-я, n = 53: НЦ n = 49 УД n = 4 ВД n = 0	0	0	0	0	2/50,0	2/50,0	13/26,5	36/73,5
2-я, n=54: НЦ n = 47 УД n = 3 ВД n = 4	3/75,0	0	1/25,0	2/66,7	0	1/33,3	39/83,0	8/17,0

Нами разработана, внедрена и оценена схема, используемая и рекомендуемая у пациенток в переходный период в менопаузу и направленная на патогенетическую коррекцию выявленных нарушений. Состоит она из двух этапов:

У пациенток в период перехода в менопаузу (раннем и позднем) при выявлении выраженного и умеренного дисбиоза в течение 3–6 дней рекомендуется местное использование интравагинального 2%-ного крема Клиндацин Б пролонг. Динамика микрофлоры показала, что в 1-й группе на фоне умеренного дисбиоза у 4 (7,5%) пациенток выделен *Streptococcus* spp., а во 2-й – у 4 (7,4%) пациенток при выраженном дисбиозе и у 3 (5,6%) при умеренном дисбиозе выявили *Eubacterium* spp. и *Enterobacteriaceae*.

Вторым этапом может стать использование препарата Овипол Клио интравагинально. Доза препарата подбирается индивидуально, возможно его длительное использование в зависимости от степени выраженности жалоб и наличия или отсутствия таких состояний, как сухость влагалища, диспареуния, жжение во влагалище. Вопрос целесообразности поддерживающей терапии (назначение свечей Овипол Клио, одна доза два раза в неделю) решается индивидуально.

Использование данной схемы привело к повышению количества лактобактерий через 1 месяц после окончания терапии в сравнении с показателями, исходными и полу-

ченными сразу после лечения: с  $10^{4,0}$  исходно до  $10^{6,9}$  после окончания лечения и до  $10^{7,3}$  через 1 месяц после окончания терапии. Жалобы, которые предъявляли пациентки, у всех обследуемых после лечения полностью исчезли. Необходимо отметить, что на фоне увеличения концентрации лактобактерий через месяц после окончания курса терапии пациентки жалоб не предъявляли. Наблюдение в течение последующих трех месяцев не выявило жалоб в обеих группах на сухость слизистой влагалища, диспареунию, зуд, жжение, выделения и дискомфорт.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, период менопаузального перехода характеризуется как нарушением влагалищного биотопа за счет активации аэробов, анаэробов и грибов рода *Candida*, так и дефицитом эстрогенов, более выраженным у пациенток позднего перехода в менопаузу. Комбинированный подход к возникшим нарушениям позволяет не только нивелировать клиническую картину за счет последовательного использования Клиндацина Б пролонг и Овипола Клио, но и повысить качество жизни путем индивидуального подбора длительности терапии эстриолом.



Поступила / Received 21.02.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2020  
Принята в печать / Accepted 25.03.2020

## Список литературы

1. Vopp B.L., Saifer B.D. Age and reproduction. *Glob Libr Women's Med.* 2019;7(5). Available at: [https://www.glowm.com/section\\_view/item/340](https://www.glowm.com/section_view/item/340).
2. Хамошина М.Б., Роговская С.И., Наумчик Г.А. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2014;1(18):75–81.
3. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;9(4):387–395. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
4. Schlaeppi K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol Plant Microbe Interact.* 2015;28(3):212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI.
5. Сычева Е.Г., Аполихина И.А. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство и гинекология.* 2015;(4):1–5. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Korrekcija-estrogen-deficitnyh-sostojanii-u-jenshin-s-urogenitalnymi-rasstrojstvami.html>.
6. Шестакова И.Г., Симоновская Х.Ю. Уроагинальный эпителий в ожидании эстрогенов. Микронизированный эстриол для местного применения: катализатор качества жизни в постменопаузе. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015;(2):78–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299111>.
7. Portman D.J., Gass M.L. 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. *Menopause.* 2014;21(10):1063–1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
8. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015;(2):51–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299107>.
9. Шестакова И.Г., Беттихер О.А., Алеев И.А. Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов: излечима и предотвратима. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015;(5):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28371811>.
10. Карахалис Л.Ю. Климактерические проблемы и методы их коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2014;(12):90–93. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Klimaktericheskie-problemy-i-metody-ih-korrekcii.html>.
11. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2017;(1):7–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29410534>.
12. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Комплементарная и альтернативная терапия менопаузальных симптомов. *Акушерство и гинекология.* 2017;(11):168–174. doi: 10.18565/aig.2017.11.168-175.
13. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.* М.: БИНОМ; 2010. 496 с. Режим доступа: <http://www.statosphere.ru/books-arch/statistica-books/85-statistica-6.html>.
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А. и соавт. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин.* 2-е изд., испр. и доп. М.; 2019. 56 с. Режим доступа: [http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii\\_ROAG.pdf](http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf).
16. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Радзинский В.Е., Савичева А.М. (ред.). *Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень.* М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 24 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/smeshannye-vaginalnye-infektsii-novaya-ideologiya>.
17. Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health.* 2018;26(6):78. doi: 10.3389/fpubh.2018.00078.
18. Hernández Molina J.M., Losá J., Martínez Brocal A., Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida* spp. *Mycopathologia April.* 1992;118(1):15–21. doi: 10.1007/BF00472565.
19. Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas.* 2016;83:40–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001.

## References

1. Bopp B.L., Saifer B.D. Age and reproduction. *Glob Libr Women's Med.* 2019;7(5). Available at: [https://www.glowm.com/section\\_view/item/340](https://www.glowm.com/section_view/item/340).
2. Khamoshina M.B., Rogovskaya S.I., Naumchik G.A. Current possibilities of pharmacology for the prevention of age-related disorders. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* 2014;1(18):75–81. (In Russ.)
3. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;9(4):387–395. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
4. Schlaeppi K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol Plant Microbe Interact.* 2015;28(3):212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI.
5. Sycheva E.G., Apolikhina I.A. Correction of estrogen deficiencies in women with urogenital disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2015;4(4):1–5. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Korrekcija-estrogen-deficitnyh-sostoyanii-u-jenshin-s-urogenitalnymi-rastroi-stvami.html>.
6. Shestakova I.G., Simonovskaya Kh.Yu. Urovaginal epithelium awaiting estrogen. Topical micronized estriol: a catalyst for postmenopausal women's quality of life. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak. = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* 2015;2(2):78–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299111>.
7. Portman D.J., Gass M.L. 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. *Menopause.* 2014;21(10):1063–1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
8. Radzinskiy V.E., Dobretsova T.A. Menopause as a mechanism of female aging. Phytoestrogens: probing action. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak. = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* 2015;2(2):51–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299107>.
9. Shestakova I.G., Bettikher O.A., Alev I.A. Urogenital atrophy resulting from estrogen deficiency: curable and preventable. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak. = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28371811>.
10. Karakhalis L.Yu. Climacteric problems and methods of their correction. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2014;12(12):90–93. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Klimaktericheskie-problemy-i-metody-ih-korekcii.html>.
11. Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (Literature review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka.* 2017;1(1):7–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29410534>
12. Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Complementary and alternative therapy for menopausal symptoms. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;11(11):168–175. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.11.168-175.
13. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory.* Moscow: BINOM; 2010. 496 p. (In Russ.) Available at: <http://www.statosphere.ru/books-arch/statistica-books/85-statistica-6.html>.
14. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A. et al. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge.* 2<sup>nd</sup> ed. revised and enlarged. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: [http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii\\_ROAG.pdf](http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf).
16. Bebnova T.N., Dobretsov T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. Radzinskiy V.E., Savicheva A.M. (ed.). *Nespetsificheskie vaginal'nye infektsii v praktike akushera-ginekologa. Informatsionnyy byulleten = Nonspecific vaginal infections in the obstetrician-gynecologist practice. Newsletter.* Moscow: StatusPraesens Journal editorial board; 2016. 24 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/smeshannye-vaginalnye-infektsii-novaya-ideologiya>.
17. Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health.* 2018;26(6):78. doi: 10.3389/fpubh.2018.00078.
18. Hernández Molina J.M., Losá J., Martínez Brocal A., Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of Candida albicans and Candida spp. *Mycopathologia April.* 1992;118(1):15–21. doi: 10.1007/BF00472565.
19. Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas.* 2016;83:40–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001.

### Информация об авторах:

**Карахалис Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: lomela@mail.ru

**Пономарева Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: oleg25101979@yandex.ru

**Иванцев Наира Саркисовна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: nari\_80@mail.ru

### Information about the authors:

**Lyudmila Yu. Karakhalis**, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: lomela@mail.ru

**Yuliya S. Ponomareva**, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: oleg25101979@yandex.ru

**Naira S. Ivanciv**, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: nari\_80@mail.ru