

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зиганшина Лиана Замировна

**Особенности местного изменения слизистой влагалища при атрофическом
вульвовагините у женщин в постменопаузе**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сахаутдинова Индира Венеровна

Уфа – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ И ЛЕЧЕНИИ АТРОФИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА В МЕНОПАУЗЕ	14
1.1 Эпидемиология, клиника менопаузального генитоуринарного синдрома и влияние его на качество жизни женщин	14
1.2 Влияние постменопаузального атрофического вульвовагинита на качество жизни женщины и методы оценки качества жизни женщины в постменопаузе	18
1.3 Влияние лактобацилл на формирование микробиоты влагалища	20
1.4 Менопаузальная гормональная терапия при постменопаузальном атрофическом вульвовагините	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Дизайн исследования	33
2.2 Общеклинические методы исследования	37
2.3 Лабораторные методы исследования	38
2.4 Исследование вагинального отделяемого	38
2.5 РН-метрия	39
2.6 Индекс вагинального здоровья	40
2.7 Инструментальные методы исследования	41
2.8 Статистический анализ	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Характеристика больных основной и контрольной групп	43
3.2 Клинические проявления постменопаузального атрофического вагинита в зависимости от стадии репродуктивного старения у женщин основной и контрольной групп	48

3.3 Изменение биоценоза влагалища в зависимости от стадии репродуктивного старения у женщин основной и контрольной групп	62
3.4 Динамика урологических нарушений в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 у женщин основной и контрольной групп	70
3.5 Результаты лечения постменопаузального атрофического вульвовагинита комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий <i>L. casei rhamnosus Doderleini</i> – не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг)	74
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последнее время значительно вырос интерес к проблеме сохранения здоровья и работоспособности женщин менопаузального возраста. Это связано с тем, что у наших современниц треть жизни приходится на постменопаузу. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), средняя продолжительность жизни женщины составляет более 80 лет как минимум в 35 странах. Учитывая увеличение продолжительности жизни, многие женщины обычно проводят более одной трети всей своей жизни в состоянии менопаузы (Абдуллаева Д.К., 2020). Более 39% жительниц России продолжают работать и после достижения менопаузы, из них 50% – это женщины в возрасте 55–59 лет (Росстат, 2020). К 2030 году в Российской Федерации, согласно демографическим прогнозам, 1,2 миллиона женщин будут находиться в периоде постменопаузы (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017; Абдуллаева Д.К., 2020).

По данным литературы, различные проявления климактерических расстройств наблюдаются у 40%-70% женщин в возрасте старше 45 лет (Аполихина И.А., Горбунова Е.А., 2017; Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019; Абдуллаева Д.К., 2020; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Необходимо отметить, что именно этот возраст связан с периодом наибольшей социальной активности, сопровождает пик карьеры и расцвет интеллектуальных возможностей. Медико-социологические исследования показывают, что у 93% женщин гинекологическая патология, в том числе и гипоестрогения, приводит к нарушению качества жизни (Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019; Абдуллаева Д.К., 2020; Максимова М.Ю. и др., 2020; Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В., 2021).

Одной из актуальных проблем женщин менопаузального возраста является генитоуринарный синдром. При этом заболеваемость, глубина патологических изменений и особенности клинического течения заболевания прямо

пропорционально зависят от длительности менопаузы. Так, через 3-5 лет после прекращения менструаций атрофические изменения в нижних отделах мочеполового тракта наблюдаются почти у 50% женщин, а с течением времени их частота возрастает до 73-75%. В тоже время, как показали данные проведенных исследований, около 70% женщин с симптомами вагинальной атрофии не обращаются к врачам, считая это естественным состоянием (Будиловская О.В., 2016; Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). У части женщин симптомы атрофии прогрессируют вскоре после наступления менопаузы, а у других – не возникают даже в более поздние годы (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020; Анкирская А.С., Муравьева В.В., 2020).

Для описания этого заболевания традиционно использовались различные термины: постменопаузальный атрофический вульвовагинит (ПАВ), урогенитальная атрофия, (симптоматическая) вагинальная атрофия, атрофический вагинит и т. д. В 2014 году Североамериканским обществом менопаузы (NAMS) и Международным обществом изучения сексуального здоровья женщин была предложена новая терминология для описания типичных урогенитальных признаков и симптомов, а именно – мочеполового синдрома менопаузы (GSM) (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017).

В исследованиях, посвященных изучению ПАВ было показано, что в первый год постменопаузы физиологические изменения слизистой влагалища часто не нуждаются в медикаментозной коррекции. Только 10% женщин на стадии ранней постменопаузы отмечают наличие сухости, зуда, жжения, обусловленных атрофией слизистой оболочки влагалища. По мере нарастания эстрогенного дефицита, примерно через 3-5 лет после последней менструации, в слизистой влагалища, вульвы и урогенитального тракта развиваются выраженные дистрофические и атрофические изменения, часто требующие лечения. Через 3 года постменопаузы уже около 40% женщин предъявляют жалобы, характерные для постменопаузального атрофического вульвовагинита. Более 50% пациенток отмечают, что вагинальный дискомфорт отрицательно влияет на качество их жизни

(Макаренко Т.А. и др., 2017; Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020; Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В., 2021).

Для лечения постменопаузального атрофического вагинита было предложено множество методов, включающих как половые гормоны, так и негормональные препараты, и физиотерапевтические процедуры, однако их эффективность оказалась недостаточной (Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В., 2021).

Так как ведущей причиной развития постменопаузального атрофического вагинита является резкое снижение синтеза эстрогенов, терапия эстрогенами была безоговорочно признана «золотым стандартом» (Алиева Д.А., Тянь Т.В., Салиходжаева Г.Р., 2020). Однако было выявлено, что системная гормональная терапия устраняет симптомы ПАВ лишь у трети пациенток, в то время как использование локальной терапии эстрогенами приводит к регрессу симптомов в подавляющем большинстве случаев (Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Очевидными преимуществами локальной терапии являются отсутствие первичного метаболизма в печени, минимальное влияние на эндометрий, низкая гормональная нагрузка и соответственно минимальные побочные эффекты. При местном вагинальном введении эстрогенов не требуется дополнительного приема прогестагенов (Анكيرская А.С., Муравьева В.В., 2020).

Во второй половине XX века как за рубежом, так и в России и было разработано множество эстрогенсодержащих препаратов для местного применения, а в многочисленных исследованиях была доказана их высокая эффективность (Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т., 2017; Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., 2020). Однако у части больных, особенно тех, кто имел в анамнезе хронические воспалительные процессы наружных половых органов или бактериальный вагиноз, применение чистых эстрогенов не позволяло добиться положительных результатов и улучшить качество жизни. Женщины в постменопаузе часто имеют тяжелую хроническую патологию, которая ограничивает применение эстрогенов. Нередко пациентки отказываются использовать любые гормональные препараты из-за боязни осложнений. В

последнее время были проведены сравнительные исследования эффективности лечения ПАВ чистыми эстрогенами и в комбинации с андрогенами, которые показали более высокую эффективность комбинированных препаратов (Аполихина И.А., Горбунова Е.А., 2017). Эффективность негормональных методов лечения, таких как увлажняющие средства, лубриканты, физиотерапия, расширители, гиалуроновая кислота и лазерная терапия не доказана (Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В., 2019).

В 2020 году Североамериканское общество по менопаузе опубликовало позицию по лечению генитоуринарного синдрома, в которой говорится об отсутствии на сегодняшний день долгосрочных исследований безопасности вагинального эстрогена, вагинального ДГЭА и оспемифена для эндометрия. Отдельно подчеркнута недостаточное количество плацебо-контролируемых исследований энергетической терапии, включая лазерную, позволяющих делать выводы об их эффективности и безопасности и включать их в клинические рекомендации (Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019). Поэтому необходима разработка новых методов лечения ПАВ.

Изучение взаимосвязи между кишечной и вагинальной микробиотой до и после менопаузы активно проводится в последние годы, как в экспериментальных работах на животных, так и в клинических испытаниях. Результаты этих работ наглядно показали, что микрофлора кишечника значительно изменяется после менопаузы (Боровкова Е.А., Алиева Е.В., Фролова Т.В., 2019; Тихонов Д.О. и др., 2019; Галлямова Ю.А. и др., 2020; Боровкова Е.А., Алиева Е.В., Фролова Т.В., 2019). Уровень эстрогенов непосредственно определяет состав флоры кишечника, и полости рта и эти изменения оказывает влияние на функцию пищеварения, которые в свою очередь приводят к развитию ожирения и определяют тяжесть климактерических расстройств, включая нарушение сна (Будиловская О.В., 2016), депрессию (Досова С.Ю. и др., 2019) и состояние костей (Воеводина И.В., Майчук Е.Ю., Иванова О.С., 2020; Зайдиева Я.З. и др., 2020). С другой стороны, было показано что обилие и разнообразие кишечных микроорганизмов определяет характер метаболизма эстрогенов у женщин (Тихомирова Е.В. и др., 2020).

Отдельные исследования показывают, что и системная, и локальная МГТ, приводит к повышению доли в составе микробиома лактобацилл, не только во влагалище, но и в кишечнике (Волоцкая Н.И., Сулима А.Н., Румянцева З.С., 2021). Влияние пробиотиков на здоровье женщин в период постменопаузы до настоящего времени изучено недостаточно. Существует мнение, что изменения микрофлоры кишечника могут способствовать облегчению климактерических симптомов независимо от уровня половых гормонов (Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В., 2017). Проведенные работы показали, что у женщин в постменопаузе критерии Nugent снижаются уже после 14-дневного лечения *Lactobacillus reuteri* RC-14 и *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 вместе с альгинатом натрия (Демехова М.Ю., 2017; Дикке Г.Б., 2019). Было выявлено, что смесь штаммов *Lactobacillus* уменьшает потерю костной ткани поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе (Дикке Г.Б., 2020). Несколько экспериментальных и клинических исследований показали, что препарат, содержащий *Lactobacillus acidophilus* YТ1 (MENOLACTO®) облегчал симптомы менопаузы без заметных побочных эффектов и улучшал качество жизни (Дикке Г.Б., 2020). Доказательства синергетического эффекта комбинированного лечения эстриолом и лактобациллами у женщин в постменопаузе были продемонстрированы в клиническом исследовании группы авторов под руководством G. Sarobianco в 2014 году, изучающем улучшение урогенитального старения.

Результатом этих работ, стало активное внедрение в клиническую практику и комбинированные препараты, содержащих ультранизкие дозы эстриола (Е3) и лиофилизированные жизнеспособные *Lactobacillus acidophilus* KS400 (0,03 мг-Е3/л), позволяющие поддерживать не только пролиферацию и созревание эпителия влагалища, но и восстанавливать лактобациллярную микрофлору. Было продемонстрировано, что эти препараты активно создают и поддерживают здоровую вагинальную экосистему, ликвидируют симптомы атрофии влагалища, улучшая качество жизни женщин в постменопаузе. Эта комбинированная терапия хорошо переносится и отличается низкой частотой побочных эффектов (Димитрова А.Й., Соколова И.И., Хаджиделева Д.П., 2018). Однако в

Кокрейновских обзорах указывается на недостаточное количество исследований, подтверждающих более высокую эффективность комбинированных препаратов, содержащих эстрогены и пробиотики.

Вышеперечисленные факты подчеркивают важность изучения возрастных изменений, которые определяют качество жизни женщин в постменопаузе. Глубокое постижение всех звеньев патогенеза и клинических проявлений в зависимости от стадии постменопаузы позволит разработать современные меры профилактики, алгоритмы диагностики и эффективные методы лечения климактерического синдрома.

Цель исследования – улучшить качество жизни женщин, страдающих постменопаузальным атрофическим вульвовагинитом путем назначения индивидуально подобранных схем лечения в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.

Задачи исследования

1. Оценить характер изменений индекса вагинального здоровья и влияния его на качество жизни женщины в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
2. Изучить изменения вагинальной микрофлоры у женщин в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
3. Провести оценку восстановления ИВЗ женщин с постменопаузальным атрофическим вульвовагинитом после терапии комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг) в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.
4. Оценить эффективность восстановления вагинальной микрофлоры после лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* — не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ

жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг) в зависимости от длительности курса лечения и стадии репродуктивного старения по STRAW+10.

5. Оценить качество жизни женщин после окончания курса лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* — не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий), эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг) в зависимости от стадии репродуктивного старения по STRAW+10.

Научная новизна

Впервые изучено влияние клинических проявлений постменопаузального атрофического вульвовагинита на качество жизни женщины в зависимости от этапов репродуктивного старения по STRAW-10.

Впервые охарактеризована динамика количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища в зависимости от этапов репродуктивного старения по STRAW-10.

Впервые получены данные о влиянии на эффективность лечения постменопаузального атрофического вульвовагинита, времени начала и продолжительности лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг).

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была проведена с 2017 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (ректор академик РАН профессор доктор медицинских наук В.Н. Павлов) и на базе Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (главный врач С.С. Каримова).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 17 января 2018 года, протокол № 9, и связана с планом научно-исследовательской работы университета.

Положения, выносимые на защиту:

1. Симптомы вагинальной атрофии и ее клинические проявления выявляются у 27% женщин на ранней стадии постменопаузы (+1a, +1b по SRAW+10). Оценка женщинами влияния симптомов ПАВ на качество жизни снижается с течением времени с 18,1 до 11,6 баллов по шкале Барлоу, в то время как индекс вагинального здоровья значимо не отклоняется от 3 баллов по G. Bachmann (умеренная атрофия слизистой влагалища) баллов на всех стадиях постменопаузы.

2. Интенсивность урологических расстройств резко возрастает с увеличением менопаузального возраста. Количество женщин с жалобами на поллакиурию увеличивается от стадии +1a, +1b до стадии +2 более чем в 4 раза, на жжение при мочеиспускании в 2 раза. Стрессовое недержание мочи появляется более чем у 10 % женщин уже на стадии +1c. Таким образом на стадиях постменопаузы +1c и +2 большая часть женщин отмечает ухудшение качества жизни именно за счет наличия уринарного синдрома.

3. С увеличением менопаузального возраста у всех женщин происходит обеднение состава вагинальной микрофлоры. В группе факультативных анаэробов исчезают *Lactobacillus spp.*, *сем. Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus spp.* Значительное обеднение состава происходит и в составе облигатных анаэробов. Количество групп сокращается с 5 до 2 - *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas*, *Peptostreptococcus spp.*

4. Эффективность лечения постменопаузального атрофического вагинита с помощью топического комбинированного препарата, содержащего

лиофилизированную культуру *лактобактерий L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг в одной капсуле), в постменопаузе напрямую зависит от стадии репродуктивного старения. Начало лечение на стадии +1a и +1b дает наибольший клинический эффект. После окончания курса лечения симптомы ПАВ продолжают предъявлять 9% женщин группы 1(+1a и +1), 19% женщин в группе 1(+1c) и 13% женщин в группе 1(+2).

5. При сравнении динамики изменений бактериальной флоры влагалища у женщин в зависимости от стадии постменопаузы до начала и после окончания лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированную культуру *лактобактерий L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг в одной капсуле), можно сделать вывод о том, что у исследуемых на всех трех стадиях постменопаузы по STRAW+10 по окончании курса терапии, несмотря на достижение оптимального уровня *Lactobacillus spp.*, сохраняется значительное преобладание облигатно анаэробной флоры, что соответствует критериям бактериального вагиноза. Особенно выражена диспропорция бактериальной флоры на стадиях постменопаузы +1c и +2 по STRAW+10. Препарат не влияет на наличие *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Показатели,

представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор разработал дизайн работы, провел отбор женщин, находящихся в постменопаузе, в соответствии с разработанными критериями включения для исследования и разделил их на группы, в соответствии с системой STRAW+10. Ею была проведена подробная оценка качества жизни женщин, характеристика клинических проявлений ПАВ в соответствии с общепринятыми международными стандартами. Она провела контроль за методами сбора и проведением лабораторных исследований, а также подсчет и анализ полученных данных.

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них в журналах перечня ВАК –4, в том числе Scopus – 2.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 20 таблицами, 23 рисунками. Библиографический список содержит 220 научных литературных источника, в том числе – 108 работ отечественных и 112 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ И ЛЕЧЕНИИ АТРОФИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА В МЕНОПАУЗЕ

1.1 Эпидемиология, клиника менопаузального генитоуринарного синдрома и влияние его на качество жизни женщин

С середины XX столетия наблюдается прогрессирующее увеличение средней продолжительности жизни женщин. По данным ВОЗ в 2010 г. средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах достигла 75-80 лет, в развивающихся странах 65-70 лет [161]. По данным статистических обзоров в последние годы около 10% жительниц России приходится на постменопаузальный возраст. По данным всероссийской переписи населения, проведенной в 2020 г., число женщин, относящихся к возрастной группе 40-69 лет, достигло 26 млн. [104]. У 15% россиянок симптомы ПАВ регистрируются уже на стадии перименопаузы, а в периоде постменопаузы их частота увеличивается до 80% [10]. Наличие хотя бы одного признака атрофии нижних отделов урогенитального тракта выявляется у 41% женщин в возрасте 50–79 лет [43]. Эти данные совпадают с результатами масштабных исследований, проводившихся в США в виде социологического интернет-опроса REVIVE – жалобы, связанные с проявлениями ПАВ предъявляли 36% участниц (3046 женщин) [148]. Аналогичное по дизайну европейское исследование REVIVE-EU (включало анкетирование 3768 женщин в возрасте 45–75 лет из Италии, Германии, Испании и Великобритании) показало, что симптомы ПАВ в течение последнего месяца до опроса испытывали 47,7% респондентов, в течение последних 6 месяцев – 65,8% [220].

При обследовании 3062 женщин в возрасте от 55 до 75 лет, проведенном в 6 европейских странах, было выявлено, что сухость, зуд и жжение во влагалище встречались у 10,6% женщин, 16,5% из них считали эту проблему тяжелой, а 40,7% – умеренной. Диспареуния явилась более редким симптомом и встретилась у 6,7%

женщин, из которых 12,7% считали эту проблему серьезной, а 48% – умеренной [196]. Таким образом, ПАВ является частой патологией для женщин периода постменопаузы, а его клинические проявления значимо влияют на качество жизни женщин. Несмотря на это проявления ПАВ в подавляющем большинстве случаев регистрируются в периоде поздней постменопаузы, как показывают данные отечественных и зарубежных исследователей [20].

Данные о частоте регистрации симптомов постменопаузального атрофического вульвовагинита подвержены значительным колебаниям, что возможно связано с принадлежностью женщин к различным социальным слоям с различным уровнем жизни [74,86]. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе варьирует в значительных пределах, от 30 до 70% [124]. В среднем симптомы урогенитальных расстройств беспокоят более 50% женщин постменопаузального возраста [9,82,147,160,171]. Частота ПАВ возрастает пропорционально возрасту и продолжительности постменопаузы от 40% у женщин 44-61 лет до 64% у женщин 75 лет [83]. Если в перименопаузальном периоде урогенитальные расстройства регистрируются у 30% женщин, в возрастной группе 57- 63 лет – у 50%, к 65 годам уже 2/3 женщин испытывают урогенитальный дискомфорт, а после 70 лет трудно встретить женщину, у которой не наблюдались бы те или иные симптомы урогенитальных расстройств [146]. К 55-60 годам каждая вторая женщина отмечает симптомы постменопаузального атрофического вульвовагинита (сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареунию, рецидивирующие влагалищные выделения, опущение стенок влагалища) и симптомы атрофического цистоуретрита (поллакиурию, ноктурию, цисталгию) [71,145]. К 75 годам симптомы урогенитальных расстройств встречаются у 2/3 женщин [83,141,176]. Считается, что с увеличением возраста нарастает и тяжесть симптомов. У 75,5% больных проявления постменопаузального атрофического вагинита сочетаются с другими климактерическими расстройствами, климактерическим синдромом, нарушением минеральной плотности костной ткани, дислипотеинемией [55,67].

Клиника постменопаузального атрофического вульвовагинита характеризуется истончением многослойного плоского эпителия влагалища, резким снижением трансудации вследствие снижения секреции эстрогенов яичниками, что приводит к диспареунии, зуду. Изменение микрофлоры влагалища в постменопаузе характеризуется значительным снижением концентрации лактобактерий и увеличением патологических микроорганизмов, что в свою очередь приводит к рецидивирующему воспалительному процессу [111].

Принято считать, что клиническая картина ПАВ проявляется спустя 4-6 лет после наступления естественной или искусственной менопаузы, в связи с этим его симптомы относят к «средневременным» климактерическим расстройствам [95,173]. В большинстве случаев течение заболевания приобретает хронический рецидивирующий характер [24,85,121,152,180,196,199,205]. Однако имеются данные о том, что постменопаузальный атрофический вульвовагинит является одним из ранних проявлений постменопаузальных урогенитальных расстройств и регистрируется у 10% женщин уже в период перехода к менопаузе [15,69,109,146,214]. Наиболее частыми жалобами являются сухость во влагалище и диспареуния. Такие жалобы предъявляют 43% сексуально активных женщин в возрасте старше 61 года [17,39,56,64,94,111,136,140,146,191]. В проведенных эпидемиологических исследованиях не было выявлено значительных отличий в частоте симптомов постменопаузального атрофического вагинита среди женщин, проживающих в различных странах Европы. Так, распространенность основного симптома – сухости во влагалище колебалась от 16% в пременопаузе до 25-45% в постменопаузе и регистрировалась гораздо чаще диспареунии, вагинальных выделений и зуда [94,206]. Около 15% женщин в пременопаузе и 40% женщин в постменопаузе беспокоило ощущение сухости во влагалище, а 8-25% – диспареуния [64]. Диспареуния, определяемая как любые боли, связанные с проникновением во влагалище и половым актом, является наиболее частой причиной сексуальных расстройств у женщин пожилого возраста. По данным литературы последних лет диспареунию испытывают 25%-26% женщин в постменопаузе и 6,3%-8% в пременопаузе [106,136,163,200].

Таким образом, суммируя данные эпидемиологических исследований, можно сделать вывод, что 40-50% женщин в постменопаузе отмечают симптомы урогенитальной атрофии различной интенсивности. Выявлена тенденция к росту частоты и степени тяжести постменопаузного атрофического вагинита у женщин во всех странах. Применение МГТ при этой патологии чаще всего носит кратковременный характер, что не может положительно повлиять на качество жизни пациентов. Однако до последнего времени динамику развития урогенитального синдрома изучают, опираясь на календарный возраст женщины, что не согласуется с данными, полученными при разработке критериев Stages of Reproductive Aging Workshop. Согласно критериям Stages of Reproductive Aging Workshop, которые были впервые предложены экспертной рабочей группой в 2001 г. (STRAW-10) и пересмотрены и дополнены в 2011 году [129], жизнь взрослой женщины фактически разделена на три долгосрочных периода: I – репродуктивный, II – менопаузальный переход, III – постменопаузальный. Эти три периода включают семь фаз, нулевой точкой отсчета которых является ПМ (стадия 0). Репродуктивный период разделен на три фазы: раннюю (-5), фазу расцвета репродуктивной функции (-4) и позднюю репродуктивную фазу (-3). Период менопаузального перехода делится на две фазы: раннюю (-2) и позднюю (-1). Период постменопаузы включает раннюю (+1) и позднюю (+2) фазы. Данные, полученные в результате крупных проспективных мультиэтнических исследований, таких как Study of Women Across the Nation (SWAN), показали, что в первые два года постменопаузы отмечаются наиболее драматические эндокринные изменения [124,129]. Согласно критериям, STRAW+10, этот период соответствует стадии +1a и +1b, когда уровень ФСГ продолжает повышаться, а содержание E2 – снижаться [143]. По истечении этого промежутка времени концентрация указанных гормонов стабилизируется, и наступает стадия +1c, длящаяся от 3 до 6 лет. Таким образом, согласно новым критериям, общая продолжительность ранней постменопаузы может составлять от 5 до 8 лет [193]. Данных о динамике постменопаузного атрофического вульвовагинита в

зависимости от стадии менопаузы по STRAW+10 в доступной литературе мы не нашли.

1.2 Влияние постменопаузного атрофического вульвовагинита на качество жизни женщины и методы оценки качества жизни женщины в постменопаузе

Атрофический вагинит является одной из значимых причин нарушения качества жизни женщины в постменопаузе и самым распространенным заболеванием половых органов у женщин в позднем постменопаузальном периоде (80% случаев). В постменопаузе вследствие прогрессирующих процессов старения и эстрогенного дефицита развиваются множественные обменно-трофические нарушения, остеопороз, сердечно-сосудистая патология, изменения в ЦНС, в целом оказывающие отрицательное влияние на качество жизни. Не последнюю роль в ухудшении качества жизни играют урогенитальные расстройства. По данным В.Е. Балан (2019), снижение качества жизни при постменопаузальном атрофическом вагините колеблется от 4% до 80% и зависит от тяжести процесса [11].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» было показано, что сухость влагалища, зуд, жжение, диспареуния часто беспокоят женщин в период постменопаузы, независимо от наличия у них ПАВ. Наличие описанных симптомов не только ухудшает самочувствие женщин, но и оказывает негативное влияние на эмоциональный статус и самооценку, снижает желание общаться с окружающими людьми. Диспареуния значительно чаще встречается у женщин с лабораторно подтвержденной ПАВ и приводит к снижению половой активности что, в свою очередь, отрицательно влияет на межличностные взаимоотношения между партнерами [23]. Все это ведет к снижению общего качества жизни пациенток, что отражается в данных опросников FSFI, EORTC, САН, которые по мнению ряда авторов целесообразно включать в план рутинного приема женщины у гинеколога, онколога и других смежных специалистов [20].

Влияние симптомов ПАВ на качество жизни подтверждается масштабными исследованиями, проведенными в последние годы. Ретроспективный анализ исследования EVES, представляющий собой обзор качества жизни 1066 итальянских женщин в постменопаузе в зависимости от тяжести ПАВ, который был проведен группой исследователей под руководством R. Nappi с соавторами (2019), показал, что у женщин с выраженными симптомами ПАВ показатели качества жизни были значительно хуже, чем у женщин без них [109]. Авторами была обнаружена умеренно значимая корреляция между тяжестью вагинальных и вульварных симптомов и более низкими общими показателями качества жизни DIVA ($p < 0,0005$ в обоих случаях). У женщин с подтвержденной ПАВ показатели качества жизни были хуже, чем у женщин без подтвержденной ПАВ. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о четкой взаимосвязи между тяжестью ПАВ и снижением качества жизни у итальянских женщин в постменопаузе. Группа авторов под руководством M. Di Bonaventura (2015) пришла к заключению, что симптомы ПАВ связаны с клинически значимым снижением качества жизни, которое может быть сравнимо с такими серьезными состояниями, как артрит, хроническая обструктивная болезнь легких, астма и синдром раздраженного кишечника [201].

По результатам исследования N. Panay с соавторами (2019) было выявлено, что женщины в постменопаузе с ПАВ, получавшие лечение, жаловались на более тяжелые симптомы, чем женщины, не получавшие лечения. У женщин, получавших системное лечение, было меньше симптомов ПАВ, и они были более мягкими, а здоровье влагалища и вульвы было лучше, чем у женщин, получавших другие виды лечения. Авторы данной работы подчеркнули, что многие женщины обращаются за эффективным местным лечением слишком поздно, когда симптомы ПАВ уже значительно выражены. Полученные данные свидетельствуют о том, что в идеале лечение ПАВ следует начинать с момента появления симптомов, а не позже, когда они могут стать причиной невыносимого дистресса для женщины [195].

1.3 Влияние лактобацилл на формирование микробиоты влагалища

Работы по изучению микробиоценоза влагалища появились в конце XIX века. Классическое исследование о микробной флоре было опубликовано в 1895 году Дедерлейном, который, основываясь на микроскопии вагинальных мазков, определил, что нормальная влагалищная микрофлора гомогенна и состоит главным образом из грамположительных палочек, называемых в настоящее время лактобациллами.

Микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста многообразна. Она включает широкий спектр микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробов [96,116,53,114]. В климактерии эстрогенный дефицит приводит к прекращению пролиферативных процессов во влагалище, вследствие этого исчезает гликоген, а из влагалищного биотопа частично или полностью (в зависимости от степени эстрогенного дефицита и возрастных метаболических нарушений) элиминируется основной компонент биотопа – лактобациллы [71,73,118]. Значение молочнокислых палочек для организма женщины многогранно. Колонизируя слизистую влагалища, лактобациллы участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым колонизационную резистентность вагинального биотопа. Основными механизмами, с помощью которых лактобациллы обеспечивают колонизационную резистентность, являются: высокий уровень кислотообразования, продукция перекиси водорода, и выраженная адгезивная активность [78,123]. Большинство исследований вагинальной лактофлоры проводилось у женщин репродуктивного возраста. Работ по изучению биотопа влагалища у женщин в постменопаузе недостаточно. Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод, что определяющим фактором вагинального микроценоза в репродуктивном возрасте является лактофлора, ее концентрация и совокупность свойств, обеспечивающих колонизационную резистентность вагинального биотопа. Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов. На микроэкологию оказывают влияние

физиологические и гормональные изменения (пубертат, менопауза, беременность, нарушения менструальной функции). Имеют значение степень половой активности, способы контрацепции, лечебные мероприятия, использование антибактериальных препаратов, гормонотерапия, хирургические вмешательства. Возникающие при этом изменения приводят к нарушению вагинального микроценоза – элиминации из влагалища основного компонента микрофлоры (лактобацилл), колонизации влагалища как экзогенными микроорганизмами, так и условнопатогенной микрофлорой. При этом возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний влагалища, а также восходящего инфицирования верхних отделов гениталий [119,122,131].

Период менопаузального перехода характеризуется нарушением влагалищного биотопа за счет активации аэробов, анаэробов и грибов рода *Candida* [80,83,122]. Типы бактерий у женщин в перименопаузе и постменопаузе значительно отличаются друг от друга [128]. В постменопаузе имеется 7,8-кратное повышение бактерий, классифицированных как типы состояний (ТС) IV-A/ТС IV-B, проявляющееся 25кратным превышением ТС IV-A над *L. crispatus* – ТС I [113]. Происходит колонизация вагинального биотопа как экзогенными микроорганизмами, так и эндогенной флорой, возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний влагалища и развития восходящей урологической инфекции [74,102,118,142]. Распространенным является мнение о возможности колонизации влагалища так называемой «фекальной» микрофлорой энтерококками, колиформными бактериями, источником которых является кишечник [185]. Другим взглядом на состояние микроценоза влагалища в климактерии является мнение о том, что преобладающей патологией у женщин в постменопаузе является бактериальный вагиноз, частота которого достигает 60% [85,93,107,153]. Но кишечную палочку, по данным различных авторов, выделяют у 5-30% здоровых женщин. Обнаружение отдельных видов микроорганизмов, в том числе и колиформных бактерий, еще не позволяет давать объективную оценку состояния вагинального микроценоза [131,141,146]. С. Battaglia с соавторами (1999), изучая микрофлору у женщин в постменопаузе, не принимавших

заместительную гормонотерапию эстрогенами, отметили присутствие лактобацилл у 49% женщин [211]. Способность к продукции лактобациллами H_2O_2 была выявлена у 38% женщин. Кроме лактобацилл часто выделяли *Gardnerella vaginalis* (27%), *Ureaplasma urealyticum* (13%), *Candida albicans* (1%) [122,131].

1.4 Менопаузальная гормональная терапия при постменопаузальном атрофическом вульвовагините

Проведено большое количество исследований, посвященных различным аспектам использования менопаузальной гормональной терапии. Основные положения о показаниях и противопоказаниях к ее назначению изложены в Российских и международных клинических рекомендациях [89]. Однако лишь в единичных работах специально изучали вопрос о том, может ли менопаузальный атрофический вульвовагинит быть единственным поводом для начала МГТ. Р. Mansfield и А. Voda (1997) отметили, что от 12% до 43% впервые обратившихся к специалисту женщин в качестве основной жалобы приводили сухость во влагалище [168].

В США только 3% женщин в возрасте 45-55 лет, имеющих симптомы ПАВ, используют локальные системные препараты, а 8% используют системное лечение МГТ. В Швеции локальные препараты применяют 6% женщин с ПАВ в возрасте 55-60 лет, а 10% – системное лечение [137]. За последние несколько лет применение менопаузальной гормональной терапии по поводу постменопаузального атрофического вагинита возросло с 4% до 34%, а у женщин в возрасте старше 61 года – с 1% до 21%. Шестнадцать процентов пациенток старше 70 лет применяют МГТ в связи с урогенитальной атрофией (14% – местно и 2% – системно). Однако длительность использования МГТ по поводу урогенитальных расстройств не превышает 9-24 месяцев. Большинство авторов делает заключение о том, что именно за счет небольшой длительности МГТ не оказывает существенного влияния на частоту и тяжесть урогенитальных расстройств [146].

В некоторых случаях системная терапия эстрогенами не эффективна. Одной из причин этого является тот факт, что уровень эстрогенов в кишечнике контролируется группой кишечных бактерий, называемых эстроболом. Когда возникает дисбаланс в кишечнике, эстроболом начинает продуцировать большое количество фермента бета-глюкуронидазы, который заставляет «вредные» эстрогены постоянно циркулировать в организме. Разнообразие и количество кишечных бактерий может определять низкий уровень бета-глюкуронидазы (недостаточная реабсорбция и дефицит эстрогена в организме) или высокий уровень бета-глюкуронидазы (избыток реабсорбируемого эстрогена) [188].

В последние годы, несмотря на многолетний опыт использования, возрос интерес врачей к применению эстриола в связи с его утеротропным и вагинотропным эффектом. Эстриол – слабый эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Избирательность действия эстриола основана на разной тропности к нему рецепторов эпителия влагалища и уретры, с одной стороны, и эндометрия, с другой стороны [17,37,48,54,58,60,67,84,86]. Тропность рецепторов к различным эстрогенам зависит от продолжительности взаимодействия комплекса гормон-рецептор. После однократного введения эстриола, он связывается с ядерным рецептором на непродолжительное время (1-4 часа) и не вызывает пролиферацию эндометрия. При этом короткого взаимодействия эстриол-рецептора вполне достаточно для полного развития вагинотропного эффекта. Следовательно, однократное применение эстриола в обычной дозе 2-4 мг в день, либо применение его в форме вагинальных свечей – не более 0,5 мг в день, не оказывает стимулирующего действия на эндометрий. Тем не менее, при применении высоких доз (8 мг в день) гормональная активность эстриола повышается. Этому также может способствовать назначение эстриола во время еды, что увеличивает внутрипеченочную циркуляцию. Поэтому, чтобы избежать стимуляции эндометрия, рекомендуется назначение препарата в вечерние часы. Является доказанным агонист-антагонистическое действие эстриола. В случае применения только эстриола обычно проявляется эстрогенный эффект, сила которого зависит

от дозы. При применении эстриола в сочетании с эстрадиолом проявляется его антагонистическое действие [110]. В отличие от эстрогена, эстриол не может превращаться в эстрадиол. При приеме внутрь эстриол почти полностью конъюгируется в желудочно-кишечном тракте до глюкуронидов (80-90%) и сульфатов (10-20%). Только 1-2% от введенных стероидов попадает в кровоток. При вагинальном применении метаболизму подвергается гораздо меньше эстриола, чем при приеме внутрь, и только 20% принятой дозы появляется в виде конъюгированных стероидов в крови [45,79,83,114]. При сочетанном использовании эстрадиола вместе с эстриолом последний не оказывает сколь-нибудь значимого биологического эффекта, он не усиливает и не угнетает действие эстрадиола, что предполагает возможность их совместного применения при ПАВ, сочетающегося с другими климактерическими расстройствами [189].

Местное применение эстрогенов при урогенитальных расстройствах считается оптимальным в лечении вагинальной атрофии, а системное – при преобладании мочевых нарушений [121].

Эффект эстрогенов, применяемых местно, достигается двумя способами: локальной диффузией, которая может быть связана с негеномным механизмом действия эстрогенов, или вагинальной абсорбцией. При локальной диффузии эстрогены способны диффундировать из влагалища в нижнюю треть мочевого тракта и, достигая адекватных концентраций, взаимодействовать с рецепторами. Однако этот механизм ставится под сомнение в связи с нарушением кровообращения в урогенитальном тракте в постменопаузе [92,108,141,150]. Вместе с тем, выраженная вагинальная абсорбция эстрогенов позволяет предполагать, что локально примененные эстрогены абсорбируются и достигают структур урогенитального тракта через общий кровоток. Влагалищная абсорбция эстрогенов является на сегодняшний день предметом дискуссий, и исследования по этому поводу далеки от завершения. Вагинальная абсорбция эстрогенов зависит от применяемого эстрогена, используемого наполнителя и степени зрелости влагалищного эпителия. При достижении зрелости влагалищного эпителия абсорбция снижается или прекращается, что позволяет рассматривать

влагалищный эпителий как своеобразную «систему саморегуляции» или упрощенно – «встроенной системой в систему» против передозировки эстрогенов, вводимых локально, влияющей на локальный метаболизм эстрогенов [139]. Эффективность же лечения низкими дозами эстрогенов была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, касающихся атрофического вульвовагинита, атрофического цистоуретрита и недержания мочи [124,134,142].

В 2016 году в Кокрановском систематическом обзоре были представлены 19 клинических испытаний, в которых приняли участие 4162 женщины в постменопаузе, распределенные по группам, в зависимости от принимаемого вагинально препарата с эстрогенами. Конечной точкой в исследовании была оценка эффективности, безопасности и приемлемости терапии. В ходе испытаний было выявлено, что все препараты приблизительно одинаково эффективны. Этот вывод был также подтвержден в обзоре в 2020 году. В исследованиях не было обнаружено никаких различий между тремя проанализированными методами терапии (крем с КЭЭ, таблетки с E2 и эстрадиол-рилизинг-кольцо) по отношению к количеству парабазальных клеток, кариопикнотическому индексу, индексу созревания и вагинальному индексу здоровья. Результаты анализа показывают, что вагинальные таблетки с E2 более эффективны по сравнению с вагинальным кольцом, и что оба варианта лечения превосходят плацебо в устранении диспареунии, сухости и зуда во влагалище. Вагинальный крем КЭЭ превосходит увлажняющие кремы в устранении сухости, повышении эластичности и объема кровотока во влагалище [118,133,146].

Также сообщаются данные об отсутствии значительных различий в толщине эндометрия и количестве побочных эффектов между вагинальным кольцом, кремом или таблетками. Тем не менее, незначительный риск вагинальных кровотечений был описан во всех исследованиях, в которых применялись различные методы местной терапии эстрогенами, а также возможное увеличение риска развития кандидоза [119,135,146]. В результате мета-анализа, проведенного А. Bhattacharjee с соавторами (2013) показано, что вагинальный путь введения эстрогенов является эффективным методом лечения постменопаузального

атрофического вульвовагинита [212]. Комбинация местной и системной терапии позволяет достичь результатов в более сжатые сроки. Кроме того, низкие дозы местных эстрогенов: E2 и эстриола, так же эффективны, как и при системном введении. Было показано, что трансдермальный пластырь с ежедневной дозой в 14 мкг E2 обладает аналогичным воздействием на рН влагалища и на индекс созревания, как и вагинальное кольцо с 7.5 мкг. E2. Положительный терапевтический эффект местной МГТ был также отмечен в ситуациях, выходящих за рамки лечения ПАВ, а именно таких, как снижение риска рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и развитие гиперактивного мочевого пузыря. С учетом вышеизложенного, эстрадиол-рилизинг-кольцо было одобрено в качестве лечения дизурии и ургентного недержания мочи [42].

Таким образом, местная терапия эстрогенами ПАВ 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. В работе A. Skann, P. Smith (2017-2018), посвященной местной гормональной терапии, говорится, что ни в одном исследовании не наблюдали пролиферацию эндометрия после 6-24 месяцев использования эстрогенов, так что данные научной литературы дают уверенность относительно безопасности малых доз вагинальных препаратов с эстрогенами и не поддерживают одновременное применение системных прогестинов для защиты эндометрия [63,77,101,116].

Однако были получены данные о том, что у части женщин, несмотря на адекватную МГТ, контролируемую снижением индекса Куппермана, дискомфорт в урогенитальном тракте не купируется. В этой ситуации, как показали исследования с применением двойного слепого метода, добавление андрогенов оказывает положительный эффект на симптомы поллакиурии, никтурии, диспаруении и сухости во влагалище, а также на психологические проблемы, сопряженные с урогенитальной атрофией [219]. Роль андрогенов в менопаузальной гормонотерапии при климактерических расстройствах – вопрос, до настоящего

времени окончательно не изученный. Мнения клиницистов по этому поводу различны: часть авторов считает, что добавление андрогенов в препараты для МГТ не представляет интереса [208], тогда как другие полагают, что андрогены у женщин являются «ключом» в поддержании жизненной энергии, когнитивной (познавательной) функции и либидо. Андрогены в постменопаузе продуцируются клетками стромы и надпочечниками. Андрогены являются основным источником синтеза эстрогенов у женщин этой возрастной группы [114,130,142]. Имеется достаточное количество работ, посвященных улучшению трофических свойств структур урогенитального тракта под влиянием андрогенов, особенно симптомов атрофического вульвовагинита и цистоуретрита. Одним из таких препаратов является тиболон – это синтетическое стероидное соединение со слабыми гормональными свойствами [21,67,145]. Сравнительные исследования на животных показали, что эстрогенподобный потенциал тиболона составляет примерно 1/50 потенциала этинил-эстрадиола, гестагенная активность тиболона равна 1/8, а андрогенная активность составляет примерно 1/3 от соответствующих эффектов норэтистерона [157]. В настоящее время большой интерес проявляется к использованию парентеральных форм препаратов, содержащих сочетание естественных эстрогенов и дегидроэпиандростендиона сульфата, оказывающих минимальное отрицательное воздействие на липидный спектр крови и выраженное положительное влияние на формирование костной ткани, депрессивные состояния, ментальные функции и трофику структур урогенитального тракта. Это благоприятное сочетание позволяет широко использовать парентеральные формы андрогенов при урогенитальных расстройствах, сочетающихся с другими климактерическими расстройствами [121,150].

Большое количество публикаций посвящено использованию интравагинального геля дегидроэпиандростерона (DHEA) для лечения атрофического вульвовагинита. DHEA является предшественником половых гормонов, который в дополнение к тестостерону и эстрогенам производится надпочечниками и яичниками [90,152]. На сегодняшний день большая часть данных благотворного влияния DHEA, введенного вагинально, приведенных в

пяти публикациях, взяты из одного рандомизированного исследования, проведенного F. Labrie с соавторами (2018) [138]. DHEA использовали вагинально у 218 женщин в постменопаузе в течение 12 недель. Крем с 0,5% (6,5 мг) DHEA оказался оптимальным для лечения вагинальной атрофии и существенно не повлиял на сывороточный уровень эстрогенов [138]. Помимо перечисленных выше методов лечения атрофического вульвовагинита на сегодняшний момент существуют такие, как терапия с использованием дегидроэпиандростерона (DHEA), селективных тканевых эстрогеновых комплексов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов и негормональных методов лечения, а также комбинированных препаратов, содержащих ультранизкодозированный эстриол и лактобактерии [138,149,153,190,194].

Комбинация конъюгированных эстрогенов и базедоксифена – селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, известная как тканевой селективный эстрогенный комплекс (TSEC), была изучена в исследовании 3-ей фазы. Авторы не выявили каких-либо существенных различий в побочных эффектах или случаях прекращения участия в исследовании между группами. Однако была отмечена более высокая заболеваемость вульвовагинитами в группах лечения (BZA / CE) по сравнению с группами плацебо [162]. Таким образом, TSEC, а именно базедоксифен в сочетании с конъюгированными эстрогенами представляет собой альтернативу терапии прогестинами для защиты эндометрия от стимуляции эстрогенами при сохранении благоприятного воздействия эстрогенов на симптомы, связанные с менопаузой.

В 2020 году Североамериканское общество по менопаузе опубликовало позицию по лечению генитоуринарного синдрома, в которой говорится об отсутствии на сегодняшний день долгосрочных исследований безопасности вагинального эстрогена, вагинального ДГЭА и оспемифена для эндометрия. Подчеркивается недостаточное количество плацебо-контролируемых испытаний энергетической терапии, включая лазерную, позволяющих делать выводы об эффективности и безопасности, или давать рекомендации по лечению [113]. Поэтому необходимы новые подходы к лечению менопаузы. В последнее время

резко возросло число исследований, посвященных изменениям микробиома в зависимости от возраста [12]. Было выяснено, что микробиом кишечника и полости рта зависит от уровня эстрогенов. Его изменения взаимосвязаны не только с функцией пищеварения, но и с выраженностью различных климактерических проявлений, включая нарушение сна [13], депрессию [14] и здоровье костей [15]. Получены данные о том, что изменения микробиоты полости рта и кишечника, на которую влияет эстроген, коррелируют с симптомами менопаузы (ожирение, остеопороз и рак) [16]. В то же время было выявлено, что обилие и разнообразие кишечных микроорганизмов влияет на метаболиты эстрогена у женщин после менопаузы [17]. Среди женщин в постменопаузе, применяющих МГТ, местное применение экзогенных эстрогенов ассоциировалось с повышенной распространенностью лактобацилл [18]. Изучение взаимосвязи между кишечными микроорганизмами и менопаузой началось достаточно давно [19], и результаты показали, что микрофлора кишечника меняется после менопаузы как в моделях на животных, так и в клинических испытаниях [21]. Существует мнение, что изменения микрофлоры кишечника могут способствовать облегчению климактерических симптомов, независимо от уровня половых гормонов [22].

До настоящего времени проведено ограниченное количество клинических испытаний пробиотиков, оценивающих их влияние на здоровье женщин в период менопаузы. Проводится изучение влияния пробиотиков на состояние влагалища и костей. Исследования показали, что у женщин в постменопаузе критерии Nugent снижаются после 14-дневного лечения *Lactobacillus reuteri RC-14* и *Lactobacillus rhamnosus GR-1* вместе с альгинатом натрия [24]. Кроме того, сообщается, что показатели созревания эпителия влагалища повышаются после введения *L. acidophilus* и таблеток эстриола женщинам в постменопаузе с симптомами вагинальной атрофии [25]. Было выявлено, что смесь штаммов *Lactobacillus* улучшает потерю костной ткани поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе [26]. Несколько экспериментальных и клинических исследований показали, что препарат, содержащий *Lactobacillus acidophilus YTI* (MENOLACTO®) облегчал симптомы менопаузы без заметных побочных

эффектов и улучшал качество жизни [27]. Активно внедряются в клиническую практику и комбинированные препараты, содержащие ультранизкие дозы эстриола (ЕЗ) и лиофилизированные жизнеспособные *Lactobacillus acidophilus* KS400 (0,03 мг-ЕЗ/л), позволяющие поддерживать не только пролиферацию и созревание эпителия влагалища, но и восстанавливать лактобациллярную микрофлору. Было продемонстрировано, что эти препараты эффективно создают и поддерживают здоровую вагинальную экосистему, ликвидируют симптомы атрофии влагалища, улучшая качество жизни женщин в менопаузе. Эта комбинированная терапия хорошо переносится с низкой общей частотой побочных эффектов и незначительной абсорбцией эстриола [28]. Доказательства синергетического эффекта комбинированного лечения эстриолом и лактобациллами у женщин в постменопаузе были продемонстрированы в клиническом исследовании группы авторов под руководством G. Sarobianco в 2014 году, изучающем улучшение урогенитального старения [29].

В исследовании, проведенном I. Kvetnoy с соавторами (2020), было показано, что имеется зависимость роста эстрогеновых рецепторов не только от прогестерона, но и от степени колонизации лактобациллами [170]. Для формирования эстрогеновых рецепторов недостаточно одного прогестеронового воздействия, но необходим низкий уровень pH. Авторы предположили, что именно эта кислая среда способствует экспрессии прогестероновой рецепции сигнальных молекул (биомаркеров). Ими были сделаны выводы о том, что патогенетически обоснованной терапией ГУМС является не только терапия эстриолом, но в сочетании с прогестероном и лактобактериями.

В работе A.M. Kaunitz с соавторами (2020) впервые оценивалась эффективность и переносимость ультранизких доз эстриола (0,03 мг.) в сочетании с жизнеспособными *Lactobacillus acidophilus* в краткосрочной и долгосрочной перспективе лечения симптомов атрофического вульвовагинита. Было выявлено, что комбинация эстриола и лактобактерий в течение 12 недель была достаточна для достижения статистически и клинически значимых результатов, включающих улучшение объективных параметров (ИСЭВ, pH, доля лактобактерий в микрофлоре

влагалища), а также качества жизни женщин [159]. В эксперименте на культурах эпителиальных клеток было показано, что только применение комплексного препарата эстриола 0,2 мг с микронизированным прогестероном 2 мг и лиофилизированной культурой жизнеспособных лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ позволяет добиться статистически достоверного увеличения экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, а также достоверного уменьшения иммуноцитохимической реакции к маркеру клеточного старения ФНО α . Этих показателей не удалось достигнуть при использовании моногормональных лекарственных средств [170].

Эффективность использования топических препаратов с пробиотиками подтверждают и другие исследования [42,125]. В представленных на сегодняшний день Кокрейновских обзорах не выявлено достаточного количества обоснованных данных, подтверждающих более высокую эффективность применения комбинированных препаратов, содержащих эстрогены и пробиотики. Поэтому исследования их эффективности и определение показаний к их применению и оптимальных схем является актуальным.

Некоторые витамины, в том числе E, D и альфа-токоферол, также используются для лечения некоторых климактерических расстройств и атрофии слизистой влагалища. При использовании витамина E в дневной дозе 100-600 МЕ, который вводился как системно, так и местно, локально, было обнаружено увеличение вагинального отделяемого, что уменьшило симптомы сухости и раздражения, которые, в свою очередь, сопровождают атрофический и других виды вульвовагинитов. Витамин D и его аналоги используются в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза, тем не менее, было показано, что витамин D также участвует в регуляции роста и дифференцировки многослойного плоского эпителия во влагалище [132].

Несмотря на обилие возможностей лечения постменопаузального атрофического вульвовагинита, многим пациенткам противопоказана МГТ, или же они просто отказываются от применения гормональной терапии [2,17,34,35,36,38,44,46,47,57,59,61,65,66,75,77,80,97,107,159,166]. На сегодняшний

день имеется крайняя необходимость в усилиях многих специалистов для разработки негормональных лекарственных препаратов для лечения атрофического вульвовагинита. В работе V. Terry с соавторами (1995) представлены данные экспрессии генов для определения главных сигнальных путей, регулируемых E2. Было выявлено, что воздействие E2 на эпителий влагалища вовлекает множественные сигнальные пути, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, процессы апоптоза, защиту от патогенов, барьерную функцию, воспаление, экстрацеллюлярный матрикс, оксидативный стресс и неоваскуляризацию на уровне транскриптома [198]. Понимание ключевых медиаторов указанных выше сигнальных путей крайне необходимо для создания таргетных негормональных методов лечения атрофического вульвовагинита.

Несмотря на перечисленные методы лечения атрофического вульвовагинита, не стоит забывать о профилактике заболевания. Сохранение регулярной половой жизни рекомендуется всем женщинам и, в частности, женщинам в менопаузе. Это связано с тем, что половой акт улучшает циркуляцию крови во влагалище, а семенная жидкость также содержит половые стероиды, простагландины и незаменимые жирные кислоты, которые способствуют сохранению вагинальной ткани [129,165].

Таким образом, на сегодняшний день остается много неясного в вопросах менопаузальной гормонотерапии атрофического вульвовагинита. Не установлены оптимальные сочетания локальной и системной заместительной гормонотерапии, не определена длительность ее применения, нет сведений о различиях ее эффективности в зависимости от стадии репродуктивного старения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа была проведена с 2017 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор академик РАН профессор доктор медицинских наук В.Н. Павлов) и на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический перинатальный центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (главный врач С.С. Каримова).

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами. На первом этапе нами было отобрано 139 пациенток в возрасте от 46 до 64 лет в постменопаузе, обратившихся с симптомами ПАВ (зуд, жжение, сухость слизистой влагалища, диспареуния, дизурия), в соответствии с критериями включения и критериями исключения. На втором этапе исследования женщины были разделены на основную и контрольную группу. В основную группу были включены 99 женщин, которые получали топический препарат, содержащий эстриол, прогестерон и лактобактерии интравагинально по схеме: 2 капсулы 1 раз в сутки в течение 20 дней, далее – 1 капсула в сутки в течение 9 недель. В контрольную группу вошли 40 женщин, лечение им не проводилось.

Основная и контрольная группы были в свою очередь распределены на подгруппы в зависимости от стадии постменопаузы в соответствии с системой STRAW +10:

I +1a и +1b (первые +1a, +1b после менопаузы),

II +1c (от 2 до 4 лет после менопаузы), III +2 по группам (Рисунок 1).

	Менархе			ПМ (0)						
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний			Поздний
					<i>Перименопауза</i>					
Продолжительность	различная				различная	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий	Различный* Низкий	↑Различный* Низкий	↑ > 25 МЕ/л ** Низкий	Различный* Низкий	Стабильный* Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Весьма вероятно			Усугубление симптомов атрофии мочеполового тракта

Рисунок 1 - STRAW+10. Этапы старения репродуктивной системы женщин.

Все 139 женщин в постменопаузе были обследованы в соответствии с приказом МЗ России №572н от 12.11.2012 г. и с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013) Все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все женщины, участвовавшие в исследовании, давали добровольное информированное согласие, в котором максимально описана суть исследования. Для отбора пациенток и формирования групп исследования были разработаны критерии включения и исключения.

Дизайн исследования утвержден на заседании ЛЭК ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: протокол № 9 от 17 января 2018 г. (Рисунок 2).

Дизайн рандомизированного контролируемого исследования

139 женщин в постменопаузе с симптомами ПАВ,
отобранные в соответствии с критериями
включения и исключения

I этап исследования

Основная группа

99 женщин, которые получали
топический препарат
(эстриол+прогестерон+лактобактерии)
интравагинально

Контрольная группа

40 женщин, которые не получали
лечение по поводу ПАВ

II этап исследования

Основная группа

Стадия постменопаузы по STRAW+10	n	%
1 (+1a, +1b) 2 года	9	9,1
1 (+1c) 3-6 лет	57	57,6
1 (+2) >6 лет	33	33,3
ИТОГО	99	100

Контрольная группа

Стадия постменопаузы по STRAW+10	n	%
2(+1a, +1b) 2 года	5	12,5
2 (+1c) 3-6 лет	20	50
2 (+2) >6 лет	15	33,5
ИТОГО	40	100

Изучение влияние симптомов ПАВ на качество жизни по шкале Барлоу для оценки интенсивности урогенитальных расстройств в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 до и после лечения в основной группе и в соответствующее время в контрольной группе.

Оценка степени атрофических изменений влагалища по общепринятой методике определения индекса вагинального здоровья (ИВЗ), предложенной G. Bachmann в 1994 году в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 до и после лечения и в соответствующее время в контрольной группе

Изучение микрофлоры влагалища с помощью метода Фемофлор®16 в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 до и после лечения и в соответствующее время в контрольной группе

Рисунок 2 - Схема дизайна исследования.

Критерии включения:

1. Женщины в возрасте постменопаузы (не менее 2 лет после аменореи, обусловленной естественной менопаузой), подтвержденной результатами лабораторного определения концентрации ФСГ.
2. Индекс массы тела (ИМТ): ≤ 35 кг/м² и ≥ 19 кг/м².
3. Длительность менопаузы не более 10 лет.
4. Наличие признаков атрофического вульвовагинита по данным гинекологического осмотра.
5. Отрицательный результат цитологического исследования на наличие интраэпителиального поражения/неоплазии шейки матки, полученный на скрининге или в период 6 месяцев, предшествующих скринингу.
6. Отрицательные результаты анализов на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, выполненных во время скрининга или в течение последних 3 месяцев.
7. Отсутствие вредных привычек.
8. Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии невключения:

1. Установленная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата.
2. Хирургическая менопауза.
3. Системная менопаузальная гормональная терапия менее 6 месяцев до скрининга
4. Терапия фитоэстрогенами менее чем за 3 месяца до скрининга (включая интравагинальное применение).
5. Применение местной (интравагинальной) гормональной терапии за 3 месяца до включения в исследование.
6. Использование системных или вагинальных форм антибиотиков, противогрибковых или антитрихомонадных лекарственных препаратов менее чем за 1 месяц до скрининга.

7. 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.

8. Тяжелая экстрагенитальная патология.

9. Наличие онкологических заболеваний в настоящем времени или рак молочной железы в анамнезе.

2.2 Общеклинические методы исследования

Изучался общий и специальный анамнез, проведено клиническое обследование с целью выявления наиболее значимых факторов развития менопаузальных симптомов. С целью определения выраженности симптомов постменопаузального атрофического вагинита нами была использована шкала

Барлоу для оценки интенсивности урогенитальных расстройств (Таблица 1).

Таблица 1 - Шкала Барлоу для оценки интенсивности урогенитальных расстройств

Балл	Степень выраженности симптомов
1	Незначительны, не оказывают влияния на повседневную жизнь
2	Дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь
3	Выраженная рецидивирующая симптоматика, влияющая на повседневную жизнь
4	Выраженная симптоматика, постоянно влияющая на повседневную жизнь
5	Очень выраженная симптоматика, мешающая жить

2.3 Лабораторные методы исследования

Кровь для проведения анализов забиралась стандартным способом, утром, натощак, из локтевой вены через 12-14 часов после последнего приема пищи. У пациенток определяли биохимические показатели крови. Определение показателей общего анализа крови проводили утром натощак до 09.00. Исследовали уровень эритроцитов ($N=3,8-5,3 \times 10^{12}/л$); лейкоцитов ($N=4,5-11,0 \times 10^9 /л$); гемоглобина ($N=117-155 \text{ г/л}$); гематокрита ($N=35-45\%$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ($N=0-30 \text{ мм/ч}$).

2.4 Исследование вагинального отделяемого

Изучение микрофлоры влагалища проводилось с помощью метода Фемофлор®16, который заключается в молекулярно-биологическом исследовании качественного и количественного состава микрофлоры влагалищной жидкости (ВЖ) путем проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Фемофлор®16 позволяет определить 25 показателей, включая контроль взятия материала, общую бактериальную массу (ОБМ) и 23 микроорганизма. Забор образцов проводился одноразовым стерильным зондом с погружением материала в специальные пластиковые пробирки объемом 1,5 мл, содержащие 300 мкл стерильного физиологического раствора. Пациентка соблюдала правила забора: перед исследованием исключались любые манипуляции (туалет половых органов, спринцевание), материал не содержал примеси крови, имел минимальное количество слизи. Перед взятием материала были исключены мануальные осмотры, соскобы из влагалища брались одноразовым зондом с боковой стенки влагалища. После забора материала зонд с биоматериалом погружали в пробирку с транспортной средой, тщательно прополоскав. После чего зонд прижимался к стенке пробирки для удаления лишней жидкости и извлекался. Время от взятия материала до исследования не превышало 24 часа. Во всех образцах контроль взятия материала (КВМ) был выше 4,0. Перед проведением исследования

проводилось центрифугирование при 13 000 G в течение 10 минут. Выделение ДНК и РНК из материала 36 исследований было проведено с использованием реагентов для выделения нуклеиновых кислот ПРОБА-НК (ООО «НПО ДНКТехнология», Россия). Амплификация осуществлялась в режиме «реального времени» (РВ) при помощи прибора «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). На каждом цикле амплификации проводилось измерение уровня флуоресценции по каналам FAM, HEX, ROX. Результаты обрабатывались автоматически с использованием программного обеспечения. Тип микробиоценоза оценивали по доле лактобациллярной флоры: при доле лактобактерий в ОБМ 80% и выше, считали, что у пациентки имеется «нормоценоз»; при полном отсутствии лактобактерий или при их доле в ОБМ менее 80% считали, что у обследуемой имелся «дисбиоз».

2.5 pH-метрия

Проведение pH-метрии заключалось в измерении pH ВЖ с помощью пластиковых лакмусовых тестовых полосок (производитель «Биосенсор АН») с определением уровня pH на основании изменения цвета, которое обозначает степень активности ионов водорода в растворе, количественно выражающее его кислотность или щелочность. Уровень равный 7 называют нейтральным. Индикаторная тест-полоска размером (3-6) x (60-90) мм выполняет функцию подложки, на которой расположен сенсорный элемент. Результат оценивали через 5 мин. Сенсорный элемент – это специально обработанный pH-индикаторами (бромтимоловым синим и метиловым красным) материал размером (3-6) x (60-90) мм из фильтровальной бумаги, расположенный на расстоянии 1-2 мм от края подложки, который обеспечивает реакцию с образованием окрашенного комплекса и служит для определения pH. Полоска вводилась в правый заднебоковой свод влагалища, прижималась к его стенкам на 10 секунд. Оценка результата проводилась сопоставлением полученной цветовой окраски тест-полоски со шкалой сравнения в упаковке. Использовали кольцо-тест pH («Биосенсор АН», Россия) с возможностью определения pH от 3,0 до 7,0 и шагом деления 0,2–0,3–0,5.

2.6 Индекс вагинального здоровья

Оценка степени атрофических изменений влагалища проводилась по общепринятой методике определения индекса вагинального здоровья (ИВЗ), предложенной G. Bachmann в 1994 году. Оценка проводилась по 5 показателям: объем и качество влагалищных выделений, уровень pH влагалищной жидкости, состояние эпителия влагалища: его увлажнение, эластичность, признаки истончения, возможность травматизации. Каждый параметр оценивался по 5-балльной шкале, с последующим суммированием результатов. Суммарно 25 баллов соответствовали нормальному состоянию влагалища; 20 – незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – наличию объективных проявлений атрофических изменений (Таблица 2).

Таблица 2 - Индекс состояния влагалища по G. Bachmann

ИСВ	Эластичность	Транссудат	pH	Состояние	Влажность эпителия
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	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена

Продолжение таблицы 2

3 балла – умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный белый	5,1-5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла – незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный белый	4,7-8	Не рыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов	Отличная	Достаточный белый	< 4,5	Нормальный эпителий	Нормальная

- Общий анализ мочи (рН, относительная плотность, белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты, бактерии).

- Цитологическое исследование влагалищного мазка.

- Цитологическое исследование соскобов с поверхности шейки матки на атипические клетки.

2.7 Инструментальные методы исследования

- ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате Siemens ACUSON S2000;

- кольпоскопия (кольпоскоп LEISEGANG).

2.8 Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика больных основной и контрольной групп

Для решения поставленных задач нами было обследовано 139 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 46 до 64 лет. Распределение женщин основной группы по возрасту показано в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение женщин основной и контрольной групп по календарному возрасту

Группы	46-50 лет		51-55 лет		56-60 лет		61-64		ИТОГО:
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Основная группа	9	9	51	51,5	27	27,2	12	12,1	99 /100
Контрольная группа	10	25	14	35	8	20	8	20	40/100

Все женщины в основной и контрольной группах находились в стадии постменопаузы. Календарный возраст женщин колебался от 46 до 64 лет.

Половина женщин основной группы находилась в возрастном периоде от 51 до 55 лет, в то время как женщин контрольной группы этого возраста было всего 10 % (Рисунок 3).

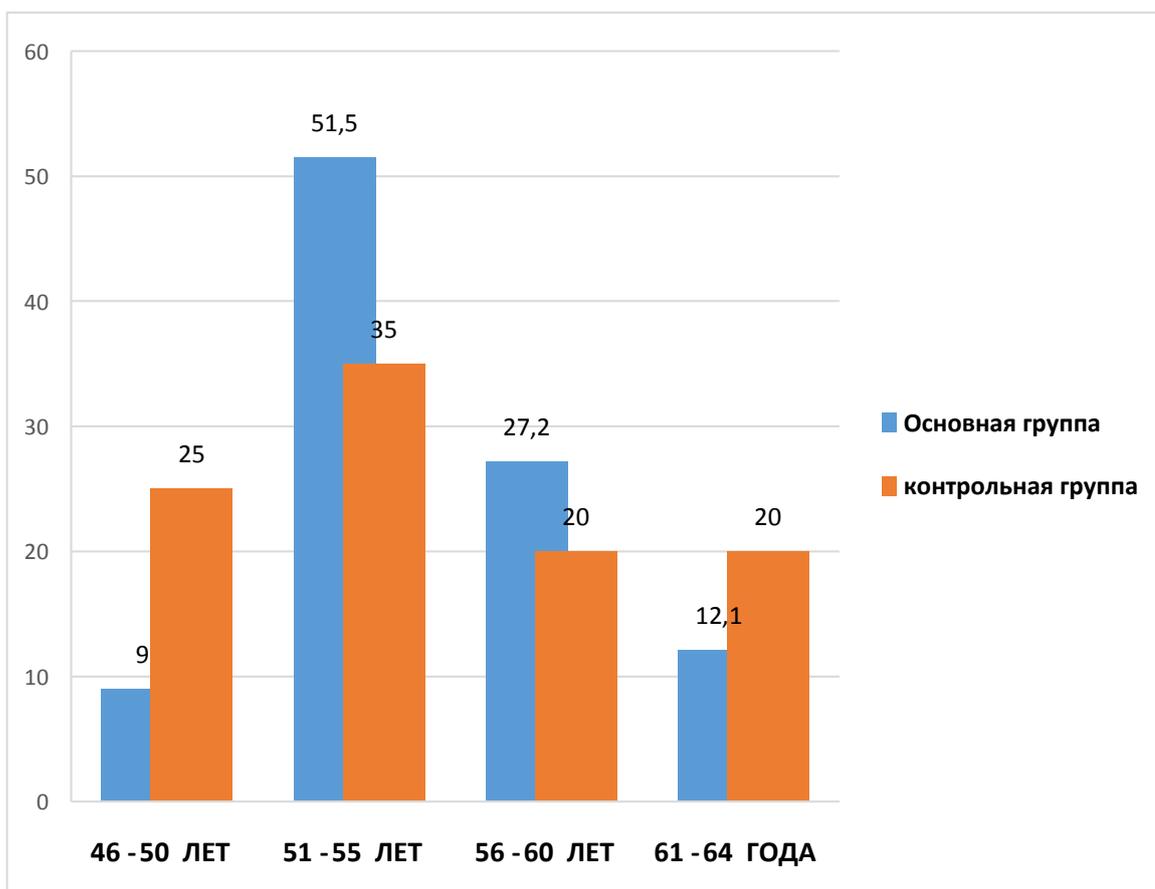


Рисунок 3 - Распределение женщин основной и контрольной групп по возрасту.

Для того чтобы выявить зависимость тяжести ПАВ от менопаузального возраста мы распределили женщин в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW+10 (см. Рисунок 1).

Продолжительность менопаузы варьировала от 2 до 9 лет. Большая часть пациенток как в основной, так и в контрольной группах находились в периоде ранней менопаузы +1с, треть из них вступили в возраст поздней менопаузы и только 9,1% в основной группе и 12,5% в контрольной пребывали в периоде ранней постменопаузы. Структура женщин основной и контрольной групп в соответствии с менопаузальным возрастом отражена в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение женщин основной и контрольной групп по продолжительности менопаузы

Стадия постменопаузы по STRAW+10	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
2года (+1a, +1b)	9	9,1	5	12,5
3-6 лет (+1c)	57	57,6	20	50,0
>6 лет (+2)	33	33,3	15	37,5
Итого:	99	100	40	100

Несмотря на значительные различия в календарном возрасте, менопаузальный возраст женщин основной и контрольной групп практически не различался. Это позволило нам провести корректное сравнение полученных результатов. Данные широкомасштабных эпидемиологических и клинических исследований доказывают, что процесс старения репродуктивной системы не зависит от влияния демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ) и развивается по определенным законам. Рекомендации STRAW+10 могут быть применены практически ко всем женщинам. Исследователями доказано, что такие факторы как курение и ИМТ безусловно оказывают влияние на уровень гормонов и сроки перехода из одной стадии в другую, однако не влияют на изменения гормонального фона в процессе старения репродуктивной системы [193]. Мы в своей работе с целью получения более полной характеристики основной и контрольной групп и выявления динамики провели сравнение по ИМТ среди женщин основной и контрольной групп на различных стадиях постменопаузы. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Зависимость ИМТ от продолжительности постменопаузы у женщин основной и контрольной групп

	Норма		Избыточный вес		Ожирение	
	n	%	n	%	n	%
Основная группа						
1 (+1a, +1b)	3	3	3	3	9	9,1
1 (+1c)	36	36,4	9	9,1	18	18,2
1 (+2)	12	12,1	0		9	9,1
Итого:	51	51,5	12	12,1	36	36,4
Контрольная группа						
2 (+1a, +1b)	3	7,5%	2	5%	0	0
2 (+1c)	12	30%	8	20%	2	5%
2 (+2)	6	15%	4	10%	3	7,5%
Итого:	21	52,5%	14	35	5	12,5

Анализ распределения больных в зависимости от индекса массы тела в основной и контрольной группах показал, что в основной группе процент женщин с ожирением был в 3 раза выше, чем в контрольной. Но в основной группе большая часть женщин с ожирением находилась в стадии +1c ранней менопаузы, а в контрольной – в стадии +2 поздней менопаузы.

Обращает на себя внимание, что половина женщин в основной группе и 30% в контрольной имели нормальную массу тела.

При исследовании показателей общего анализа крови у всех пациенток, они не выходили за пределы нормальных значений.

По данным исследования общего анализа мочи перед началом терапии мы убеждались в отсутствии воспалительных процессов в мочевыводящих путях.

Так, одной из задач нашей работы являлась оценка эффективности лечения ПАВ препаратом, содержащим половые гормоны. Перед началом лечения всем женщинам было проведено УЗИ органов малого таза и маммография.

Данные предварительного УЗИ органов малого таза в зависимости от стадии менопаузы представлены в таблице 6.

Таблица 6 -Ультразвуковые характеристики тела матки у женщин в основной и контрольной группах в зависимости от менопаузального возраста

	Основная группа			Контрольная группа		
	Max	Min	μ	Max	Min	μ
V матки (мм ³)						
+1a, +1b	40549	7975	29568	41025	8965	22684
+1c	45543	7975	22469	42659	7836	23149
+2	27588	3780	16180	31756	4256	17093
Толщина эндометрия (мм).						
+1a, +1b	3,4	1,5	2,3	3,6	1,6	2,5
+1c	3,8	1,2	2,5	3,7	1,4	2,5
+2	3,8	1,5	2,1	3,4	1,2	2,1
Миома матки (%) выявлено	46	46,5%		21	52,5	
+1a, +1b	6	6,1		5	12,5	-
+1c	24	24,2		12	30	-
+2	16	16,2		4	10	-

Эхографические характеристики матки у больных основной и контрольных групп в зависимости от менопаузального возраста значимо не отличались и соответствовали нормальным значениям. Объем матки, и толщина эндометрия в обеих группах прогрессивно уменьшались прямо пропорционально возрасту женщины. Миома матки несколько чаще выявлялась у женщин контрольной группы. Размеры узлов не превышали 1 см, эхоплотность их оценивалась как гиперэхогенная, кровотоков в узлах не был обнаружен ни в одном из случаев.

3.2 Клинические проявления постменопаузального атрофического вагинита в зависимости от стадии репродуктивного старения у женщин основной и контрольной групп

В отличие от изменений уровня ФСГ, АМГ, ЧАФ и ингибина В, выраженность клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита в зависимости от стадии постменопаузы недостаточно исследована [193], поэтому мы решили провести анализ выраженности симптомов постменопаузального атрофического вагинита в основной и контрольной группах в зависимости от периода постменопаузы. С целью определения выраженности симптомов ПАВ нами была использована шкала Барлоу для оценки интенсивности урогенитальных расстройств.

Основными жалобами, которые предъявляют пациентки с ПАВ, являются сухость слизистой влагалища, жжение, дискомфорт в области вульвы, зуд, наличие белей и боли при половом сношении. При анкетировании больных мы предлагали им оценить степень выраженности каждой жалобы по 5-балльной системе (Таблица 7).

Таблица 7 - Оценка степени выраженности симптомов ПАВ у женщин основной группы в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 баллах по шкале Барлоу

Оценка в баллах по шкале Барлоу	Сухость	Жжение	Дискомфорт	Зуд	Выделения	Диспареуния	Сумма баллов
1 (+1a +1 b) до 2 лет постменопаузы (n = 9)							
1 балл	0	0	0	0	0	0	0
2 балла	0	0	0	0	0	0	0
3 балла	9	3	5	6	7	6	108
4 балла	0	2	0	0	0	3	20
5 баллов	0	0	4	3	0	0	35
Общий балл	27	17	35	33	21	30	163
Средний балл	3	1,9	3,9	3,7	2,3	3,3	18,1
1 (+1c) +1c постменопаузы (n= 57)							
1 балл	0	0	0	0	0	0	0
2 балла	0	0	0	0	0	0	0
3 балла	54	5	49	25	40	15	564
4 балла	3	5	6	0	10	0	96
5 баллов	0	0	0	2	0	2	20
Общий балл	174	35	171	85	160	55	680
Средний балл	3	0,6	3	1,5	2,8	0,9	11,9

Продолжение таблицы 7

1 (+2) более 6 лет постменопаузы (n = 33)							
1 балл	0	0	0	0	0	0	0
2 балла	0	0	0	0	0	0	0
3 балла	27	4	19	18	28	3	297
4 балла	2	0	3	2	3	0	44
5 баллов	4	3	0	0	2	0	45
Общий балл	109	27	69	62	106	9	386
Средний балл	3,3	0,8	2,09	1,9	3,2	0,2	11,6
P - value	0,002	0,001	0,511	0,001	0,046	0,125	0,001

Достоверность различий при $p < 0,05$

Анализ изменений интенсивности жалоб у женщин основной группы в зависимости от менопаузального возраста по STRAW+10 показал, что в группе 1 (+1a, +b) (продолжительность менопаузы +1a, +1b) пациентки одинаково часто предъявляли жалобы на сухость, дискомфорт, зуд, диспареунию и несколько реже – на жжение. В среднем на каждую пациентку приходилось чуть более 5 жалоб. Чаще женщины оценивали интенсивность жалоб на 3 балла, что соответствовало выраженной рецидивирующей симптоматике, влияющей на повседневную жизнь. На 4 балла оценили интенсивность жжения и диспареунии 5 женщин. Оценку в 5 баллов, определяя степень выраженности дискомфорта и зуда, поставили 7 женщин. Средний балл интенсивности симптомов ПАВ составил 18,1.

Во второй подгруппе 1 (+1c) оценка интенсивности симптомов на 3 балла встречалась так же наиболее часто. Сумма оценок на 3 балла составляла 108 и превышала сумму оценок в 4 балла в 5 раз, а оценок в 5 баллов в 3 раза. Чаще всего пациенток беспокоили зуд (54 из 57 пациенток), дискомфорт (49 из 57) и выделения (40 из 57). Однако на тяжелое течение вагинальной атрофии больные этой группы указывали реже. Так, общий балл при оценке симптомов на «4» был в 5,9 раза ниже,

а при оценке «5» в 28 раз ниже. В данной группе наиболее досаждающими пациенткам симптомами вагинальной атрофии являлись выделения. Соответственно средний балл в группе женщин 1(+1с) снизился по сравнению с группой 1(+1а, +1b) до 11,9.

В третьей группе, объединяющей 33 пациентки, находящихся в периоде поздней менопаузы 1 (+2), так же, как и в двух предыдущих, женщины в основном оценивали степень проявления симптомов на 3 балла, общая сумма оценок на 3 балла составила 297 и в 6,8 раз превышала сумму оценок на 4 и 5 баллов. Основные неудобства пациенткам доставляли выделения (28 из 33), сухость (27 из 33), дискомфорт (22 из 33) и зуд (20 из 33). Жалобы на диспареунию предъявили всего 3 пациентки (9%), в то время как в первой группе 9 из 9 (100%), а во второй 17 из 57 (20%). Жалобы, наиболее сильно влияющими на качество жизни женщин в поздней менопаузе, явились сухость (2 из 33) и жжение (2 из 33). Тяжелое течение ПАВ отмечалось практически с такой же частотой как во второй группе 1(+1с).

Для уточнения динамики ПАВ у женщин основной группы нами был проведен анализ среднего балла по каждому симптому, в зависимости от стадии менопаузы (Рисунок 4).

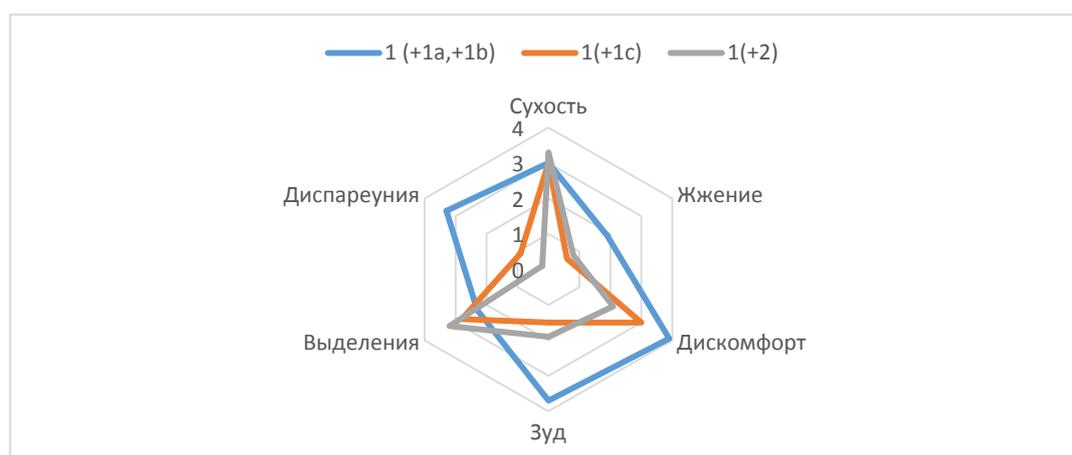


Рисунок 4 - Динамика интенсивности симптомов постменопаузального атрофического вагинита у женщин основной группы в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 по среднему баллу шкалы Барлоу.

У женщин спустя +1а,+1b постменопаузы с прежней интенсивностью беспокоили сухость и выделения, в то время как их оценки интенсивности жжения

снизились с 1,9 до 0,6 балла, более чем в 3 раза, дискомфорта с 3,9 до 3 баллов, зуда с 3,7 до 1,5 баллов, а диспареунии с 3,3 до 0,9. Соответственно ко второй стадии постменопаузы средний балл интенсивности симптомов ПАВ снизился с 18,1 до 11,9. Женщины основной группы на стадии постменопаузы +2 оценивали влияние симптомов ПАВ на качество жизни практически так же как женщины группы +1с на 11,9 против 11,9 балла

Таким образом с течением времени оценка женщинами влияния симптомов ПАВ на качество жизни снижается. Наиболее выражено влияют на качество жизни такие проявления ПАВ как сухость, дискомфорт и выделения.

Отдельно был проведен анализ развития симптомов менопаузального атрофического вагинита в контрольной группе (Таблица 8).

Таблица 8 - Оценка степени выраженности симптомов ПАВ у женщин контрольной группы в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 баллах по шкале Барлоу

Оценка в баллах по шкале Барлоу	Сухость	Жжение	Дискомфорт	Зуд	Выделения	Диспареуния	Сумма баллов
2 (+1a, +1 b) до 2 лет постменопаузы (n = 5)							
1 балл	0	0	0	0	0	0	0
2 балла	0	0	0	0	0	0	0
3 балла	5	3	5	3	4	0	60
4 балла	0	0	0	2	0	0	8
5 баллов	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 8

Общий балл	15	9	15	17	12	0	68
Средний балл	3	1,8	3	1,8	2,4	0	13,6
2 (+1c) +1c постменопаузы (n= 20)							
1 балл	0	0	0	0	0	0	0
2 балла	0	0	0	0	0	0	0
3 балла	19	8	3	15	10	7	186
4 балла	1	5	5	5	8	2	104
5 баллов	0	3	2	0	0	0	25
Общий балл	61	59	39	65	62	29	315
Средний балл	3,05	2,95	1,95	3,25	3,1	1,45	15,75
2 (+2) более 6 лет постменопаузы (n = 15)							
1 балл	0	0	0	0	0	0	0
2 балла	0	0	0	0	0	0	0
3 балла	10	7	9	8	10	6	150
4 балла	0	0	3	3	3	2	44
5 баллов	0	0	0	0	2	0	10
Общий балл	30	21	39	36	52	26	204
Средний балл	2	1,4	2,6	2,4	3,5	1,7	13,6
p-value	0,002	0,001	0,511	0,001	0,046	0,125	0,001

Достоверность различий при $p < 0,05$

В раннем периоде менопаузы 2 (+1a, +1b) по STRAW+10 находились 5 женщин контрольной группы. Тяжесть проявлений ПАВ большая часть женщин оценила на 3 балла. Чаще пациенток этой группы беспокоили сухость, дискомфорт и зуд. Оценок влияния симптомов ПАВ на качество жизни на 1,2 и 5 баллов не было. На 4 балла оценили выраженность зуда 2 больные. Средний балл тяжести

симптомов ПАВ в этой группе составил 13,6, несколько ниже чем в соответствующей подгруппе основной группы.

В группе пациенток 2(+1с) также не было оценок симптомов ПАВ на 1 и 2 балла. В подавляющем большинстве случаев тяжесть проявлений ПАВ оценивалась на 3 балла. Всех пациенток беспокоили сухость и зуд. 18 из 20 ощущали дискомфорт. На жжение жаловались 16 из 20 пациенток. В отличие от группы 2(+1а, +1b) женщины группы 2(+1с) чаще оценивали выраженность всех симптомов на 4 балла. Сумма баллов при оценке симптомов ПАВ на «3» составила 184, а при оценке на «4» - 104. Наибольший дискомфорт пациенткам доставляли выделения, так средний балл по этому параметру составил 3,1 против 2,4 у женщин более раннего возраста. На 5 баллов оценили жжение и дискомфорт 5 из 20 женщин данной группы. Средняя оценка влияния симптомов ПАВ на качество жизни у женщин этой группы составила 15,75. Незначительно превысив среднюю оценку группы 2(+1а, +1b).

У женщин группы 2 (+2) позднего менопаузального периода, также не было легких симптомов ПАВ, оцененных ими на 1 и 2 балла. Основная часть жалоб соответствовала оценке 3 балла. Наибольший дискомфорт им доставляли выделения (средний балл 3,5), дискомфорт (средний балл 2,6) и зуд (средний балл 2,4). Средний балл оценки влияния симптомов ПАВ на качество жизни у женщин этой группе снова вернулся к значениям оценки в группе 2(+1а, +1b).

Так же, как и в основной группе, для уточнения динамики ПАВ у женщин контрольной группы нами был проведен анализ соотношения среднего балла по каждому симптому в зависимости от стадии менопаузы по STRAW+10 (Рисунок 5).

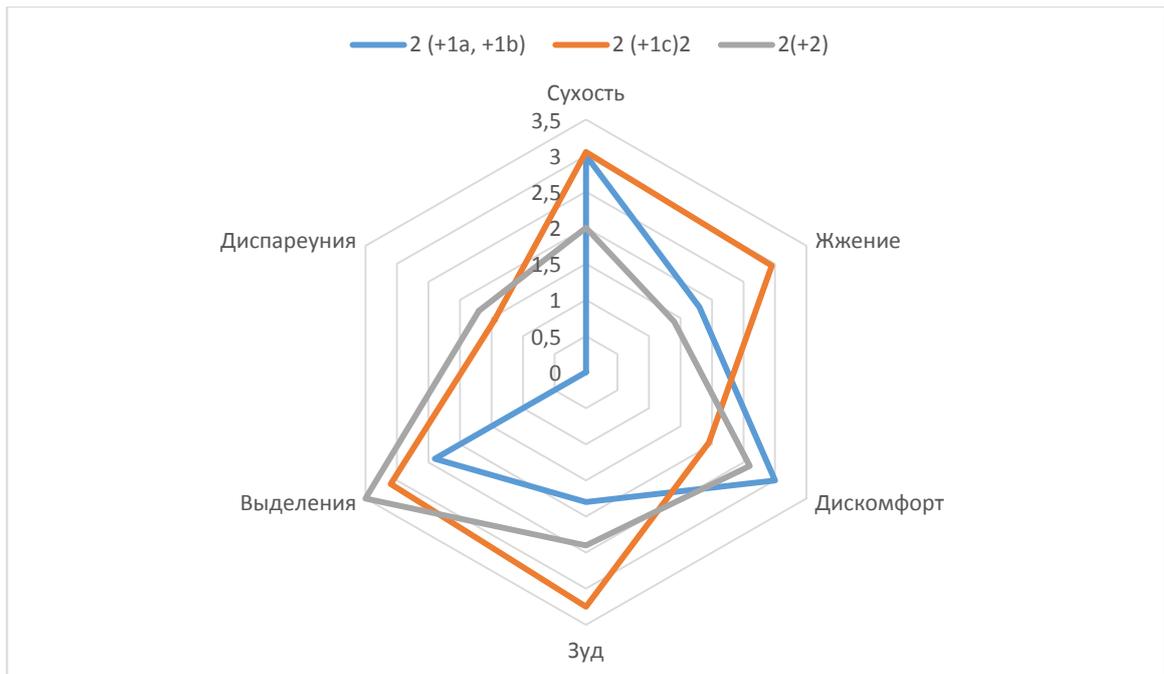


Рисунок 5 -Динамика интенсивности симптомов постменопаузального атрофического вагинита у женщин основной группы в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 по среднему баллу шкалы Барлоу.

У женщин контрольной группы тяжесть таких симптомов как жжение, зуд, выделения и диспареуния увеличивалась к стадии +2с по STRAW+10. Однако к стадии +2с STRAW+10 интенсивность их снижалась. Влияние на качество жизни таких симптомов как сухость и жжение снижалась ниже чем в первой фазе соответственно до 2 с 3 баллов и до 2,6 с 3 баллов. Сохранялась выраженность выделений и диспареунии. В целом динамика изменения интенсивности симптомов ПАВ по оценкам женщин основной и контрольной групп значительно не отличалась и была сопоставима.

Так как в обеих группах жалобы на диспареунию больные предъявляют намного реже, чем прочие, мы решили проанализировать половую активность наших респондентов в основной и контрольных группах (Таблица 9).

Таблица 9 - Сравнение половой активности в зависимости от этапа репродуктивного старения по STRAW+10

	Присутствует		Отсутствует	
	n	%	n	%
Все обследованные женщины	108	77,7	31	22,3
2 года (+1a, +1b)	14	10,1	0	0
3-6 лет (+1c)	68	48,9	12	8,6
>6 лет (+2)	26	18,7	19	13,7
p-value 0,001. Достоверность различий при $p < 0,05$				

Из всех обследованных женщин не жили половой жизнью к моменту исследования 22,3%. При сравнении половой активности женщин в зависимости от стадий постменопаузы пик половой активности был выявлен у женщин в когорте +1c, то есть в период 2-6 лет после менопаузы.

На графике мы показали взаимосвязь между половой активностью и выраженностью диспареунии в зависимости от этапа постменопаузы (Рисунок 6).

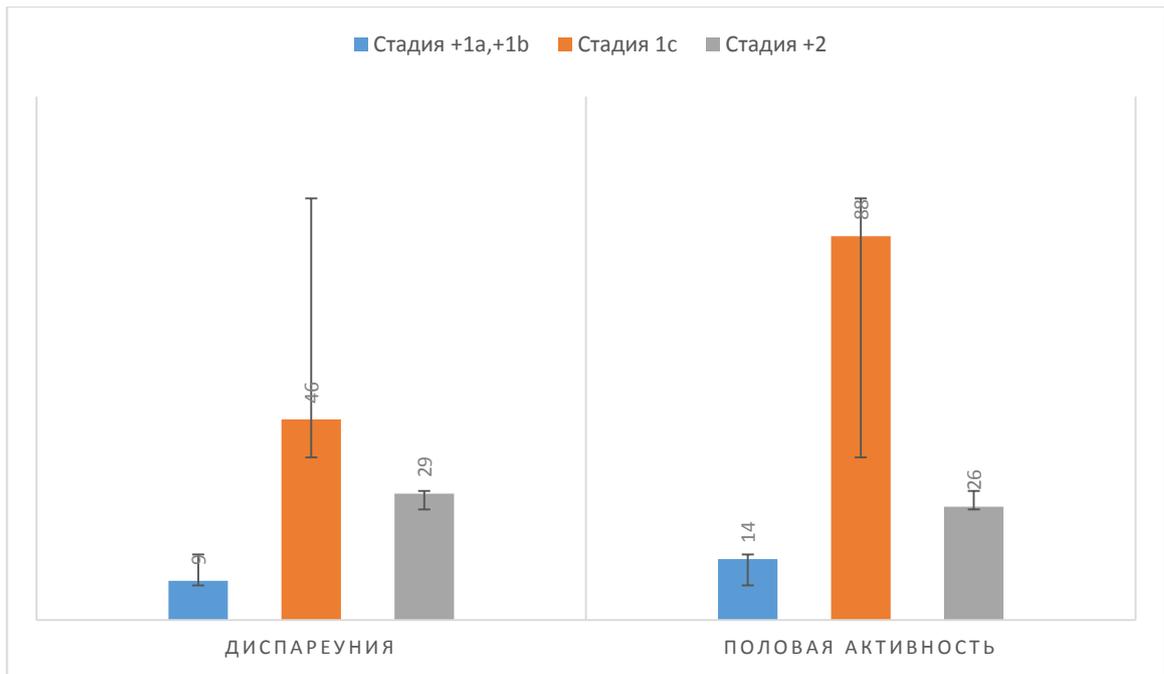


Рисунок 6 - Взаимосвязь между половой активностью и выраженностью диспареунии в зависимости от этапа постменопаузы по STRAW+10 (σ -стандартное отклонение).

При анализе взаимосвязи диспареунии и половой активности мы выявили, что в стадии +1c ранней менопаузы жалобы на диспареунию предъявляли чуть больше половины сексуально активных женщин (46 из 88). И только в позднем периоде менопаузы все сексуально активные женщины указывали на выраженную диспареунию.

Для оценки интенсивности клинических проявлений ПАВ при вагинальном исследовании мы пользовались индексом вагинального здоровья по G. Bachmann (1994) (см. Таблицу 2). Индекс состояния влагалища в основной и контрольной группах в зависимости от стадий менопаузы представлен в таблице 10.

Таблица 10 - Изменения индекса вагинального здоровья по G. Bachmann (1994) в основной и контрольной группах в зависимости от стадий менопаузы по STRAW+10 в баллах

Оценка в баллах	Индекс состояния влагалища					Сумма	Средний балл	p-value
	1	2	3	4	5			
Основная группа								
1 (+1a, +1b)	0	0	9	0	0	27	3	0,051
1 (+1c)	0	0	48	9	0	180	3,16	0,003
1 (+2)	0	6	21	6	0	99	3	0,042
Контрольная группа								
1 (+1a, +1b)	0	2	3	0	0	13	2,6	0,038
1 (+1c)	0	1	16	3	0	62	3,1	0,004
1 (+2)	0	5	8	2	0	42	2,8	0,022

Достоверность различий при $p < 0,05$

Клиника постменопаузального атрофического вагинита по данным оценки шкалы G. Bachmann (1994) у женщин обеих групп не имела значительных отличий. Средний балл индекса вагинального здоровья у женщин основной группы практически не менялся с течением времени и был равен на стадии +1a, +1b 3 баллам, на стадии +1c - 3,16 баллам и на стадии +2 – 3 баллам, что соответствует умеренной атрофии. Отсутствовали изменения индекса вагинального здоровья в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 и у женщин контрольной группы. Так на стадии +1a, +1b ИВЗ равнялся 2,6, на стадии +1c – 3,1 и к стадии +2 снова снижался до 2,8 баллов. Таким образом, динамика клинических проявлений менопаузального атрофического вагинита в зависимости от возраста постменопаузы не совпадала с выраженностью жалоб как в основной, так и в

контрольной группах, что хорошо прослеживается на представленном графике (Рисунок 7).

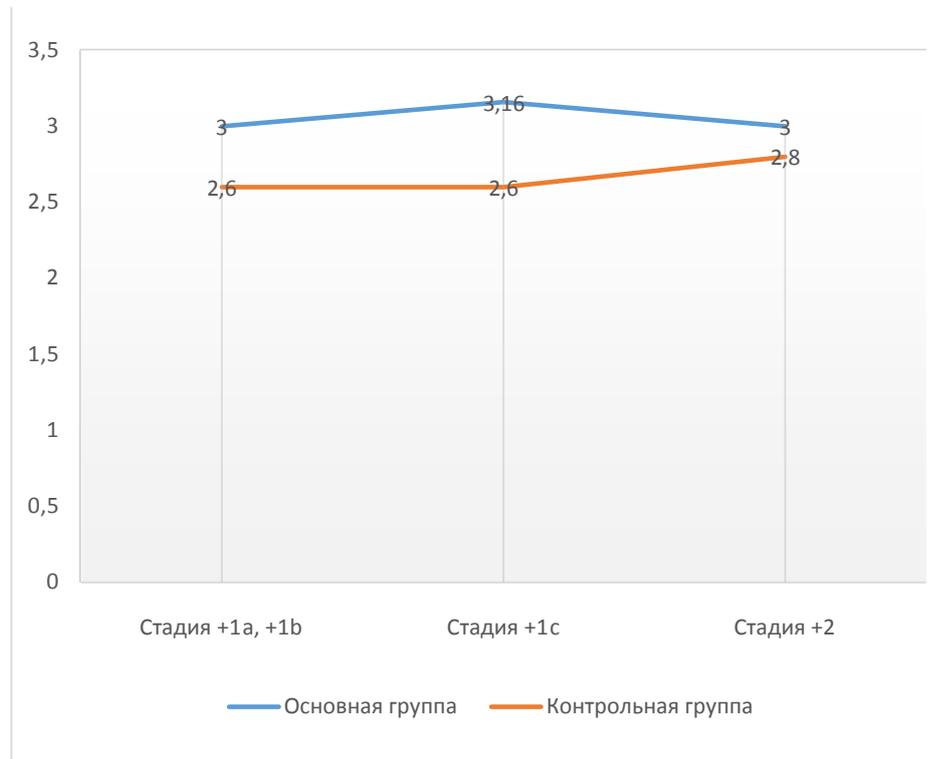


Рисунок 7 -Динамика клинических проявлений ПАВ в основной и контрольной группах в зависимости от этапа постменопаузы по STRAW+10.

Выраженных изменений вагинального здоровья у женщин основной и контрольной групп в зависимости от стадии менопаузы мы не выявили, с увеличением продолжительности менопаузы степень атрофии влагалища значимо не менялась. Процесс отличался медленным течением и в целом балл вагинального здоровья колебался в незначительных пределах от 2,6 до 3,0.

Так как pH влагалища женщин является одним из основных маркеров наличия нормальной влагалищной флоры, а целью нашего исследования являлось изучение эффективности комбинированного местного препарата, содержащего эстроген, прогестерон и пробиотики, мы отдельно проанализировали динамику pH в зависимости от стадии постменопаузы. Результаты анализа представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Динамика рН влагалища в зависимости от этапа постменопаузы по STRAW+10 у женщин основной и контрольных групп

	рН влагалища											
	3,5-4,5		4,6-5		5,1-5,5		5,6-6		6,1-6,5		6,6-7	
	норма											
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
(+1a, +1b)	0	0	5	3,6	9	6,5	0	0	0	0	0	0
(+1c)	0	0	35	25,2	31	22,3	11	7,9	0	0	0	0
(+2)	0	0	27	19,4	12	8,6	2	1,4	3	2,2	4	2,9
Итого	0	0	67	48,2	52	37,4	13	9,3	3	2,2	4	2,9

У женщин основной группы на всех стадиях постменопаузы мы не выявили нормальных показателей Ph. На ранней стадии постменопаузы. У большей части обследованных женщин всех возрастных групп уровень Ph содержимого влагалища колебался в пределах от 4,6 до 5, 5 (Рисунок 8). У 13 женщин на стадии +1с Ph достигал значений 5,6-6. Наивысший уровень Ph вагинального содержимого, равный 6,6-7, был выявлен у 4 женщин на стадии +2. В анализах микрофлоры влагалища методом real-time ПЦР у этих четырех пациенток была выявлена хроническая инфекция - *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*. Динамика вагинального рН-баланса в зависимости от стадии постменопаузы показана на рисунке 8.

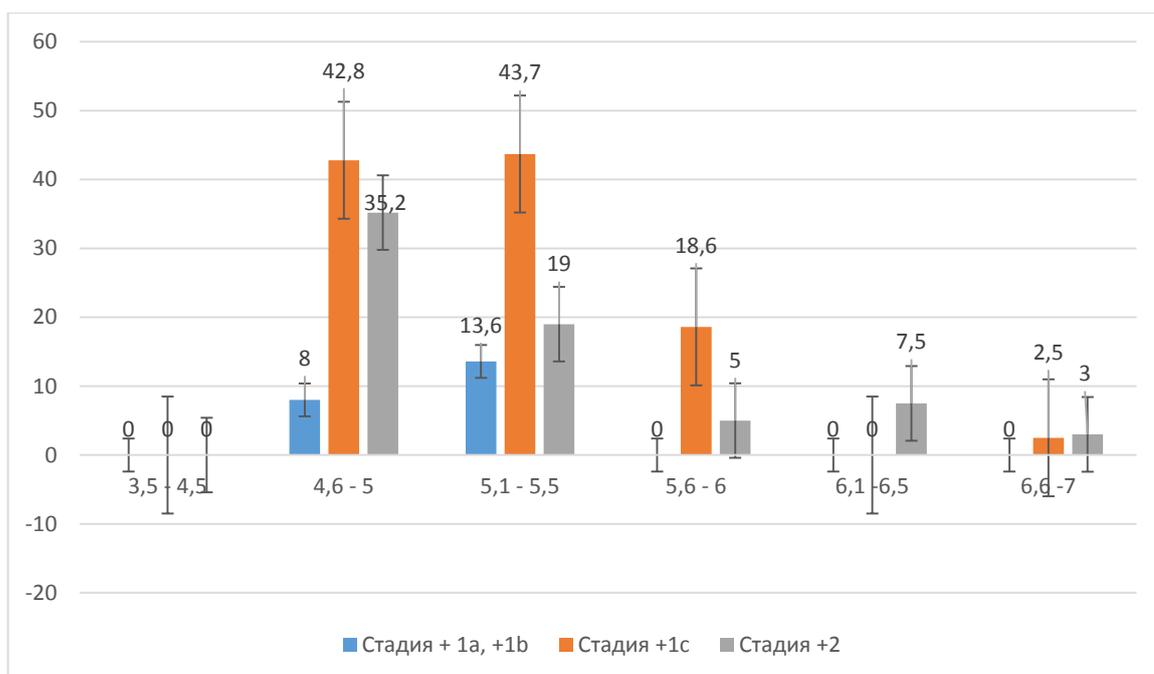


Рисунок 8 - Динамика вагинального Ph-баланса в зависимости от стадии постменопаузы (σ -стандартное отклонение).

На диаграмме 8 четко прослеживается, что рН-баланс с увеличением возраста постменопаузы смещался в сторону снижения кислотности, иногда доходя до нейтральных значений.

Исходя из полученных данных, нами было сформулировано первое положение:

Симптомы вагинальной атрофии и ее клинические проявления выявляются у 27% женщин на стадии постменопаузы +1a, +1b. Оценка женщинами влияния симптомов ПАВ на качество жизни снижается с течением времени, в то время как индекс вагинального здоровья не отклоняется значимо от 3 баллов на всех стадиях постменопаузы, что соответствует умеренной атрофии слизистой.

3.3 Изменение биоценоза влагалища в зависимости от стадии репродуктивного старения у женщин основной и контрольной групп

Нами проведен анализ состояния микрофлоры влагалища в зависимости от менопаузального возраста по STRAW+10 по результатам мазков из влагалища на Фемофлор 16 (Таблица 12). Изменения состава микрофлоры влагалища в зависимости от менопаузального возраста были проанализированы нами в зависимости от частоты выявления и соотношения (долей) и условно патогенных микроорганизмов.

Таблица 12 - Состав микрофлоры влагалища в зависимости от постменопаузального возраста по результатам исследования Фемофлор 16 (средние значения относительного Lg (X/CВМО))

	Lactobacillus spp.	cem. Enterobacteriaceae	Streptococcus spp.	Staphylococcus spp.	Gardnerella vaginalis+ Prevotella bivia+ Eubacterium spp.	Eubacterium spp.	Sneathiaspp.+ Leptotrichia spp.+Fusobacterium	Megasphaera spp + veillonella spp + dialister spp.	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	Mobiluncus spp.+Cornebacterium spp.	Peptostreptococcus spp.	Candida spp.	Mycoplasma hominis	Ureaplasma (urealyticum+parvum)	Mycoplasma genitalium
Основная группа															
+1a,	0	9	9	3	9	6	0	6	3	6	0	3	0	0	0
+1b	0	100	100	33	100	100	0	66	33	66	0	33	0	0	0
	0	6	6	0	6	3	0	6	0	3	6	3	0	0	0
	0	100	100	0	100	50	0	100	0	50	100	50	0	0	0
+1c	9	48	54	3	57	3	0	3	6	6	54	51	0	3	0
	15,8	84,2	94,7	5,3	100	5,3	0	5,3	10,5	10,5	94,7	89,5	0	5,3	0

Продолжение таблицы 12

+2	3	30	30	3	33	30	0	30	6	6	30	27	0	3	0
	9,1	90,9	90,9	9,1	100	90,9	0	90,9	18,2	18,2	90,9	81,8	0	9,1	0
Контрольная группа															
+1a,	0	8	5	3	5	4	0	2	3	4	3	4	0	0	0
+1b	0	100	62	37	62	50	0	25	37	50	37	50	0	0	0
+1c	4	16	18	2	19	2	0	2	3	3	16	18	0	2	0
	20	80	90	10	95	10	0	10	15	15	80	90	0	10	0
+2	2	13	14	2	14	13	0	13	3	3	13	11	0	2	0
	13,3	86,6	93,3	13,3	93,3	86,6	0	86,6	20	20	86,6	73,3	0	13,3	0

По результатам всех исследований общая бактериальная масса колебалась от 10^6 до 10^8 КОЕ/мл, что соответствовало нормальным значениям. Как в основной, так и в контрольной группе у женщин в стадии +1a, +1b полностью отсутствовали лактобактерии. Однако лактобактерии выявлялись у 15,8% женщин на стадии +1c и 9,1% женщин на стадии +2 в основной группе и соответственно в 20 и 13,3% женщин этих же возрастных периодов в контрольной группе. Абсолютный результат был несколько ниже нормы и равнялся $10^{5,9}$ геном-эквивалентов/мл во всех случаях. Относительный результат во всех случаях равнялся -1,0(69-93%), что соответствует нормальным показателям, равным от 10^5 - 10^6 КОЕ/мл или - 0,3 - 0 (70-100%).

Анализ изменения состава нормальной и факультативно-анаэробной флоры в зависимости от менопаузального возраста представлен на рисунке 9.

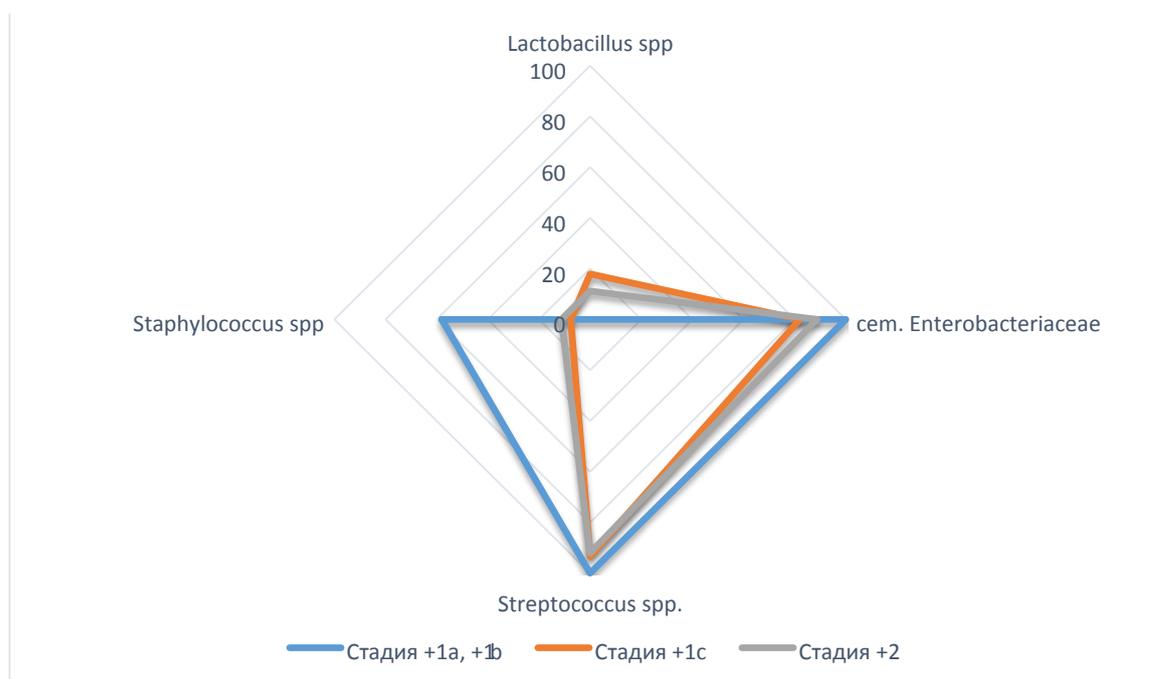


Рисунок 9 - Изменения состава нормальной и факультативно-анаэробной флоры по результатам исследования Фемофлор 16 в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 при подсчете средних значений относительного Lg (X/СВМО).

У всех пациенток, имеющих в составе вагинальной флоры лактобактерии, факультативные анаэробы были представлены только *Streptococcus spp.* и сем. *Enterobacteriaceae*, а *Staphylococcus spp.* полностью отсутствовали. Количество *Streptococcus spp.* равнялось $10^{5,6}$ или -0.3 (38-52%), а *Staphylococcus spp.* – $10^{3,1}$ КОЕ/мл или -2.9 (0.1-0.2%). В то время как у женщин, не имеющих в составе вагинальной флоры лактобактерии, группа факультативных анаэробов была представлена сем. *Enterobacteriaceae* в количествах равных $10^{4,4}$ КОЕ/мл или $-4,0$ (0,1%), что соответствовало нормальным значениям ($<10^4 - 10^5$ КОЕ/мл или <-3 (0.1%).

Streptococcus spp. и *Staphylococcus spp.* встречались гораздо реже и в более низких количествах $10^{4,0}$ КОЕ/мл или $-2,6$ (0,2-0,3%) и $10^{3,1}$ КОЕ/мл или -2.9 (0.1-0.2%) соответственно. Этот уровень обсемененности был значительно ниже нормальных значений равных $<10^4 - 10^5$ КОЕ/мл или <-3 (0.1%).

Таким образом, разнообразие факультативных анаэробов во влагалище в зависимости от стадии постменопаузы сокращался за счет исчезновения *Staphylococcus spp.* Группа лактобактерий полностью отсутствовала у женщин на стадии +1a и b, но выявлялась у незначительной части женщин на более поздних стадиях менопаузы. От наличия лактобактерий зависело и соотношение всех прочих микроорганизмов. В подавляющем большинстве наблюдений у женщин всех возрастных групп в постменопаузе факультативно-анаэробная флора была представлена сем. *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus spp.*

Изменения состава облигатно-анаэробных микроорганизмов в зависимости от менопаузально возраста были более существенными (Рисунок 10).

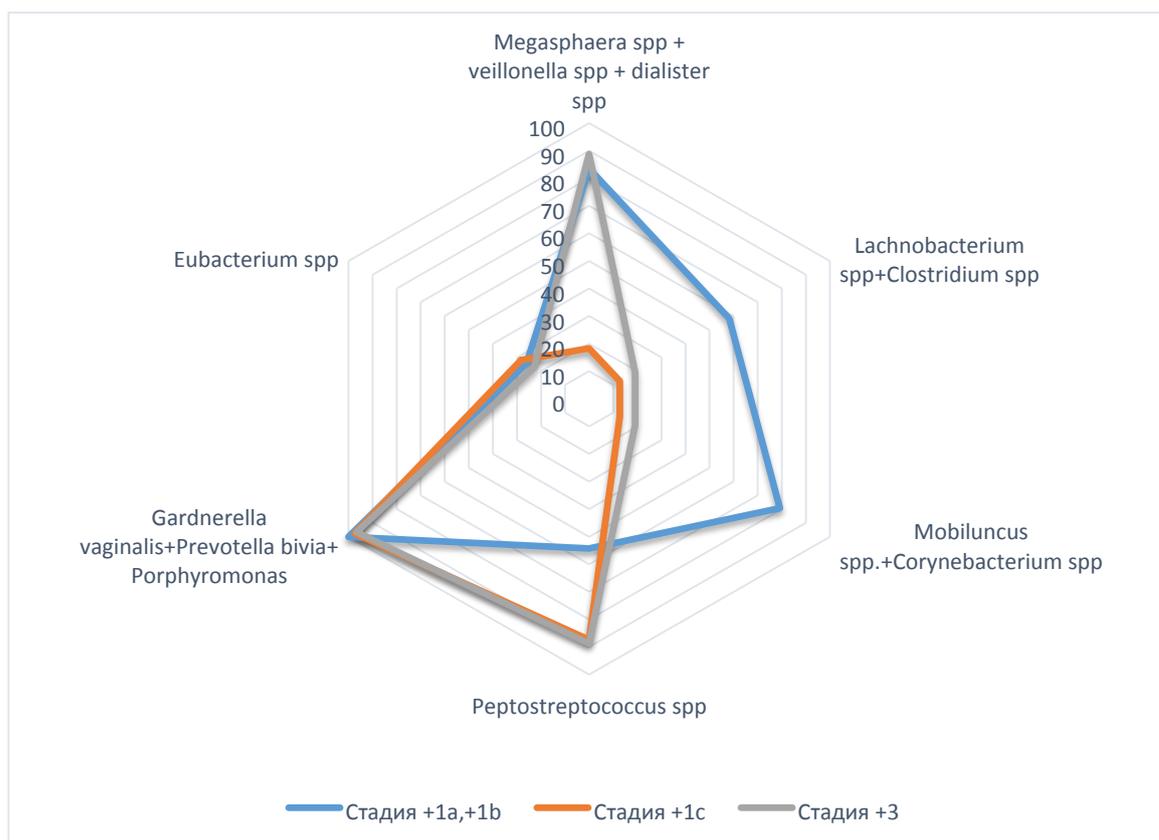


Рисунок 10 - Изменение состава облигатно-анаэробных микроорганизмов в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 при подсчете средних значений относительного Lg (X/CBMO).

Облигатные анаэробы были представлены в основном *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas*, эта группа микроорганизмов была выявлена практически во всех группах и средний относительный lg превышал 90%. Но если в +1a, b и c- группах пациенток количественный показатель равнялся $10^{8.4}$ КОЕ/мл или 84-100%, что значительно превышало нормальные показатели равные 10^5 КОЕ/мл или от -3 до -2 (0,1-1%), то на стадии +2 у женщин, имеющих в составе вагинальной флоры лактобактерии, их количество было ниже и не превышало $10^{3.5}$ КОЕ/мл или -2.5(0.3-0.4%).

Доля *Eubacterium spp.* у пациенток на стадии +1a значительно превышала нормальные показатели и колебалась в пределах от $10^{5.8}$ КОЕ/мл или -0,8 (1520%) до $10^{7.8}$ КОЕ/мл или -0,6 (21-29%), значительно снижаясь в стадии +2 до значений

$10^{*3.2}$ КОЕ/мл или -2.7 (0.2-0.2%) у женщин, имеющих в составе вагинальной микрофлоры лактобактерии.

Частота выявления *Peptostreptococcus spp.* постепенно возрастала к стадии +2 до 86-90%, но не выходила за пределы коридора нормальных значений от 10^{*4} - $10^{*4.1}$ КОЕ/мл или от -4,4 (0,1%) до -2.5 (0.3-0.4%).

Sneathiaspp.+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium* не были выявлены ни у одной из обследованных пациенток.

Megasphaera spp + *veillonella spp* + *dialister spp* не выявлялись в возрастной группе +1a, к стадии 1b частота их возрастала и количество колебалось в пределах от $10^{*5.6}$ КОЕ/мл или -1.0 (9-13%) до $10^{*7.8}$ КОЕ/мл или -0,5 (24-33%).

Но и эти самые низкие показатели из всех возрастных групп значительно превышали нормальные значения равные от -2 до -1 (1-10%). К стадии +2 частота их выявления снова увеличивалась до 93,3%-100%. Параллельно происходило резкое возрастание доли этих микроорганизмов в общей бактериальной массе до уровня $10^{*7.8}$ или -0,5 (24%-33%).

Частота встречаемости и населенность влагалища *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp* и *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp* в зависимости от стадии менопаузы менялась одинаково. Максимально часто *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp.* выявлялись только у женщин на первом году постменопаузы (+1a – 33-37%), их количество не изменялось в зависимости от стадии менопаузы и оставалось от $10^{*3.5}$ или -3.1 (0,1%) до $10^{*7.8}$ или -0,5 (24-33%), демонстрируя максимальные показатели в подавляющем большинстве случаев. Это количество не превышало норму > -1 (10%). Обсемененность влагалища *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.* была несколько ниже и колебалась в пределах от $10^{*3.8}$ КОЕ/мл или -2.7 (0.2-0.2%) до $10^{*5.5}$ КОЕ/мл или -2,8 (0,1-0,2%), что также находилось в пределах нормальных значений -2 до -1 (1-10%).

Соотношение облигатных анаэробов в зависимости от менопаузального возраста было более выраженным, чем облигатных анаэробов. Пропорционально количеству лет после менопаузы уменьшалась доля *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp* и *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, увеличивалась доля

Peptostreptococcus spp. Но основным представителем этой группы микроорганизмов у женщин всех групп являлись *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas*. Таким образом, основным итогом возрастных изменений микрофлоры влагалища явилось обеднение состава микробиома влагалища.

Из патогенных микроорганизмов во всех возрастных группах были выявлены грибы родов *Candida*. Однако возможности исследования не позволяли судить о патогенности и форме *Candida*. Частота их возрастала параллельно росту менопаузального возраста с 33% до 81,8% в основной группе и с 50% до 73,5% в контрольной группе. Абсолютное их количество во всех случаях равнялось 10×3.2 КОЕ/мл, что незначительно превышало нормальный показатель равный 10×3 КОЕ/мл.

Исходя из данных, полученных при изучении динамики изменений биоценоза влагалища в зависимости от менопаузального возраста, нами было сформулировано второе положение: с увеличением менопаузального возраста у всех обследованных нами женщин происходило обеднение состава вагинальной флоры. В группе облигатных анаэробов *Lactobacillus spp.* и *сет.*

Enterobacteriaceae полностью замещались *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, количество которых увеличивалось. Значительное обеднение состава происходило в группе облигатных анаэробов. Если на стадии +1a, b эта группа практически в равных долях была представлена пятью сообществами микроорганизмов: (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp* +*veillonella spp*+*dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Lachnobacterium spp*+*Clostridium spp.*), то на стадии +1c в общей бактериальной массе преобладали 3 группы: (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp* + *veillonella spp* + *dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*). На стадии постменопаузы +2 основную часть общей бактериальной массы составляли всего 2 группы микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*

3.4 Динамика урологических нарушений в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 у женщин основной и контрольной групп

Нами была проведена оценка динамики выраженности урологических нарушений в зависимости от стадии менопаузы (Таблица 13).

Таблица 13 - Динамика урологических нарушений в зависимости от стадии менопаузы у женщин основной и контрольной групп

	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Поллакиурия	40	40,4	15	37,5
+1a, +1b	5	5,1	0	0
+1c	14	14,1	7	17,5
+2	21	21,2	8	20
Жжение при мочеиспускании	18	18,2	9	22,5
+1a, +1b	3	3	0	0
+1c	9	9,1	5	12,5
+2	6	6,1	4	10
Недержание мочи	17	17,2	8	20
+1a, +1b	0	0	0	0
+1c	10	10,1	5	12,5
+2	7	7,1	3	7,5
Никтурия	21	21,2	10	25
+1a, +1b	4	4	0	0

Продолжение таблицы 13

+1c	9	9,1	3	7,5
+2	8	8,1	7	17,5
Олигурия	22	22,2	11	27,5
+1a, +1b	6	6,1	5	12,5
+1c	10	10	4	10
+2	6	6,1	2	5
Итого:	99	100	40	100

В отличие от интенсивности жалоб и клинических проявлений вагинальной атрофии по стадиям постменопаузы интенсивность урологических симптомов четко коррелировала со стадией постменопаузы. У женщин как в основной, так и в контрольной группах от стадии +1 а, +1b до стадии +2 процент жалоб на поллакиурию возрастал с 5 до 21 и с 0 до 20% соответственно, т.е. увеличивался более чем в 4 раза. Доля жалоб на жжение возрастала с 3 до 6,1% в основной и с 0 до 10% в контрольной группе. Недержание мочи отмечали 7% женщин на 2 и 3 стадии постменопаузы. Жалобы на никтурию появлялись уже в первой стадии постменопаузы у 4% женщин. К стадии +2 никтурия беспокоила 8% женщин основной группы и 17% женщин контрольной группы. Таким образом, к стадии +2 (поздняя менопауза) у женщин основной и контрольной групп было выявлено значительное усугубление уринарного симптома по отношению с двумя предыдущими стадиям ранней постменопаузы. Данная зависимость наглядно продемонстрирована на рисунки 11, 12.

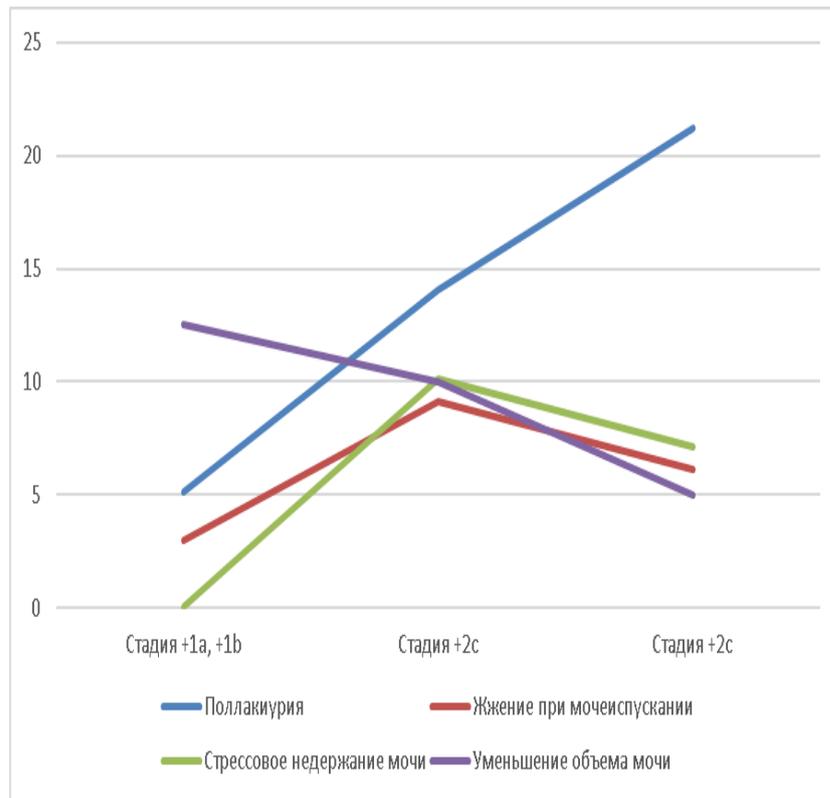


Рисунок 11 - Динамика урологических симптомов у женщин основной группы в зависимости от стадии менопаузы.

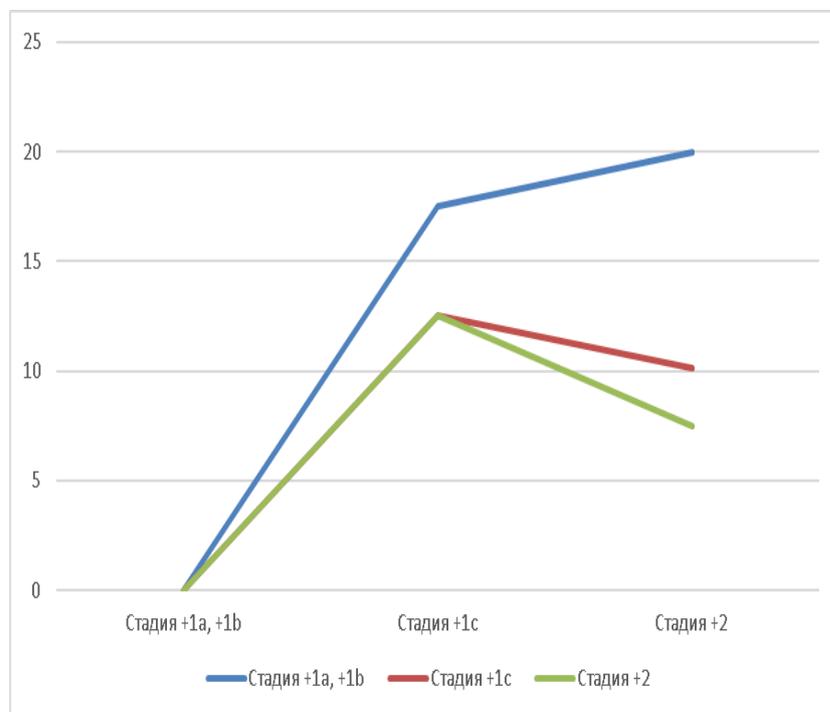


Рисунок 12 - Динамика урологических симптомов у женщин контрольной группы в зависимости от стадии менопаузы.

Таким образом, при анализе менопаузального возраста, гормонального фона, интенсивности жалоб и клинических проявлений постменопаузального атрофического вульвовагинита у женщин основной и контрольной групп выявлена идентичность показателей с небольшими отклонениями, которые, по общепринятым данным, не влияют на тактику лечения.

Было выявлено, что тяжесть симптомов постменопаузальной атрофической вульвовагинита по сумме баллов шкалы Барлоу возрастала через +1a, +1b от менопаузы в обеих группах за счет усиления сухости, дискомфорта, выделений и диспареунии. В стадии поздней менопаузы выраженность этих симптомов ослабевала, но не возвращается к исходному уровню.

При анализе взаимосвязи диспареунии и половой активности нами было выявлено, что из женщин когорты +1с ранней менопаузой жалобы на диспареунию предъявляют чуть больше половины сексуально активных женщин (46 из 88). И только в позднем периоде менопаузы все сексуально активные женщины предъявляют жалобы на диспареунию.

В отличие от интенсивности жалоб и клинических проявлений вагинальной атрофии по стадиям постменопаузы интенсивность урологических симптомов четко коррелировала со стадией постменопаузы. К стадии +2 (поздняя менопауза) и в основной, и в контрольной группах было выявлено усугубление уринарного синдрома по сравнению с двумя стадиями ранней менопаузы.

Исходя из полученных данных, нами было сформировано третье положение. Интенсивность урологических расстройств имела тенденцию к постепенному нарастанию, и в поздней менопаузе большая часть женщин отмечала ухудшение качества жизни именно за счет наличия уринарного синдрома.

3.5 Результаты лечения постменопаузального атрофического вульвовагинита комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг)

Для решения поставленной задачи – выяснения эффективности применения с целью лечения ПАВ топического комбинированного препарата, содержащего лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий), эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг в 1 капсуле. В зависимости от стадии постменопаузального периода мы разделили больных основной и контрольных групп на 3 подгруппы в зависимости от возраста менопаузы.

Для оценки эффективности и оптимальной продолжительности лечения ПАВ в зависимости от стадии постменопаузы нами было проведено изучение динамики основных жалоб после 20 дней лечения (так как количество капсул в одной упаковке рассчитано именно на 20 дней) и после завершения полного курса лечения (Таблица 14).

Таблица 14 -Интенсивность жалоб у женщин с ПАВ в баллах по шкале Барлоу на 20 день лечения комбинированным препаратом и после окончания курса лечения

	Сухость			Жжение			Дискомфорт			Зуд			Выделения			Диспареуния		
	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения
Стадия +1a, +1b	9,1	8,12	4	52	5	2	9,12	7,1	3	9,13	7,12	4	7,13	6,1	2	9,14	7,15	4
Стадия +1c	57,6	49,5	22,2	10	10,1	4	57,6	24,2	19,2	25,3	24,2	9,1	57,6	53,5	19,2	17,2	15,1	5
Стадия +2	33,3	26,3	13,1	5	7,1	2	22,2	19,2	8,1	20,2	19,2	5	23,7	32,3	12,1	3	3	3
P-value	0,002	0,001	0,043	0,002	0,032	0,001	0,006	0,007	0,001	0,004	0,004	0,006	0,001	0,007	0,009	0,003	0,003	0,067

Достоверность различий <0,05

При изучении динамики выраженности жалоб на фоне лечения и по окончании полного курса нами было выявлено, что подавляющее большинство пациенток во всех возрастных группах продолжало оценивать их интенсивность на 3 балла. Об эффективности препарата можно было судить только по уменьшению пациенток, предъявлявших жалобы. Данных о снижении интенсивности симптомов мы не получили.

Динамика снижения интенсивности жалоб у женщин с ПАВ в зависимости от возрастного периода постменопаузы представлена на рисунке 13.

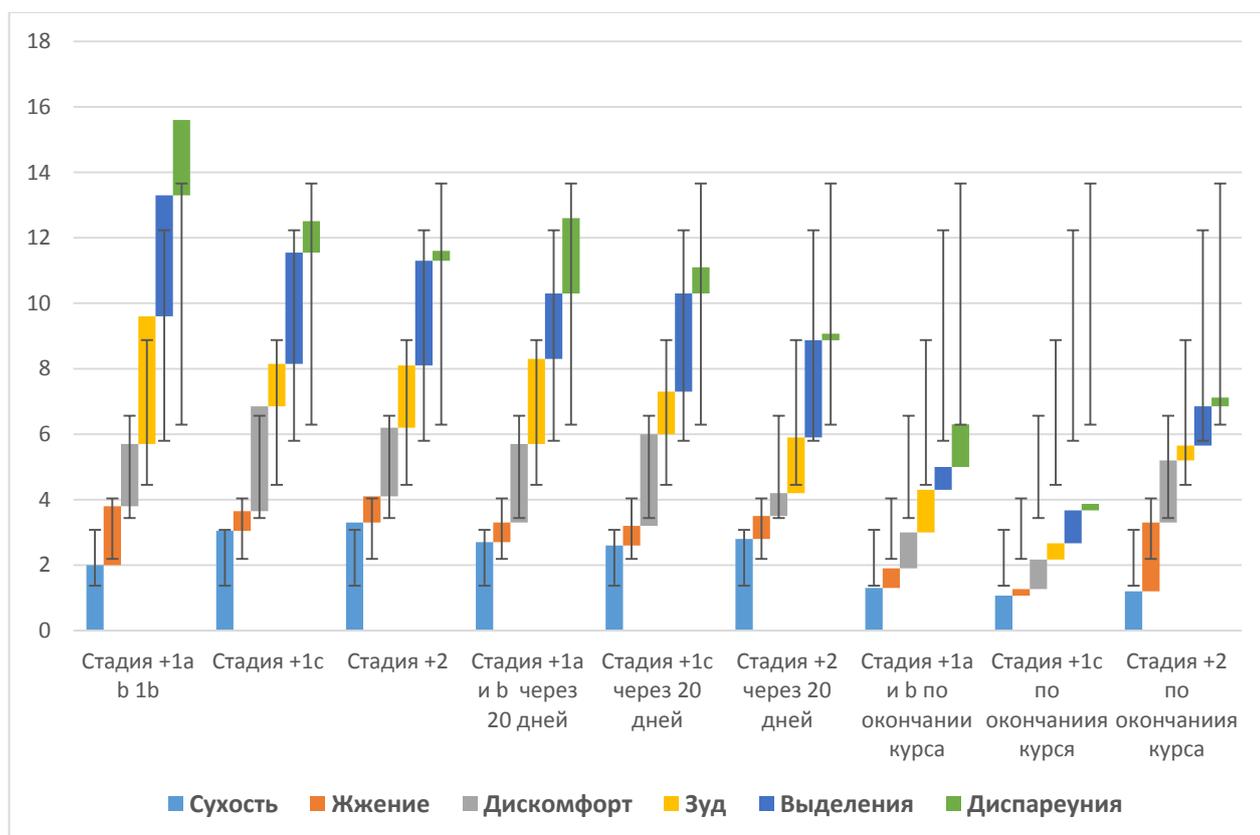


Рисунок 13 - Динамика жалоб у женщин основной группы до начала лечения, на 20 день терапии и после окончания полного курса терапии комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии (σ -стандартное отклонение).

В группе женщин стадии +1a, +1b нами была выявлена наиболее выраженная положительная динамика на фоне лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные

бактерии. К 20 дню лечения женщины отмечали увеличение интенсивности сухости с 2 до 2,7 баллов, дискомфорта с 1,9 до 2,4, однако снижалась интенсивность зуда с 3,9 до 2,6 баллов и выделений с 3,7 до 2 баллов. Интенсивность жжения и диспареунии остались к окончанию первой упаковки препарата неизменными. Но по окончании полного курса терапии интенсивность всех симптомов снизилась более чем в 2 раза: сухости – с 2 до 1,3 балла, жжения – с 1,8 до 0,6 баллов; дискомфорта – с 1,9 до 1,1 балла; зуда – с 3,9 до 1,3 баллов; выделений – с 3,7 до 0,7 баллов; диспареунии с 2,3 до 1,3 баллов. Однако полного исчезновения всех симптомов у 100% женщин мы не наблюдали. Если на одну женщину в этой группе перед началом терапии приходилось 9,6 жалоб, то после окончания лечения число их снизилось крайне незначительно – до 8,6. Средний балл по всем жалобам на одну пациентку составил до лечения 13,8, после лечения 6,4.

В группе женщин на стадии постменопаузы +1с до лечения наблюдалась наиболее выраженная симптоматика ПАВ. К 20 дню лечения наблюдалось значительное снижение сухости влагалища с 3,05 до 2,6 баллов. Незначительно снижалось чувство дискомфорта с 3,2 до 2,8 баллов и количество выделений с 3,4 до 3 баллов. Интенсивность жжения, зуда и диспареунии к 20 дню терапии оставалась неизменной. К окончанию 9-недельного курса терапии интенсивность всех симптомов снижалась на 40-60%: сухости – с 3,05 до 1,07 баллов; жжения – с 0,6 до 0,2 баллов; дискомфорта – с 3,2 до 0,9 балла; зуда – с 1,3 до 0,5 баллов; выделений – с 3,4 до 1 балла и диспареунии – с 0,96 до 0,2 баллов. Количество жалоб на 1 пациентку до лечения составляло 3,8 баллов, а по окончании его – 1,4. Средний балл по всем жалобам на одну пациентку составил до лечения 9,29, а после лечения – 3,8 баллов.

Доля женщин, имевших выраженные проявления атрофии влагалища в группе +1с, спустя 20 дней лечения уменьшилась незначительно. Практически не снизилась частота жалоб на сухость, зуд и выделения. К окончанию курса терапии у более чем трети женщин сохранялись сухость, дискомфорт и выделения.

Женщины стадии +2 (поздней менопаузы) также оценивали проявления вагинальной атрофии в основном на 3 балла, и так же, как и женщины группы +1с спустя 20 дней после начала терапии чаще всего предъявляли жалобы на выделения из влагалища (30,3%), сухость (30%), дискомфорт в области влагалища (23,2%) и зуд (19,2%). По окончании курса терапии эффективность ее в этой группе оказалась более выраженной чем в группе +1с. Сухость сохранялась у 13% женщин, выделения у 12,1%, дискомфорт у 8,1%, зуд у 5%.

Количество жалоб на 1 пациентку снизилось в 8,2 раза, до лечения оно составляло 10,7 баллов, а по окончании его – 1,3. Средний балл по всем жалобам на одну пациентку составил до лечения 13,6, а после лечения – 2,3. Таким образом, в данной группе терапевтический эффект от применения препарата был наиболее выраженным, чем в 2 предыдущих.

Сравнивая снижения частоты и интенсивности симптомов менопаузальной вагинальной атрофии до лечения, через 20 дней после начала лечения и после его окончания, мы выявили, что во всех группах происходило снижение этих показателей. Наиболее значимое снижение наблюдалось у женщин стадии +1а и +1b по отношению к жжению. Продолжали жаловаться на симптомы ПАВ 9% женщин группы +1а, +1b, 19% женщин в группе +1с и 13% женщин в группе +2.

Таким образом, изучение интенсивности снижения жалоб у женщин с ПАВ на фоне лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриолы и прогестерон и лиофилизированные бактерии, показало, что наиболее выраженный эффект мы смогли получить в группе женщин стадии +1а, +1b, и только после окончания полного курса лечения.

Значимых изменений интенсивности жалоб в контрольной группе за время равное курсу лечения мы не выявили (Таблица 15).

Таблица 15 – Интенсивность жалоб у женщин контрольной группы в баллах по шкале Барлоу на 20 день лечения комбинированным препаратом и после окончания курса лечения

	Сухость			Жжение			Дискомфорт			Зуд			Выделения			Диспареуния		
	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения	До лечения	На 20 день лечения	По окончании лечения
Стадия +1a, +1b	3	3,1	3,1	1,8	1,9	1,8	1	0,9	1	3,4	3,3	3,5	3,2	3,1	3,3	0	0	0
Стадия +1c	3,35	3,31	3,33	2,95	2,98	2,96	0,75	0,77	0,76	2,95	2,97	2,96	3,1	3,0	3,2	1,45	1,46	1,44
Стадия +2	2	1,9	2,1	1,4	1,3	1,5	2,6	2,7	2,6	2,4	2,4	2,5	3,5	3,6	3,4	1,7	1,6	1,8
P-value	0,001			0,002			0,003			0,003			0,005			0,002		

Достоверность различий при $p < 0,05$

Динамика изменения индекса вагинального здоровья по Барлоу на 20 день и после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом в зависимости от стадии постменопаузы в целом соответствовала динамике жалоб (Таблица 16).

Таблица 16 - Динамика ИВЗ на 20 день лечения топическим комбинированным препаратом в зависимости от стадии постменопаузы

До начала лечения								
Балл	1	2	3	4	5	Сумма баллов	Средний балл	P-value
+1a, +1b	0	0	9	0	0	27	3,0	0,048
+1c	0	0	48	9	0	180	3,16	
+2	0	0	21	6	0	99	3,0	
Через 20 дней лечения								
Балл	1	2	3	4	5	Сумма баллов	Средний балл	
+1a, +1b	0	0	0	9	0	36	4	0,056
+1c	0	0	0	57	0	228	4	
+2	0	0	9	24	0	123	3,7	
После окончания курса лечения								
+1a, +1b	0	0	0	9	0	36	4	0.051
+1c	0	0	0	45	12	240	4,2	
+2	0	0	0	21	12	144	4,3	

Достоверность различий при $p < 0,05$

К 20 дню терапии у женщин на всех 3 стадиях постменопаузы была выявлена значительная положительная динамика. В группе +1a, +1b средний балл ИВЗ вырос до 4 и сохранился на том же уровне после окончания полного курса терапии. В группе пациенток на стадии постменопаузы +1c улучшение ИВЗ шло более медленными темпами, однако продолжилось после 20 дней лечения с 3,16 до 4 и до

4,2 баллов. В группе женщин, находящихся в периоде поздней менопаузы динамика улучшения ИВГ была наиболее ощутимой. Если до начала лечения средний балл ИВЗ в этой группе равнялся 3, после 20 дней лечения – 4, то после окончания курса лечения он увеличился до 4,3 баллов (Рисунок 14).

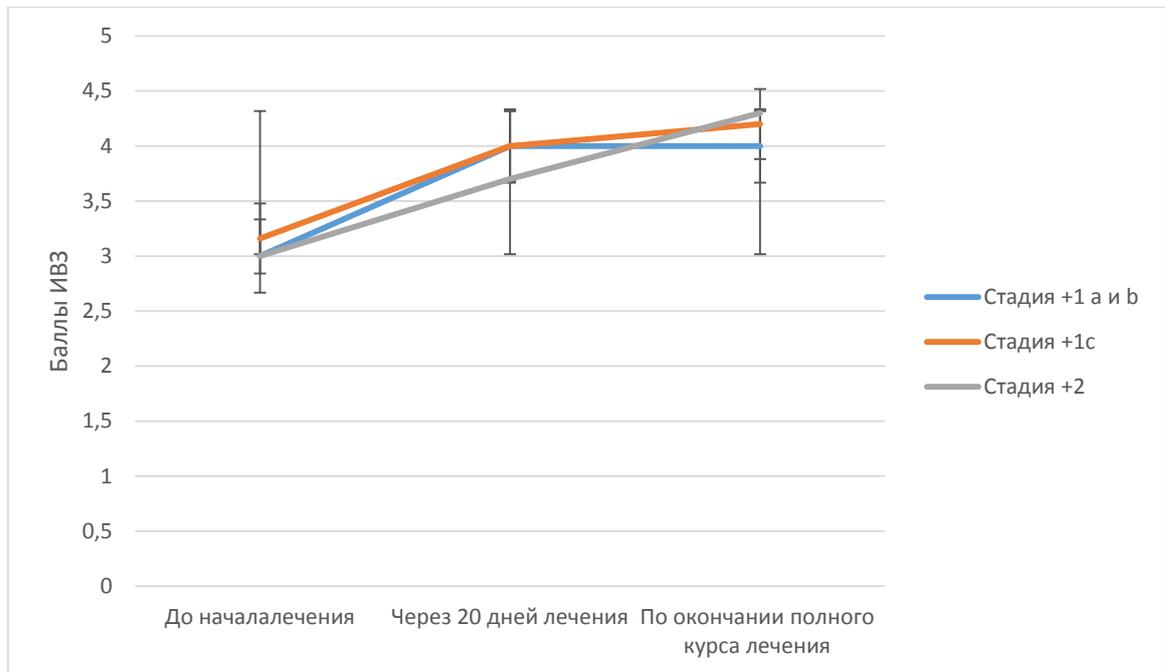


Рисунок 14 - Динамика ИВЗ после проведенного лечения (σ -стандартное отклонение).

Анализ выраженности клинических проявлений менопаузальной вагинальной атрофии на 20 день терапии и после окончания полного курса терапии комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии на основании динамики рН представлен в таблице 17.

Таблица 17 - Динамика изменения рН влагалища у женщин основной группы на 20 день лечения и после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом в зависимости от стадии постменопаузы

Ph	4-4,5			4,6-5			5,1-5,5			5,6-6			6,1-6,5			6,6-7		
	До лечения	Через 20 дней	По окончании лечения	До лечения	Через 20 дней	По окончании лечения	До лечения	Через 20 дней	По окончании лечения	До лечения	Через 20 дней	По окончании лечения	До лечения	Через 20 дней	По окончании лечения	До лечения	Через 20 дней	По окончании лечения
+1a, +1b	0	0	0	9,1	3	3	0	6,1	6,1	0	0	0	0	0	-	0	0	0
+1c	18,1 %	0	0	39,3	30,3	30	0	21,2	21,2	0	6,1	6,1	0	0	-	0	0	0
+2	6,1%	0	0	24,3	21,2	21	3	9,1	9,1	0	0	0	0	0	-	0	3	3
Итого	24,3 %	0	0	72,7	51,5	36,4	3	36,4		0	6,1	-	0	0	-	0	3	

Анализ изменения рН влагалища показывает, что кислотно-щелочная среда восстанавливалась уже к 20 дню и оставалась неизменной до окончания лечения с незначительными колебаниями во всех 3 группах (Рисунок 15).

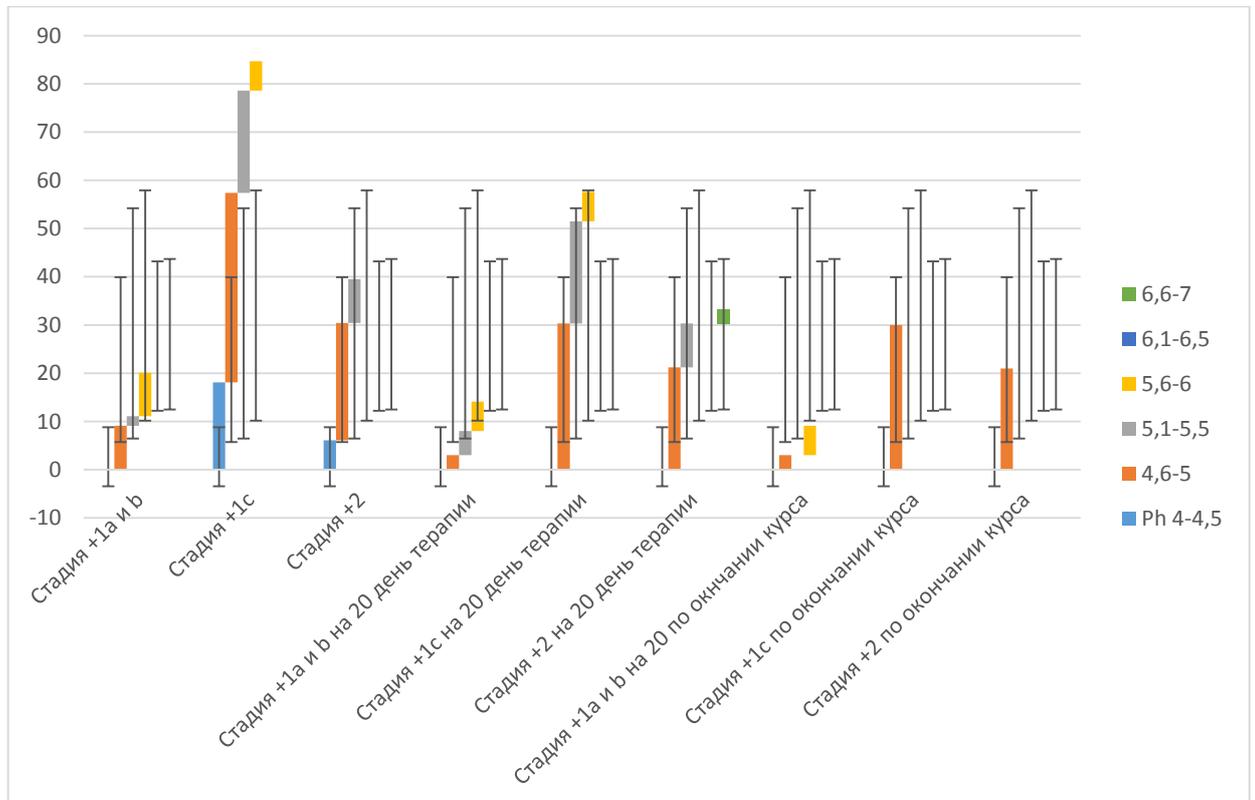


Рисунок 15 - Динамика изменения рН влагалища у женщин контрольной группы после 20 дней и после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом в зависимости от стадии постменопаузы. (σ -стандартное отклонение)

Изменение рН влагалищного содержимого у женщин в зависимости от менопаузального возраста после лечения топическим комбинированным препаратом так же показало, что полноценного эффекта можно добиться только после полного курса лечения. Но если у женщин на стадии менопаузы +1с и +2 был получен оптимальный результат по окончании полного курса терапии (уровень рН у них находился в пределах нормальных значений), то больше, чем у половины женщин на стадии постменопаузы +1а, +1b сохранились значения от 5,6 до 6.

Анализ изменения микрофлоры влагалища на фоне лечения и по окончании полного курса терапии топическим комбинированным препаратом представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Изменения бактериальной флоры влагалища у женщин основной группы через 20 дней и после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом

	До начала лечения n (число женщин)	Через 20 дней после лечения n (число женщин)	После лечения n (число женщин)
Нормофлора			
<i>Lactobacillus spp</i>	Выявлено 15 Не выявлено 84	Выявлено 99	Выявлено 99
Факультативно анаэробные (аэробные) микроорганизмы			
<i>сем. Enterobacteriaceae</i>	Выявлено 84 Не выявлено 15	Выявлено 15 Не выявлено 84	Не выявлено 99
<i>Streptococcus spp.</i>	Выявлено 18 Не выявлено 81	Выявлено 18 Не выявлено 81	Выявлено 18 Не выявлено 81
<i>Staphylococcus spp.</i>	Выявлено 9 Не выявлено 90	Выявлено 93 Не выявлено 6	Выявлено 18 Не выявлено 81

Продолжение таблицы 18

Облигатно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i>	Выявлено 99 Не выявлено 0 Снижены 9	Выявлено 90 Не выявлено 9	Выявлено 90 Не выявлено 9
<i>Eubacterium spp</i>	Снижены 9	Повышены 6	Снижены 9
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	0	0	0
<i>Megasphaera spp</i> + <i>veillonella spp</i> + <i>dialister spp</i>	Выявлено 90 Не выявлено 9	Выявлено 6 Не выявлено 93	Выявлено 90 Не выявлено 9
<i>Lachnobacterium spp</i> + <i>Clostridium spp.</i>	Выявлено 90 Не выявлено 9	Выявлено 0 Не выявлено 99	Выявлено 6 Не выявлено 93
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp</i>	Выявлено 99 Не выявлено 0 Снижены 9	Выявлено 18 Не выявлено 81	Выявлено 18 Не выявлено 81
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Выявлено 87 Не выявлено 12	Выявлено 99 Не выявлено 0	Выявлено 6 Не выявлено 93
<i>Atopobium vaginae</i>	Выявлено 99 Не выявлено 0 Снижены 12	Выявлено 87 Не выявлено 12	Выявлено 93 Не выявлено 6 снижены 9

Продолжение таблицы 18

Дрожжеподобные грибы			
<i>Candida spp.</i>	Выявлено 81	Выявлено 81	Выявлено 90
	Не выявлено 18	Не выявлено 18	Не выявлено 9
Микоплазмы			
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	0	0
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum+parvum</i>)	Выявлено 4	Выявлено 4	Выявлено 4
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0

Изменений состава бактериальной флоры влагалища у женщин основной группы в сторону формирования нормального биоценоза наблюдалась уже через 20 дней лечения, у 100% женщин была выявлена *Lactobacillus spp.* Количество выявлений сем. Enterobacteriaceae значительно снизилось уже через 20 дней лечения (с 84 случаев до 15). После лечения сем. Enterobacteriaceae отсутствовали у всех обследуемых женщин.

Количество женщин с наличием *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+*, *Porphyromonas* и *Atopobium vaginae* оставалось неизменным на всех стадиях исследования. Обсемененность *Staphylococcus spp.* значительно возрастала к 20 дню лечения, но снизилась в 5,1 раза к окончанию полного курса лечения.

Не изменилось число носителей *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

Состав микрофлоры влагалища у женщин основной группы в зависимости от менопаузального возраста по результатам исследования Фемофлор 16 до начала лечения и после окончания лечения отражен в таблице 19.

Таблица 19 - Состав микрофлоры влагалища у женщин основной и контрольной групп в зависимости от менопаузального возраста по результатам Фемофлор 16 до начала и после окончания лечения

	<i>Lactobacillus</i> spp.	cem. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Gardnerella vaginalis</i> +	<i>Prevotella bivia</i> + <i>Eubacterium</i> spp.	<i>Sneathiaspp.</i> + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i>	<i>Megasphaera</i> spp + <i>veillonella</i> spp + <i>dialister</i> spp.	<i>Lachnobacterium</i> spp + <i>Clostridium</i> spp.	<i>Mobiluncus</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Candida</i> spp.	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
Основная группа															
+1a и +1b	3	6	3	0	9	6	0	6	3	6	6	6	0	0	0
до лечения	33,3	66,7	33,3	0	100	66,7	0	66,7	33,3	66,7	66,7	66,7	0	0	0
+1a и +1b	9	0	3	3	6	6	0	6	9	3	0	3	0	0	0
после лечения	100	0	33,3	33,3	66,7	66,7	0	66,7	100	33,3	0	33,3	0	0	0
+1с до	9	48	54	3	57	3	0	3	6	6	54	51	0	3	0
лечения	15,8	84,2	94,7	5,3	100	5,3	0	5,3	10,5	10,5	94,7	89,5	0	5,3	0
+1с после	57	0	45	3	54	54	0	3	57	51	0	51	0	3	0
лечения	100	0	78,9	5,3	94,7	94,7	0	5,3	100	89,5	0	89,5	0	5,3	0
+2 до лечения	3	30	30	3	33	30	0	30	6	6	30	27	0	3	0

Продолжение таблицы 19

	9,1	90,9	90,9	9,1	100	90,9	0	90,9	18,2	18,2	90,9	81,8	0	9,1	0
+2 после	33	0	8	0	33	30	0	30	33	6	0	0	0	3	0
лечения	100	0	24,2	0	100	90,9	0	90,9	100	18,2	0	0	0	9,1	0
Контрольная группа															
+1a, +1b	0	5	5	3	5	4	0	2	3	4	3	4	0	0	0
до лечения	0	100	100	60	100	80	0	40	6	80	37	80	0	0	0
+1a, +1b	0	5	4	3	5	3	0	2	3	3	3	4	0	0	0
после	0	100	80	60	100	60	0	40	60	60	60	80	0	0	0
лечения															
+1с до	4	16	18	2	19	2	0	2	3	3	16	18	0	2	0
лечения	20	80	90	10	95	10	0	10	15	15	80	90	0	10	0
+1с после	4	15	18	3	18	3	0	2	3	3	15	17	0	3	0
лечения	20	75	90	15	90	15	0	10	15	15	75	85	0	15	0
+2 до	2	13	14	2	14	13	0	13	3	3	13	11	0	2	0
лечения	13,3	86,7	93,3	13,3	93,3	86,6	0	86,6	20	20	86,6	73,3	0	13,3	0
+2 после	2	14	14	3	14	14	0	13	4	3	13	12	0	2	0
лечения	13,3	93,3	93,3	15	93,3	93,3	0	86,6	26,7	20	86,6	80	0	13,2	0

После окончания лечения количество *Lactobacillus spp.* у женщин на всех стадиях постменопаузы достигло 100%. До 0 снизилось присутствие сем. *Enterobacteriaceae*. Значимое снижение *Streptococcus spp.* было выявлено у женщин на стадии постменопаузы +1a, +1b и +2. То есть значительно изменился состав облигатно-аэробной вагинальной флоры. Что касается облигатных анаэробов, то состав их не изменился. Таким образом, после окончания лечения состав вагинальной микрофлоры у женщин на всех 3 стадиях постменопаузы стал соответствовать нормальным показателям.

Опираясь на полученные данные, мы можем сделать вывод о достижении нормального уровня лактобактерий уже к 20 дню лечения у женщин на всех стадиях постменопаузы. Однако по окончании лечения топическим комбинированным препаратом женщинам в основной и контрольных группах повторно было проведено контрольное УЗИ органов малого таза. Результаты УЗИ матки до начала исследования и после его окончания представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Результаты УЗИ матки до и после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом

	Основная группа		Контрольная группа	
	Средний размер до лечения	Средний размер после лечения	Средний размер до лечения	Средний размер после лечения
V матки (мм ³)				
+1a, +1b	29568	28564	22684	22325
+1c	22469	22543	23149	23012
+2	16180	15926	17093	16854
Толщина эндометрия (мм).				
+1a, +1b	2,3	2,3	2,5	2,5

Продолжение таблицы 20

+1с	2,5	2,4	2,5	2,4
+2	2,1	2,1	2,1	2,1

Ультразвуковые параметры тела матки и эндометрия по окончании полного курса терапии остались в пределах прежних величин. Ни в одном случае не было выявлено увеличение толщины эндометрия, роста, имевшихся до начала лечения миоматозных узлов или появления их васкуляризации.

Опираясь на данные контрольных исследований состояния матки и молочных желез, проведенные после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом, мы можем констатировать отсутствие его системного влияния.

Таким образом, сравнивая снижение частоты и интенсивности симптомов менопаузальной вагинальной атрофии до лечения, через 20 дней после начала лечения и после его окончания, мы выявили, что во всех группах происходило снижение этих показателей. Наиболее значимое снижение наблюдалось у женщин стадии +1а, +1b по отношению к жжению. Продолжали жаловаться на симптомы ПАВ от 2% до 9% женщин группы +1а, +1b, от 4% до 19% женщин в группе +1с и от 3% до 13% женщин в группе +2.

Динамика ИВЗ была более выраженной. Уже через 20 дней лечения у женщин на стадии постменопаузы +1а, +1b средний балл ИВЗ вырос с 3 до 4, но на фоне продолжения лечения дальнейшего роста его в этой группе мы не наблюдали. В группе пациенток на стадии постменопаузы +1с улучшение ИВЗ шло более медленными темпами, однако продолжилось после 20 дней лечения с 3,16 до 4 и до 4,2 баллов. В группе женщин, находящихся в периоде поздней менопаузы, динамика улучшения ИВГ была наиболее значительной. Если до начала лечения средний балл ИВЗ в этой группе равнялся 3, после 20 дней лечения – 4, то после окончания курса лечения он увеличился до 4,3 баллов у женщин в группе +2. Таким

образом, ИВЗ более объективно демонстрировал эффективность лечения, чем оценка влияния выраженности симптомов ПАВ на качество жизни женщины.

После окончания лечения количество *Lactobacillus spp.* у женщин на всех стадиях постменопаузы достигло 100%. До 0 снизилось присутствие *сем. Enterobacteriaceae*. Значимое снижение *Streptococcus spp.* было выявлено у женщин на стадии постменопаузы +1a, +1b и +2. То есть значительно изменялся состав облигатно-аэробной вагинальной флоры. Что касается облигатных анаэробов, то состав их не изменился. Таким образом, после окончания лечения состав вагинальной микрофлоры у женщин на всех 3 стадиях постменопаузы стал соответствовать нормальным показателям.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для решения поставленных задач нами было обследовано 139 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 46 до 64 лет. Женщины были разделены на основную и контрольную группы, сравнимые по возрасту и наличию сопутствующей патологии.

Для того чтобы выявить зависимость тяжести постменопаузального атрофического вульвовагинита от стадии постменопаузы по STRAW+10 мы распределили женщин по менопаузальному возрасту в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW+10 (Рисунок 16).



Рисунок 16 - Распределение женщин основной и контрольной групп по стадиям менопаузального возраста STRAW+10.

Продолжительность менопаузы варьировала от 2 до 9 лет. Количество пациенток в основной и контрольной группах было сопоставимо. В отличие от изменений уровня ФСГ, АМГ, ЧАФ и ингибина В выраженность клинических проявлений ПАВ в зависимости от стадии постменопаузы недостаточно

исследована [193], поэтому мы решили провести анализ выраженности симптомов менопаузального атрофического вагинита в основной и контрольной группах в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10. С целью определения выраженности симптомов ПАВ нами была использована шкала Барлоу для оценки интенсивности урогенитальных расстройств (Рисунок 17).

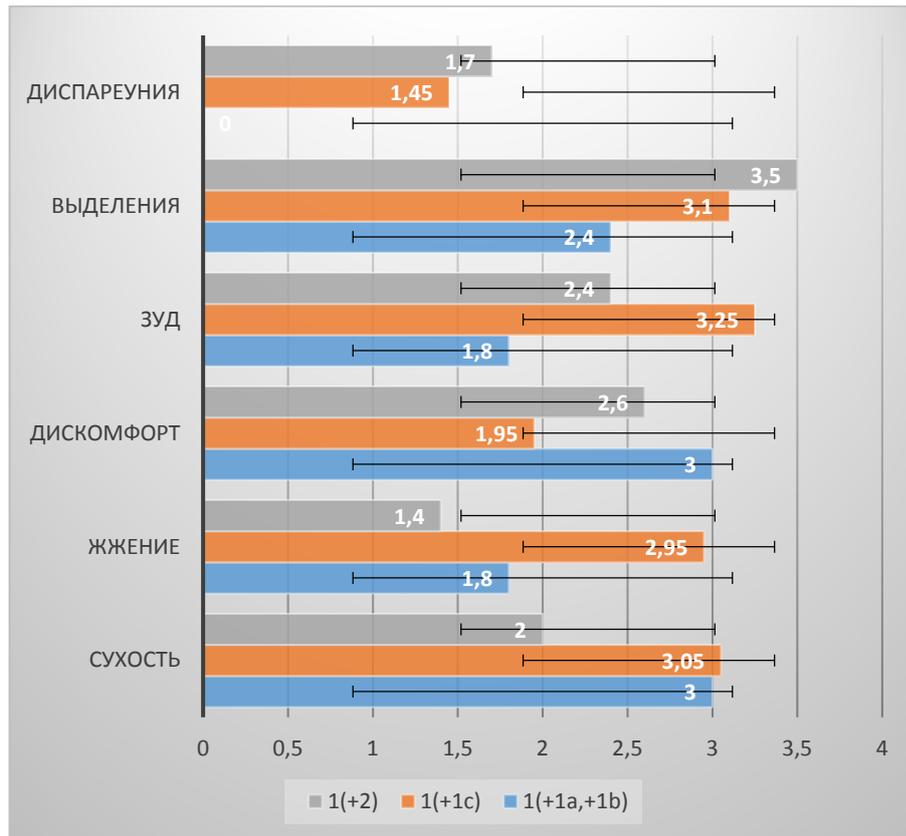


Рисунок 17 - Динамика интенсивности симптомов ПАВ у женщин основной группы на различных стадиях постменопаузы по STRAW+10 по среднему баллу шкалы Barlow D.H. (σ -стандартное отклонение)

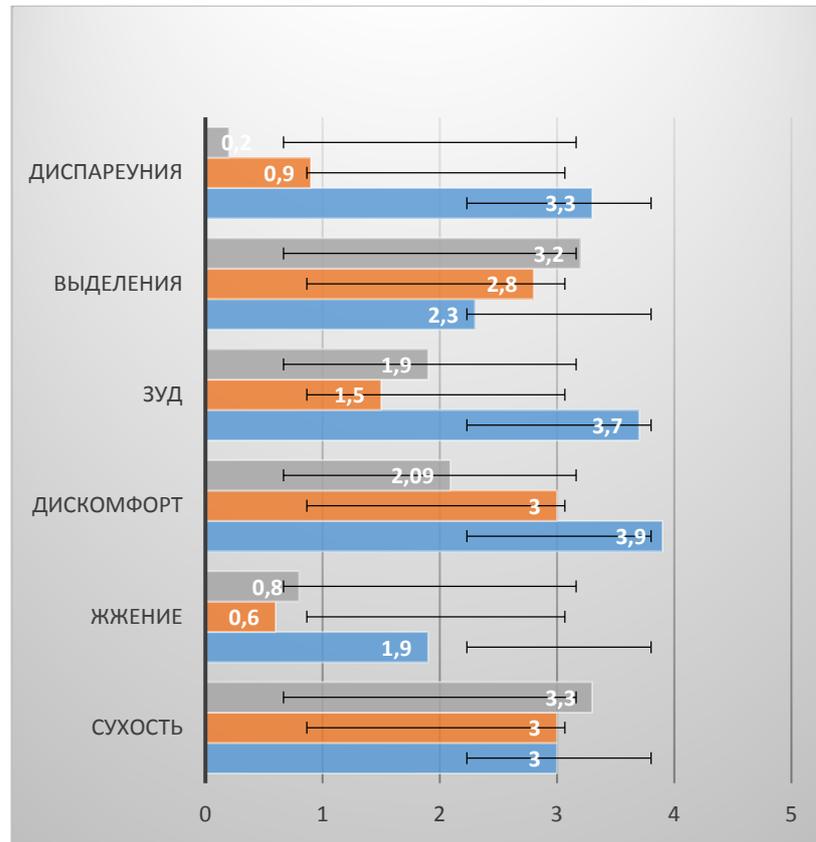


Рисунок 18 - Динамика интенсивности симптомов ПАВ у женщин контрольной группы на различных стадиях постменопаузы по STRAW+10 по среднему баллу шкалы Barlow D.H. (σ -стандартное отклонение)

Степень влияния большинства симптомов ПАВ на качество жизни женщин как основной, так и контрольной групп по данным анализа среднего балла шкалы Барлоу со временем снижалась, за исключением жалобы на выделения. Их интенсивность нарастала в обеих группах. Нами была выявлена значительное различие при оценке диспареунии между женщинами основной и контрольных групп. Если в основной группе ее интенсивность возрастала от 0 до 1,7 балла, то женщины контрольной группы наоборот отмечали снижение интенсивности этого симптома с 3,3 баллов до 0. Однако диспареуния проявляется только при сохранении половой активности, поэтому этот параметр нами был проанализирован отдельно. Тримя ведущими симптомами у женщин в обеих группах независимо от стадии постменопаузы оставались сухость, дискомфорт и выделения (см. Рисунок 18).

При изучении влияния симптомов ПАВ на качество жизни в целом у женщин основной и контрольной группы было выявлено его ослабление к стадии постменопаузы +2 по STRAW (Рисунок 19).

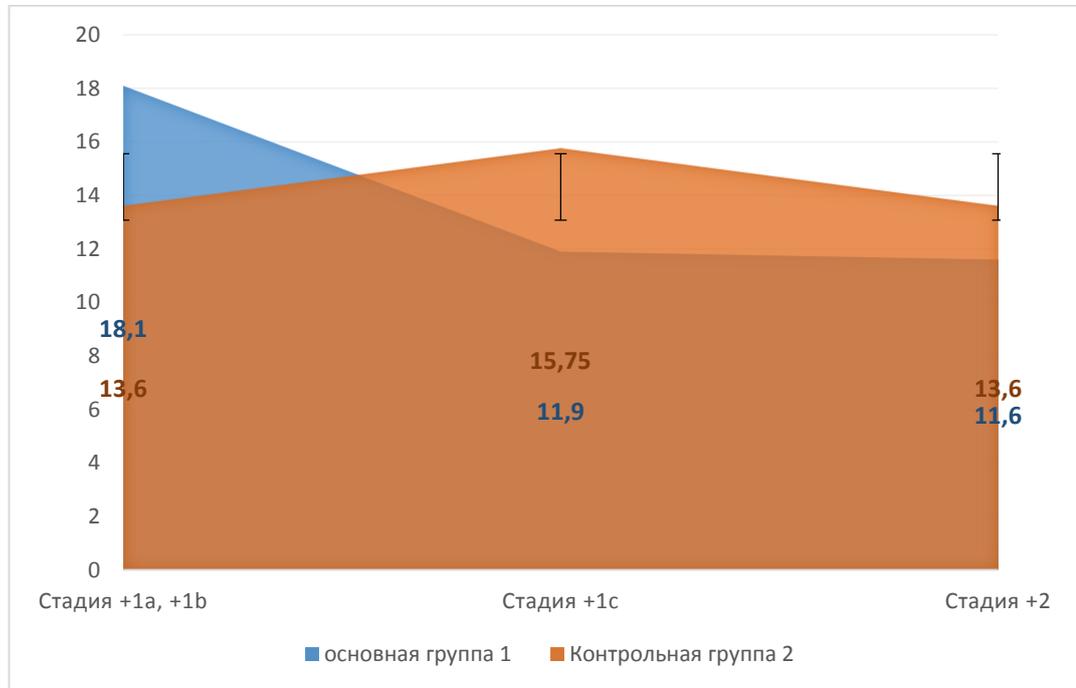


Рисунок 19 - Динамика влияния симптомов ПАВ на качество жизни женщин основной и контрольной групп в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 (σ -стандартное отклонение)

Оценка женщин как основной, так контрольной групп интенсивности влияния симптомов ПАВ на качество жизни с течением времени снижалась. Можно предположить, что женщины привыкали к проявлениям ПАВ, воспринимая их как норму для своего возраста. Такое мнение высказано зарубежными исследователями после проведения многоцентровых проспективных исследований [155,212].

В ходе анализа взаимосвязи диспареунии и половой активности мы выявили, что на стадии постменопаузы +1c жалобы на диспареунию предъявляли чуть больше половины сексуально активных женщин (46 из 88), и только в позднем периоде менопаузы все сексуально активные женщины отмечали наличие этого

симптома. Таким образом, диспареуния являлась единственной жалобой, тяжесть которой прогрессировала с увеличением возраста постменопаузы.

Что касается индекса вагинального здоровья, то нами не было выявлено достоверных отличий его значений в зависимости от менопаузального возраста. С увеличением продолжительности менопаузы степень атрофии влагалища значительно не менялась. Процесс отличался медленным течением, и в целом балл вагинального здоровья медленно ухудшался, а тяжесть его увеличивалась от 2,6 до 3,3 баллов.

Клиника менопаузального атрофического вагинита, по данным оценки по шкале G. Bachmann у пациенток основной и контрольной групп не выходила за пределы умеренной атрофии. На стадии ранней постменопаузы +1a, +1b средний балл оценки вагинального здоровья составил 3,3, на стадии +1c – 3,1 и на стадии +2 снизился до 2,9. Ухудшение вагинального здоровья в зависимости от продолжительности постменопаузы представлено на графике (Рисунок 20).

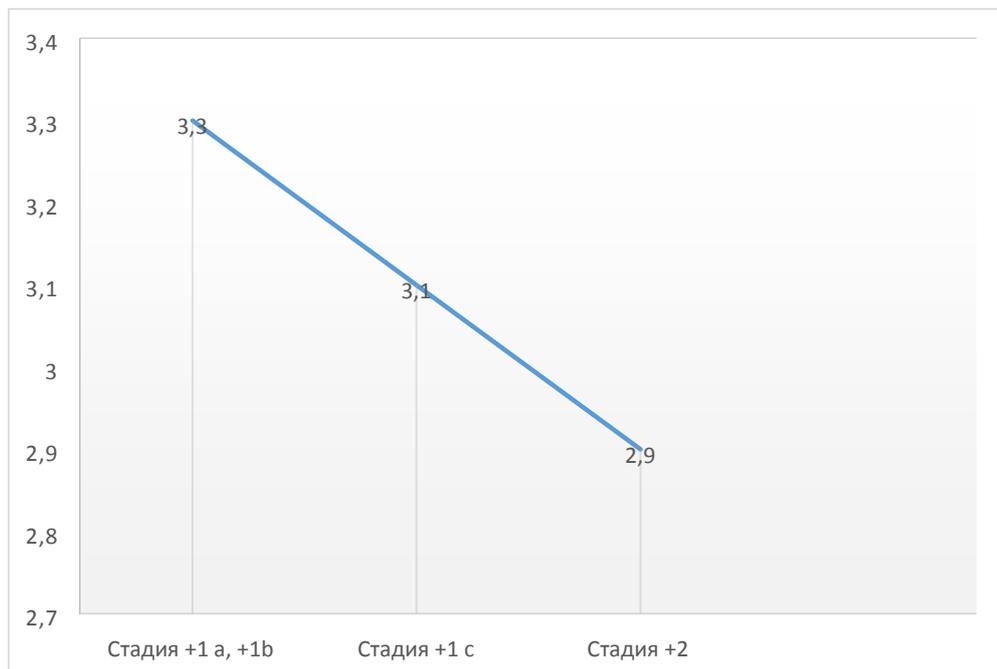


Рисунок 20 - Динамика клинических проявлений ПАВ в основной и контрольной группах в зависимости от этапа постменопаузы.

Анализ влияния симптомов ПАВ на качество жизни и оценка ИВЗ в зависимости от стадии постменопаузы дали парадоксальный результат. С

ухудшением состояния тканей влагалища у женщин происходило улучшение качества жизни. При оценке динамики интенсивности каждого симптома вульвовагинальной атрофии по среднему баллу шкалы Barlow D.H., у всех обследованных женщин в зависимости от стадии постменопаузы было выявлено снижение интенсивности влияния на качество жизни таких симптомов как жжение, дискомфорт, зуд и диспареуния.

В отличие от интенсивности жалоб и клинических проявлений вагинальной атрофии по стадиям постменопаузы интенсивность урологических симптомов четко коррелировала со стадией постменопаузы. К стадии +2 (поздняя менопауза) и в основной, и в контрольной группах было выявлено усугубление уринарного симптома по отношению к двум стадиям ранней постменопаузы.

Из всех параметров, включенных в индекс вагинального здоровья, наиболее значимо менялся с течением возраста постменопаузы рН баланс, смещаясь ближе к нейтральным значениям. Наиболее значимое снижение кислотности наблюдалось у 3 женщин-носителей *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

Исходя из полученных данных, нами было сформировано **первое положение**: Симптомы вагинальной атрофии и ее клинические проявления выявляются у 27% женщин уже на ранней стадии постменопаузы (+1a, +1b по SRAW+10). Оценка женщинами влияния симптомов ПАВ на качество жизни снижается с течением времени с 18,1 до 11,6 баллов по шкале Барлоу, в то время как индекс вагинального здоровья значимо не отклоняется от 3 баллов по G. Bachmann (умеренная атрофия слизистой влагалища) баллов на всех стадиях постменопаузы.

В отличие от интенсивности жалоб и клинических проявлений вагинальной атрофии по стадиям постменопаузы интенсивность урологических симптомов четко коррелировала со стадией постменопаузы. К стадии +2 (поздняя менопауза) и в основной, и в контрольной группах было выявлено усугубление уринарного синдрома по отношению с двумя стадиям ранней менопаузы.

Исходя из полученных данных нами было сформировано второе положение: Интенсивность урологических расстройств резко возрастает с увеличением менопаузального возраста. Количество женщин с жалобами на поллакиурию увеличивается от стадии +1a, +1b до стадии +2 более чем в 4 раза, на жжение при мочеиспускании в 2 раза. Стрессовое недержание мочи появляется более чем у 10 % женщин уже на стадии +1c. Таким образом на стадиях постменопаузы +1c и +2 большая часть женщин отмечает ухудшение качества жизни именно за счет наличия уринарного синдрома.

При изучении состояния микрофлоры влагалища в зависимости от стадии постменопаузы по STRAW+10 с использованием методики Фемофлор 16 в реальном времени мы выявили, что с увеличением менопаузального возраста у всех обследованных нами женщин происходило обеднение состава вагинальной флоры. В группе факультативных анаэробов *Lactobacillus spp.* и сем. *Enterobacteriaceae* в подавляющем большинстве случаев замещались *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, количество которых значительно увеличивалось. Значительное обеднение состава происходило в группе облигатных анаэробов. Если на стадии +1a, +1b эта группа практически в равных долях была представлена пятью сообществами микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp.* + *veillonella spp.* + *dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Lachnobacterium spp.*+*Clostridium spp.*), то на стадии +1c в общей бактериальной массе превалировали 3 группы (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp.* + *veillonella spp.* + *dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*). На стадии постменопаузы +2 основную часть общей бактериальной массы составляли всего 2 группы микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus spp.*

Из патогенных микроорганизмов во всех возрастных группах были выявлены грибы родов *Candida*. Однако возможности исследования не позволяли судить о патогенности и форме *Candida*. Частота их возрастала параллельно росту

менопаузального возраста с 33% до 81,8% в основной группе, и с 50% до 73,5% в контрольной группе. Абсолютное их количество во всех случаях равнялось 10×3.2 КОЕ/мл, что незначительно превышало нормальный показатель равный 10×3 КОЕ/мл.

У 3 женщин были выявлены *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* в количестве 10×4.4 .

На основании данных исследования изменения биоценоза влагалища в зависимости от стадии постменопаузы нами было сформулировано **третье положение:** с увеличением менопаузального возраста у всех женщин происходит обеднение состава вагинальной микрофлоры. В группе факультативных анаэробов исчезают *Lactobacillus spp.*, *сем. Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus spp.* Значительное обеднение состава происходит и в составе облигатных анаэробов. Количество групп сокращается с 5 до 2 - *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas, Peptostreptococcus spp.*

Сравнивая частоту и интенсивность симптомов менопаузальной вагинальной атрофии до лечения, через 20 дней после начала лечения и после его окончания, мы выявили, что во всех группах происходило снижение этих показателей. Наиболее значимое снижение наблюдалось у женщин стадии +1a, b по отношению к жжению. Продолжали жаловаться на симптомы ПАВ от 2% до 9% женщин группы +1a, +1b (ранняя менопауза), от 4% до 19% женщин в группе +1c (ранняя менопауза) и от 3% до 13% женщин в группе +2.

Таким образом, изучение интенсивности снижения жалоб у женщин с ПАВ на фоне лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии, показало, что наиболее выраженный эффект мы смогли получить в группе женщин стадии +1a, +1b и только после окончания полного курса лечения.

Таким образом, четвертым положением нашей работы является утверждение:
Эффективность лечения постменопаузального атрофического вагинита с помощью топического комбинированного препарата, содержащего

лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг в одной капсуле), в постменопаузе напрямую зависит от стадии репродуктивного старения. Начало лечение на стадии +1a, +1b дает наибольший клинический эффект. После окончания курса лечения симптомы ПАВ продолжают предъявлять 9% женщин группы 1(+1a и +1), 19% женщин в группе 1(+1c) и 13% женщин в группе 1(+2).

Динамика изменений бактериальной флоры влагалища в сторону увеличения количества лактобактерий наблюдалась уже через 20 дней лечения: у 100 % женщин была выявлена *Lactobacillus spp.* Количество выявлений *sem. Enterobacteriaceae* значительно снизилось уже через 20 дней лечения (с 84 случаев до 15). После лечения *sem. Enterobacteriaceae* отсутствовали у всех обследуемых женщин.

Количество женщин с наличием *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+, *Porphyromonas* и *Atopobium vaginae* оставалось неизменным на всех стадиях исследования. Обсемененность *Staphylococcus spp.* значительно возрастала к 20 дню лечения, но снизилась в 5,1 раза к окончанию полного курса лечения (Рисунок 21,22,23).

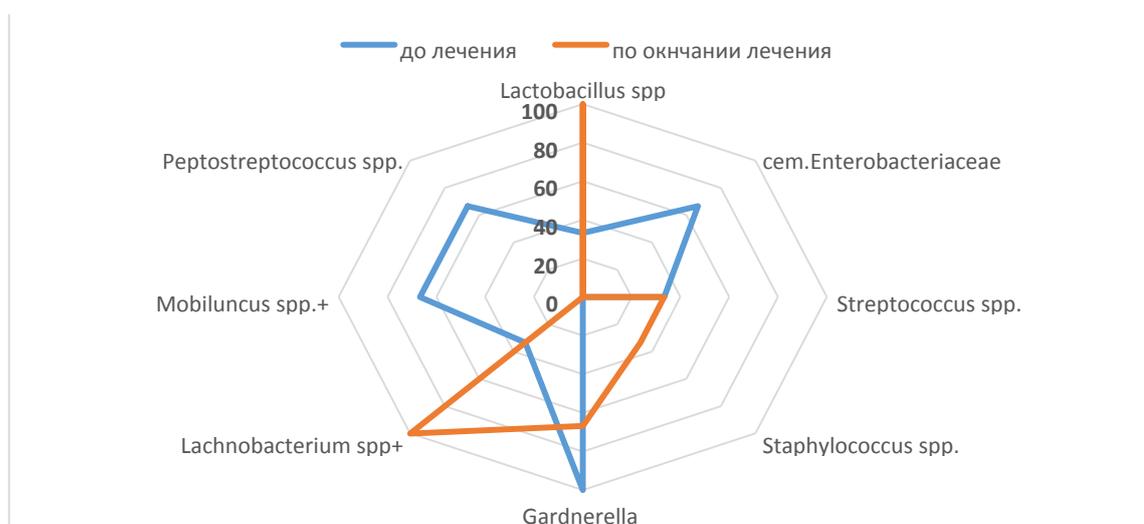


Рисунок 21 - Динамика вагинальной флоры у женщин в группе +1a, +1b до и после окончания лечения.

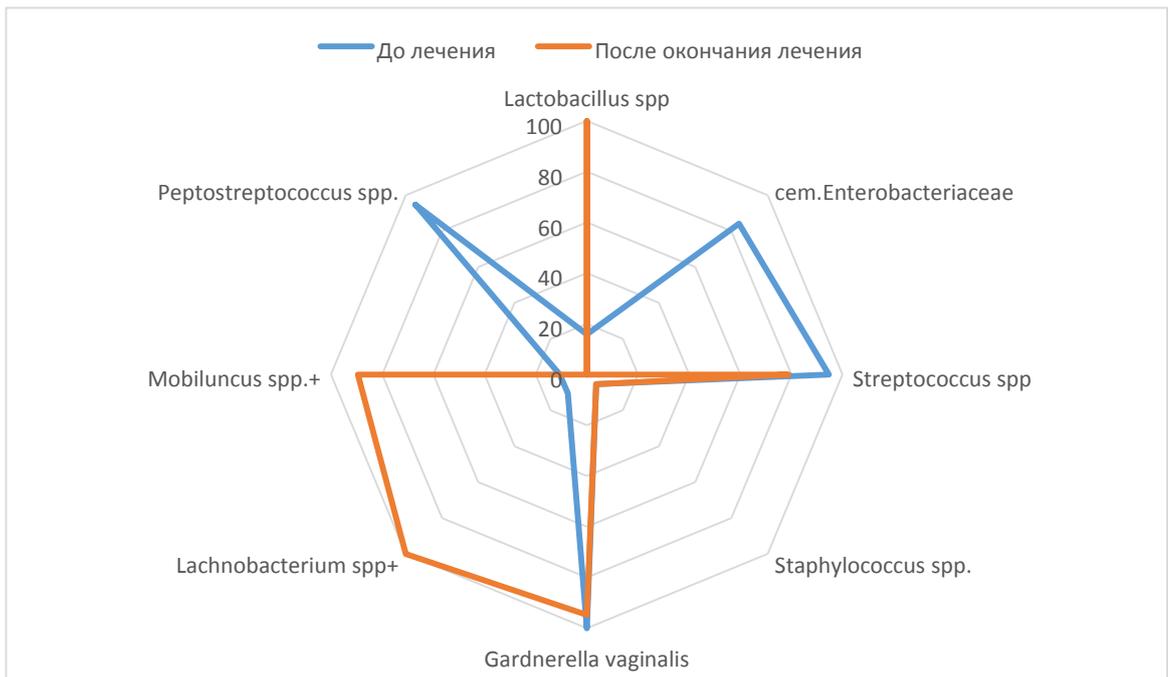


Рисунок 22 - Динамика изменений вагинальной флоры у женщин группы +1a, +1b до начала и после окончания лечения.

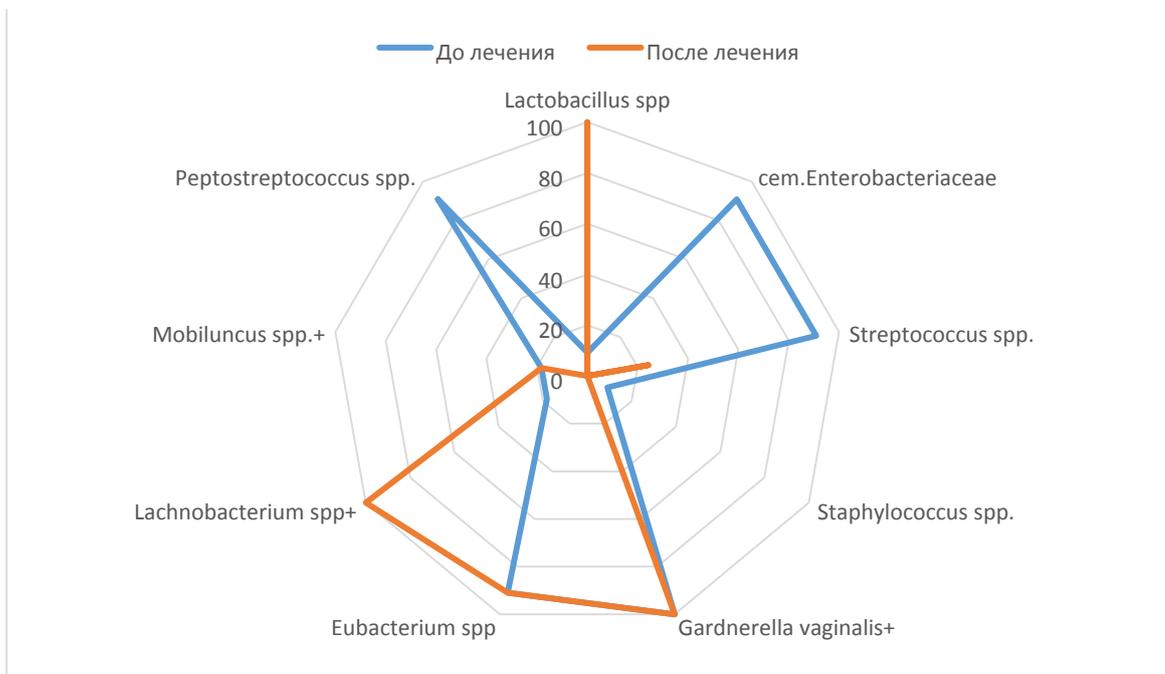


Рисунок 23 - Динамика изменений вагинальной флоры у женщин группы +2 до начала и после окончания лечения.

При сравнении динамики изменений бактериальной флоры влагалища у женщин в зависимости от стадии постменопаузы до начала и после лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии, можно сделать вывод о том, что у женщин на всех трех стадиях постменопаузы по STRAW+10 по окончании курса терапии, несмотря на достижение оптимального уровня *Lactobacillus* spp., сохраняется значительное преобладание облигатно анаэробной флоры, что соответствует картине бактериального вагиноза. Особенно выражена диспропорция бактериальной флоры у женщин на стадиях постменопаузы +1с и +2 по STRAW+10. Не изменяется и число носителей *Candida* spp., *Ureaplasma* (*urealyticum*+*parvum*).

Обсеменённость условно патогенной флорой не менялась после лечения топическим комбинированным препаратом.

Наличие условно-патогенной флоры обуславливало сохранение таких симптомов как сухость, зуд и жжение после окончания терапии комбинированным топическим препаратом. Таким образом, наличие условно патогенной флоры у женщины в постменопаузе требует специфической терапии.

Опираясь на данные контрольных исследований состояния матки и молочных желез, проведенных после окончания курса лечения топическим комбинированным препаратом, мы можем констатировать отсутствие его системного влияния.

ВЫВОДЫ

1. Анализ влияния симптомов ПАВ на качество жизни и оценка ИВЗ в зависимости от стадии постменопаузы дали парадоксальный результат. С ухудшением состояния тканей влагалища у женщин происходило улучшение качества жизни. При оценке динамики интенсивности каждого симптома вульвовагинальной атрофии по среднему баллу шкалы Barlow D.H., у всех обследованных женщин в зависимости от стадии постменопаузы было выявлено снижение интенсивности влияния на качество жизни таких симптомов как жжение, дискомфорт, зуд и диспареуния. Так, на стадии ранней менопаузы (+1a, +1b) средняя оценка тяжести вагинальной атрофии равнялась 16,4 баллам, спустя +1a, +1b (стадия +1c) влияние симптомов ПАВ снизилось до 15,05 баллов, и на стадии поздней менопаузы (+2) достигло минимального уровня 13,6 балла.

2. Выраженных изменений индекса вагинального здоровья у женщин основной и контрольной групп в зависимости от стадии менопаузы мы не выявили. Балл вагинального здоровья колебался в незначительных пределах – от 2,6 до 3,3 вне зависимости от стадии постменопаузы. В то же время основной показатель вагинального здоровья – рН баланс с увеличением постменопаузального возраста смещался ближе к нейтральным значениям и у большинства женщин колебался в пределах от 4,5 до 5,5.

3. Интенсивность урологических расстройств имела тенденцию к постепенному нарастанию, и на стадии поздней менопаузы (+2) большая часть женщин отмечала ухудшение качества жизни именно за счет наличия уринарного синдрома.

4. С увеличением менопаузального возраста у всех обследованных нами женщин происходило обеднение состава вагинальной флоры. В группе облигатных анаэробов *Lactobacillus spp.* и *сем. Enterobacteriaceae* полностью замещались *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, количество которых увеличивалось.

Значительное обеднение состава происходило в группе облигатных анаэробов. Если на стадии +1a, +1b эта группа практически в равных долях была представлена пятью сообществами микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp + *veillonella* spp + *dialister* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp.), то на стадии +1c в общей бактериальной массе преобладали 3 группы (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp., *Megasphaera* spp + *veillonella* spp + *dialister* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp.). На стадии постменопаузы +2 основную часть общей бактериальной массы составляли всего 2 группы микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+ *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* spp.

5. Сравнивая частоту и интенсивность симптомов менопаузальной вагинальной атрофии до лечения комбинированным препаратом (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – не менее $2 \cdot 10^7$ КОЕ жизнеспособных лактобактерий, эстриол микронизированный 0,2 мг и прогестерон микронизированный 2,0 мг), через 20 дней после начала лечения и после его окончания, мы выявили, что во всех группах происходило снижение этих показателей. Наиболее значимое снижение наблюдалось у женщин стадии +1a, +1b по отношению к жжению. Продолжали жаловаться на симптомы ПАВ от 2% до 9% женщин группы +1a, +1 b, от 4% до 19% женщин в группе +1c и от 3% до 13% женщин в группе +2.

6. При сравнении динамики изменений бактериальной флоры влагалища у женщин в зависимости от стадии постменопаузы до начала и после лечения комбинированным препаратом, содержащим микронизированные эстриол и прогестерон и лиофилизированные бактерии, можно сделать вывод о том, что у женщин на всех трех стадиях постменопаузы по окончании курса терапии, несмотря на достижение оптимального уровня *Lactobacillus* spp., сохранялось значительное преобладание облигатно анаэробной флоры. Таким образом, несмотря на нормализацию количества лактобактерий, у женщин сохранялась

картина бактериального вагиноза за счет обеднения состава облигатных и факультативно-облигатных аэробов и значительного преобладания облигатных анаэробов. Особенно выражена диспропорция бактериальной флоры у женщин на +1с и +2 стадиях постменопаузы. Не изменилось и число носителей *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациенток в постменопаузном периоде необходимо активно выявлять жалобы на сухость, зуд и жжение в области влагалища, наличие диспареунии и урологических расстройств. Начинать терапию необходимо с момента возникновения первых жалоб.

Простым и объективным методом, позволяющим выявить ПАВ является Рн метрия. Для более детальной диагностики целесообразно применять методику подсчета индекса вагинального здоровья по шкале G. Bachmann.

При отсутствии вегетососудистых, эндокринно-обменных нарушений для купирования ПАВ необходимо применять комбинированные топические препараты, содержащие кроме эстриола прогестерон и лиофилизированные бактерии.

Для успешного лечения курса приема препарата должен продолжаться не менее 9 недель.

До начала применения топических комбинированных препаратов женщине необходимо провести анализ Фемофлор 16.

При выявлении патогенных микроорганизмов необходимо предварительно провести лечение выявленной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Д.К. Метаболический синдром у женщин климактерического периода / Д.К. Абдуллаева // Авиценна. – 2020. – № 56. – С. 12–14.
2. Агабабян, Л.Р. Возможности коррекции климактерических расстройств у женщин с противопоказанием к заместительной гормональной терапии / Л.Р. Агабабян, А.Т. Ахмедова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 108–110.
3. Адамян, Л.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, А.В. Щерина // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 6–12.
4. Алиева, Д.А. Результаты изучения патологии эндометрия у женщин в постменопаузе / Д.А. Алиева, Т.В. Тянь, Г.Р. Салиходжаева // Достижения науки и образования. – 2020. – № 3 (57). – С. 76–78.
5. Андреева, Е.Н. Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 46–50.
6. Анкирская, А.С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 69–76.
7. Аполихина, И.А. Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров–гинекологов в России / И.А. Аполихина, Е.А. Горбунова // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 157–164.
8. Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка / М.Ю. Максимова, А.О. Чечеткин, А.С. Москвичева,

А.А. Шабалина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 25–32.

9. Атрофический вульвовагинит как симптом генитоуринарного синдрома у женщин в постменопаузе / Т.А. Макаренко, Д.Е. Никифорова, И.О. Ульянова, И.А. Колобан // *Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья: сборник научных трудов региональной конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 75-летию образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*. – Красноярск, 2017. – С. 138–144.

10. Балан, В.Е. Генитоуринарный синдром в климактерии. Возможности терапии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева, Е.В. Тихомирова // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т. 2, № 17 (280). – С. 31–35.

11. Балан, В.Е. Не всегда то, истина что кажется, вульвовагинальная атрофия в постменопаузе: когда оправдан системный подход? / В.Е. Балан, И.Д. Ипастова // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2019. – № 1 (54). – С. 74–80.

12. Боровкова, Е.А. Изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл / Е.А. Боровкова, Е.В. Алиева, Т.В. Фролова // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 124–132.

13. Будиловская, О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста / О.В. Будиловская // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2016. – Т. 65, № 4. – С. 34–43.

14. Вагинальный микробиом здоровых женщин / С.Ю. Досова, И.И. Стольников, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. – 2019. – № 3. – С. 3.

15. Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (обзор литературы) / Я.З. Зайдиева, В.Е. Балан, А.В. Царькова, Е.В. Кручинина // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 26. – С. 30–36.

16. Воеводина, И.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их структура среди здоровых женщин. Основные результаты проекта "Три возраста женщины" / И.В. Воеводина, Е.Ю. Майчук, О.С. Иванова // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 73–80.

17. Возможности негормональной терапии пациенток с вульвовагинальной атрофией / Е.В. Тихомирова, В.Е. Балан, Ю.П. Титченко, О.С. Фомина–Нилова // Российский вестник акушер–гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 58–64.

18. Волоцкая, Н.И. Менопауза: современные стандарты диагностики и коррекции нарушений / Н.И. Волоцкая, А.Н. Сулима, З.С. Румянцева // Врач. – 2021. – Т. 32, № 3. – С. 66–72.

19. Всероссийская перепись населения 2020 год / Росстат. – Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/vpn_popul (Дата обращения: 01.04.2021)

20. Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации / Д.М. Ампилогова, А.Г. Солопова, Д.В. Блинов [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 240–245.

21. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе / Д.О. Тихонов, М.В. Тихонова, Е.О. Лукашова, К.С. Степанов // Студенческий вестник. – 2019. – № 29–3 (79). – С. 55–60.

22. Выпадение волос в период менопаузы: пути решения проблемы / Ю.А. Галлямова, О.А. Кораблева, Е.В. Доскина, О.О. Ходова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 27. – С. 10–14.

23. Глазунова, А.В. Вульвовагинальная атрофия: симптомы, влияние на эмоциональное благополучие, качество жизни и сексуальную функцию / А.В. Глазунова, С.В. Юренева, Л.С. Ежова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 97–102.

24. Дворянский, С.А. Климактерический синдром: современное состояние вопроса / С.А. Дворянский, Д.И. Емельянова, Н.В. Яговкина // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 1 (53). – С. 7–15.
25. Демехова, М.Ю. Гормональная контрацепция и венозные тромбоэмболические осложнения у женщин / М.Ю. Демехова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 12. – С. 884–888.
26. Дикке, Г.Б. Комбинированные оральные контрацептивы с укороченным безгормональным интервалом. Доказанные преимущества режима / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2019. – № 13. С. 56–62.
27. Дикке, Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами / Г.Б. Дикке // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 33–37.
28. Дикке, Г.Б. Просто "таблетка". Шестьдесят лет открытий и достижений, которые изменили мир. Часть II. Инновация гормональной контрацепции: гармония состава – максимально физиологичная контрацепция / Г.Б. Дикке // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 6. – С. 18–23.
29. Димитрова, А.Й. Факторы, связанные с наступлением естественного климакса у женщин / А.Й. Димитрова, И.И. Соколова, Д.П. Хаджиделева // Medicus. – 2018. – № 6 (24). – С. 27–31.
30. Древаль, А.В. Менопауза / А.В. Древаль // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 1–1. – С. 3–7.
31. Женщина в менопаузе: важное о климактерическом синдроме. Менопауза как фактор кардиоваскулярного риска / К.П. Малеева, М.Р. Рустамов, И.А. Сатаров [и др.] // Научные горизонты. – 2020. – № 1 (29). С. 129–138.
32. Иванова, О.С. Взаимосвязь поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной жёсткости у женщин различных возрастных групп, имеющих медицинское образование / О.С. Иванова, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 4 (33). – С. 22–29.

33. Изменение показателей артериальной ригидности при различных режимах менопаузальной гормональной терапии / И.А. Салов, С.Н. Толстов, К.М. Карагезян, А.П. Ребров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 25–32.
34. Иловойская, И.А. Переходный период в жизни женщины и тактика выбора терапии: менопаузальная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы / И.А. Иловойская // Доктор. Ру. – 2017. – № 13–14 (142–143). – С. 27–30.
35. Ильина, И.Ю. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Ибрагимова // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 2–1. – С. 8–12.
36. Ильина, И.Ю. Постменопаузальный остеопороз: взгляд гинеколога / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 6. – С. 358–363.
37. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения / Е.Ф. Кира, Л.И. Расторгуева, Ю.В. Халтурина, В.В. Пушкина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 201–209.
38. Камилова, Н.М. Показатели гормонального статуса женщин с миомой матки старшего репродуктивного возраста на фоне гормонотерапии / Н.М. Камилова, И.А. Гаджиева, И.А. Султанова // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (57). – С. 27–29.
39. Карахалис, Л.Ю. Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего периода перехода в менопаузу / Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцев // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 130–136.
40. Касян, В.Н. Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы) / В.Н. Касян, Л.В. Адамян // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 192–198.

41. Касян, В.Н. Простые истины: выбор гормонального контрацептива при стандартном консультировании для долгосрочного безопасного приема (обзор литературы) / В.Н. Касян // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 87–94.
42. Клинико–патогенетические аспекты терапии вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / С.В. Юренева, А.В. Глазунова, Е.Г. Еприкян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 143–150.
43. Клинические рекомендации: менопауза и климактерическое состояние у женщины / Российское общество акушеров–гинекологов. – М., 2021. – 145 с.
44. Ковалева, Л.А. Дополнительные возможности терапии климактерического синдрома / Л.А. Ковалева // Медицинский алфавит. 2017. – Т. 3, № 23 (320). – С. 42–45.
45. Коваль, М.В. Индивидуальная коррекция дефицита половых стероидов в ранней постменопаузе у женщин с лейомиомой матки / М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 457–468.
46. Кузнецова, И.В. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе / И.В. Кузнецова // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 2–1. – С. 43–47.
47. Кузнецова, И.В. Новая альтернатива гормональной стратегии лечения женщин с климактерическим синдромом / И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 13 (350). – С. 39–44.
48. Кузьменко, А.В. Опыт применения гормональнопробиотической терапии в комплексном лечении женщин в пери– и постменопаузальном периодах с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом на фоне вульвовагинальной атрофии / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // Урология. – 2019. – № 3. – С. 66–71.

49. Курение и менопауза. Структурно–функциональные изменения артерий у женщин / Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева, И.А. Либов // Проблемы женского здоровья. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 22–27.

50. Куценко, И.И. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: возможности коррекции микробиоценоза влагалища / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, Э.Р. Рубинина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 7. – С. 92–97.

51. Лазебник, Л.Б. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / Л.Б. Лазебник, И.А. Иловайская // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 1–2. – С. 32–38.

52. Лекарственные растения в коррекции климактерических расстройств / А.А. Марьин, И.Г. Танцерева, В.В. Большаков, Н.Э. Коломиец // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 80–90.

53. Летяева, О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля / О.И. Летяева // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 100104.

54. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг / А.Д. Макацария, Д.В. Блинов, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227–238.

55. Лисицына, О.И. Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии / О.И. Лисицына // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 112120.

56. Локальная негормональная терапия больных с генитоуринарным менопаузальным синдромом / Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, М.Г. Венедиктова [и др.] // Российский вестник акушерагинеколога. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 88–94.

57. Мадянов, И.В. Менопаузальная гормонотерапия и острые сосудистые осложнения / И.В. Мадянов, Т.С. Мадянова // Здравоохранение Чувашии. – 2019. – № 4. – С. 5–12.

58. Мазитова, М.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современный подход к лечению / М.И. Мазитова, Р.Р. Мардиева // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 16–20.
59. Майорова, М.О. Проблема остеопороза у женщин климактерического периода и возможные пути её решения / М.О. Майорова // Глобальные проблемы современности. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 15–17.
60. Малова, И.О. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? / И.О. Малова, И.Г. Афанасьева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 93–103.
61. Мамонтова, А.Г. Современный взгляд на альтернативную терапию климактерического синдрома (литературный обзор) / А.Г. Мамонтова, Е.Н. Усольцева // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. – Т. 12, № 2. – С. 39–47.
62. Мельникова, Т.Ю. Заболевания периодонта у женщин в период менопаузы (обзор литературы) / Т.Ю. Мельникова // Стоматологический журнал. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 172–179.
63. Мельниченко, О.О. Диффузное поредение волос у женщин: причины и терапевтический подход / О.О. Мельниченко, А.Л. Пирузян, И.М. Корсунская // Медицинский совет. – 2020. – № 12. – С. 60–63.
64. Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз / С.А. Гаспарян, И.А. Василенко, К.А. Папикова, Л.Д. Дросова // Медицинский совет. 2020. – № 13. – С. 76–83.
65. Менопаузальная гормональная терапия у женщин с диабетической полинейропатией / Т.А. Зеленина, В.В. Салухов, А.Б. Земляной [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. № 3. – С. 44–47.
66. Мусина, Е.В. Менопаузальная гормональная терапия: онкологические риски / Е.В. Мусина, И.Ю. Коган // Гинекология. – 2020. Т. 22, № 3. – С. 29–33.

67. Нариманова, М.Р. Эффективность негормональной терапии атрофического вагинита у женщин в постменопаузе / М.Р. Нариманова, Л.В. Сапрыкина // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 257–261.

68. Нарушения сексуальной функции у пациенток в постменопаузе / А.З. Хашукоева, М.В. Бурденко, А.В. Оверко [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 106–111.

69. Новые тенденции в современной менопаузальной гормональной терапии / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, А.С. Журавель [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 33–36.

70. Овсянникова, Т.В. Терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе / Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 155–158.

71. Олина, А.А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора / А.А. Олина, Т.А. Метелева // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 76–82.

72. Остеопенический синдром у женщин с пролапсом гениталий / И.И. Мусин, А.Г. Ящук, Л.А. Мусина [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 2 (28). – С. 36–41.

73. Ощепкова, С.Ю. Хирургическая менопауза. Важные аспекты течения и лечения / С.Ю. Ощепкова, И.П. Зязева // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 5. – С. 2.

74. Персонифицированный подход к тактике ведения пациенток с атрофическим вульвовагинитом в постменопаузе / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, М.А. Швеева, Т.Д. Ковалева // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 62–67.

75. Пестрикова, Т.Ю. Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D / Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 22–25.

76. Пизова, Н.В. Перименопаузальный период и нарушения настроения / Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, А.В. Пизов // Медицинский совет. 2021. – № 4. – С. 230–239.

77. Потенциальный маркер прогноза эффективности лечения остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой / Я.З. Зайдиева, Е.В. Кручинина, О.С. Горенкова [и др.] // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 39–42.

78. Преобладание *Lactobacillus Iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно–воспалительной патологии влагалища / Е.С. Ворошилина, Е.Э. Плотко, Л.В. Хаютин [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 47–51.

79. Прилепская, В.Н. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома / В.Н. Прилепская, И.К. Богатова, В.Е. Радзинский // Гинекология. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 7–12.

80. Прокопюк, А.В. Выбор врача: есть ли альтернатива гормональной терапии? / А.В. Прокопюк // Здоровье женщины. – 2018. – № 1 (127). – С. 28.

81. Пунченко, О.Е. Микробиота женских половых органов: норма, патология, пути коррекции / О.Е. Пунченко, Е.А. Березницкая, Е.И. Ермоленко // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 18–24.

82. Пушкарь, Д.Ю. Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери– и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь / Д.Ю. Пушкарь, М.Ю. Гвоздев // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 67–72.

83. Радзинский, В.Е. Лечение климактерических расстройств в менопаузе / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 5–1. – С. 37–40.

84. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы / Д.В. Блинов, П.Л. Хазан, А.Л. Мнацаканьян [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2020. Т. 14, № 3. – С. 328–345.

85. Резолюция I международного форума экспертов по вопросам менопаузы // *Здравоохранение (Минск)*. – 2020. – № 7 (880). – С. 45–51.

86. Результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем вагинальных капсул Триожиналь для лечения вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Ю.П. Титченко, Т.С. Будыкина // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т. 4, № 33 (408). – С. 38–43.

87. Роль сиртуинов и киспептина в старении яичников / А.О. Дробинцева, Д.С. Медведев, С.В. Макаренко, В.О. Полякова // *Успехи геронтологии*. – 2021. – Т. 34, № 1. – С. 18–23.

88. Сандакова, Е.А. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения / Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 16–22.

89. Сексуальная дисфункция у женщин в постменопаузе. Роль препаратов тестостерона в ее коррекции (литературный обзор) / А.И. Котова, С.В. Булгакова, А.В. Меликова, Н.П. Романчук // *Бюллетень науки и практики*. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 104–120.

90. Ситковский, А.М. Сохранение репродуктивного здоровья как одно из условий увеличения средней ожидаемой продолжительности жизни женщин / А.М. Ситковский // *Актуальные вопросы развития России в исследованиях студентов: управленческий, правовой и социально-экономический аспекты: материалы XV Всероссийской научно-практической конференции*. – Челябинск, 2017. – С. 290–293.

91. Скурихина, Н.В. Патогистологические особенности "увядающей" кожи и методы их коррекции / Н.В. Скурихина, А.И. Кунаева, Э.Н. Шумкова // Медицина (Алматы). – 2019. – № 1 (199). – С. 32–39.
92. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.П. Булгакова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 221227.
93. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов / Л.С. Полянских, М.А. Петросян, С.Н. Морозкина, Е.В. Базиян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 6. – С. 99–106.
94. Тихомирова, Е.В. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе / Е.В. Тихомирова, В.Е. Балан, О.С. Фомина–Нилова // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 91–96.
95. Толстов, С.Н. Изменения кардиометаболических факторов риска на фоне раннего и длительного использования менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического периода / С.Н. Толстов, И.А. Салов, А.П. Ребров // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 2. – С. 56–63.
96. Турманбаева, А.А. Состояние биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом / А.А. Турманбаева // Теория и практика современной науки. – 2019. – № 6 (48). С. 650–653.
97. Улумбекова, Г.Э. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии / Г.Э. Улумбекова, И.Ю. Худова // Оргздрав: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. – 2020. – Т. 6, № 4 (22). – С. 23–53.
98. Уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии женщин, принимающих тамоксифен в постменопаузе / И.М. Ордянец, Е.В. Дмитриева, А.А. Куулар [и др.] // Ульяновский медико–биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 47–52.

99. Установление частоты генитоуринарного менопаузального синдрома и женских сексуальных дисфункций / О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников, В.В. Билоголовская, М.М. Ходжава // Урология. – 2018. – Т. 22, № 2 (85). – С. 61–65.

100. Хабибулина, М. Психовегетативный статус и безболевая ишемия миокарда в пременопаузе при метаболически здоровом ожирении / М. Хабибулина // Врач. – 2019. – Т. 30, № 4. – С. 79–83.

101. Чайка, К.В. Эндотелиальная функция и система гемостаза у женщин с ранней менопаузой / К.В. Чайка, Т.О. Степаненко, М.Н. Шалько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 38–45.

102. Шешукова, Н.А. Климактерий. Глава 7 / Н.А. Шешукова, П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров // Клиническая гинекология: учебное пособие. – Чебоксары, 2020. – С. 203–206.

103. Шешукова, Н.А. Клиническая гинекология: учебное пособие / Н.А. Шешукова, П.В. Буданов, К.Р. Бахтияров. – Чебоксары, 2020. – 252 с.

104. Щербина, П.П. Всероссийская перепись населения: опыт, проблемы и перспективы / П.П. Щербина // Развитие финансов, бухгалтерского учета и аудита в современных концепциях управления: материалы III межрегиональной научно–практической конференции с международным участием. – Симферополь, 2020. – С. 436–438.

105. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 118–123.

106. Юренева, С.В. Прибавка массы тела у женщин в перименопаузе: методы оценки композиционного состава тела и тактика ведения / С.В. Юренева, В.И. Комедина, С.Ю. Кузнецов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 56–61.

107. Якушевская, О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома / О.В. Якушевская // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 99–104.

108. Якушевская, О.В. Непрерывная комбинированная низкодозированная заместительная гормональная терапия в пери– и постменопаузе: алгоритм выбора и результаты / О.В. Якушевская // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 113–118.

109. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women / R.E. Nappi, E. Martini, L. Cucinella [et al.] // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 561.

110. Alderman, M.H. Molecular mechanisms of estrogen action in female genital tract development / M.H. Alderman, S. Hugh // Differentiation. – 2021. – Vol. 118. – P. 34–40.

111. An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri– and post–menopausal women / F.R. Dizavandi, M. Ghazanfarpour, N. Roozbeh [et al.] // Post Reprod. Health. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 11–20.

112. Archer, D.F. Ospemifene: less venous thrombosis than other selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with vulvo vaginal atrophy / D.F. Archer // Menopause. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 846847.

113. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy / R.M. Brotman, M.D. Shardell, P. Gajer [et al.] // Menopause. – 2018. – Vol. 25, № 11. – P. 1321–1330.

114. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem / C.M. Mitchell, S. Srinivasan, A. Plantinga [et al.] // Menopause. – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 500–507.

115. Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in №Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 222, № 5. – P. 471.e1–471.e9.

116. Bacterial vaginosis–associated vaginal microbiota is an ageindependent risk factor for chlamydia trachomatis, mycoplasma genitalium and trichomonas vaginalis infections in low–risk women, St. Petersburg, Russia / E. Shipitsyna, T. Khusnutdinova, O. Budilovskaya [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 1221–1230.

117. Bone morphogenetic protein 4 mediates estrogen-regulated sensory axon plasticity in the adult female reproductive tract / A. Bhattacharjee, M.A. Rumi, H. Staecker, P.G. Smith // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 1050–61a.

118. Bothersome menopausal symptoms amongst postmenopausal Iranian women / E. Fooladi, R.J. Bell, M. Masoumi [et al.] // *Climacteric.* – 2018. – Vol. 21, № 6. – P. 586–593.

119. Buchta, V. Vaginal microbiome / V. Buchta // *Ceska Gynekol.* – 2018. – Vol. 83, № 5. – P. 371–379.

120. Casarotti, G. A new treatment of genito-urinary postmenopausal atrophy with autologous micro-fragmented fat tissue: a thirty-six months follow up case series / G. Casarotti, C. Tremolada // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 13. – P. 7420–7426.

121. Casarotti, G.A. Menopause: new frontiers in the treatment of urogenital atrophy / G.A. Casarotti, P. Chiodera, C. Tremolada // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 567–574.

122. Characterization of vaginal microbiota in Thai women / A. Sirichoat, P. Buppasiri, C. Engchanil [et al.] // *Peer J.* – 2018. – № 6. – P. e5977.

123. Chee, W.J.Y. Vaginal microbiota and the potential of lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health / W.J.Y. Chee, S.Y. Chew, L.T.L. Than // *Microb. Cell Fact.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 203. 121.

124. Clinician knowledge, attitudes, and barriers to management of vulvovaginal atrophy: variations in primary care and gynecology / K.K. Vesco, K. Beadle, A. Stoneburner [et al.] // *Menopause.* – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 265–272.

125. Combined local therapy for genitourinary menopausal syndrome: treatment prospects / M.R. Orazov, V.E. Balan, V.E. Radzinsky [et al.] // *Gynecol. Reprod. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 113–119.

126. Combined tolterodine and vaginal estradiol cream for overactive bladder symptoms after randomized singletherapy treatment / D.R. Ellington, J.M. Szychowski,

J.M. Malek [et al.] // *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 254–260.

127. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women / K. Gliniewicz, G.M. Schneider, B.J. Ridenhour [et al.] // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 193.

128. convergent–divergent validity and correlates of the day–today impact of vaginal aging domain scales in the msflash vaginal health trial / M.M. Hunter, K.A. Guthrie, J.C. Larson [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 117–125.

129. Coope, J. Hormonal and nonhormonal interventions for menopausal symptoms / J. Coope // *Matuntas.* – 2016. – № 23. – P. 159–168.

130. Derzko, C.M. Does age at the start of treatment for vaginal atrophy predict response to vaginal estrogen therapy? Post hoc analysis of data from a randomized clinical trial involving 205 women treated with 10 μ g estradiol vaginal tablets / C.M. Derzko, S. Röhrich, N. Panay // *Menopause.* – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 113–118.

131. Effect of estradiol vaginal gel on vaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized double blind controlled trial / P. Tanmahasamut, T. Jirasawas, S. Laiwejpithaya [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2020. – Vol. 46, № 8. – P. 1425–1435.

132. Effect of vitamin d supplement on vulvovaginal atrophy of the menopause / T. Kamronrithisorn, J. Manonai, S.A. Vallibhakara [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2876.

133. Effects of ospemifene on bone in postmenopausal women / T.J. de Villiers, C. Altomare, M. Particco, M. Gambacciani // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22, № 5. – P. 442–447.

134. Effects of topical estrogen therapy on the vaginal microcirculation in women with vulvovaginal atrophy / C.M. Diedrich, A.W. Kastelein, F.M. Verri [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 1298–1304.

135. Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double–blind,

randomized, placebo–controlled trial / T. Bumphenkiatikul, K. Panyakhamlerd, T. Chatsuwan [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 173.

136. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate–to–severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, doubleblind, placebo–controlled, multicenter trial / D.F. Archer, S.R. Goldstein, J.A. Simon [et al.] // *Menopause*. – 2019. – Vol. 26, № 6. – P. 611–621.

137. Efficacy and safety of ultra–low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double–blind, placebo–controlled trial / A.L. Hirschberg, P. Sánchez–Rovira, J. Presa–Lorite [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 526–534.

138. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause / F. Labrie, D.F. Archer, W. Koltun [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 11. – P. 1339–1353.

139. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health / M. Neves–E–Castro, M. Birkhauser, G. Samsioe [et al.] // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. 88–92.

140. Estrogen–deficient skin: The role of topical therapy / A.K. Rzepecki, J.E. Murase, R. Juran [et al.] // *Int. J. Womens Dermatol*. – 2019. Vol. 5, № 2. – P. 85–90.

141. European menopause and andropause society (EMAS) and international gynecologic cancer society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis / M. Rees, R. Angioli, R.L. Coleman [et al.] // *Maturitas*. – 2020. – Vol. 134. – P. 56–61.

142. Ex vivo evaluation of intravaginal progesterone and testosterone to treat the luteal–phase deficiency and vaginal atrophy / L.C. Laque, N.R. Raposo, M.A.F. Brandão [et al.] // *Int. J. Pharm. Compd*. – 2019. Vol. 23, № 1. – P. 77–81.

143. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 387–95.

144. Expression levels of BCL2 and MKI67 in endometrial polyps in postmenopausal women and their correlation with obesity / M.V. Giordano, H.D.S. Lucas, R.K.A. Fiorelli [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* – 2020. Vol. 13, № 6. – P. 69.

145. Fait, T. Tibolon – the only one member of STEARs group / T. Fait // *Cas. Lek. Cesk.* – 2019. – Vol. 158, № 3–4. – P. 107–111.

146. Faubion, S.S. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician / S.S. Faubion, R. Sood, E. Kapoor // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92, № 12. – P. 1842–1849.

147. Flores, S.A. Atrophic vaginitis / S.A. Flores, C.A. Hall. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. – 201 p.

148. Freedman, M.A. Perceptions of dyspareunia in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: findings from the REVIVE survey / M.A. Freedman // *Womens Health (Lond)*. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. 445–54.

149. Gajarawala, S.N. What is the role of dehydroepiandrosterone in gynecologic practice? / S.N. Gajarawala, T.A. Wood, A.P. Stanton // *JAAPA*. – 2019. – Vol. 32, № 12. – P. 11–12.

150. Genitourinary syndrome of menopause – is the problem solved? State of the art 2018 / J. Szymański, K. Zaręba, G. Jakiel, A. Słabuszewska–Józwiak // *Prz. Menopauzalny*. – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 168–174.

151. Giannini, A. The role of new oral systemic or local, hormonal and non-hormonal therapy in the treatment of genitourinary syndrome and vulvo–vaginal atrophy (VAA) in the menopausal period: the place of therapy in patients with risk factors / A. Giannini, A.R. Genazzani, T. Simoncini // *Problems of endocrinology*. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 47–48.

152. Heo, Y.A. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy / Y.A. Heo // *Drugs Aging*. – 2019. – Vol. 36, № 8. – P. 781–788.

153. Holton, M. An overview of dehydroepiandrosterone (EM760) as a treatment option for genitourinary syndrome of menopause / M. Holton, C. Thorne, A.T. Goldstein // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 409–415.

154. Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo–controlled study / T. Fernandes, A.O. Pedro, L.F. Baccaro, L.H. Costa–Paiva // *Menopause.* – 2018. – Vol. 25, № 6. – P. 641–647.

155. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study / R.E. Nappi, R. Seracchioli, S. Salvatore [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 453–459.

156. Improving management of the genitourinary syndrome of menopause: evaluation of a health system–based, cluster–randomized intervention / K.K. Vesco, M.C. Leo, J.E. Bulkley [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 1. – P. 62.e1–62.e13.

157. Intravaginal administration of human type iii collagenderived biomaterial with high cell–adhesion activity to treat vaginal atrophy in rats / S. You, S. Liu, X. Dong [et al.] // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 1977–1988.

158. Investigating the effect of vitamin D vaginal suppository on sexual function among postmenopausal women: study protocol for a randomized controlled trial / Z. Sarebani, Z. Alimoradi, E. Aali [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 27.

159. Kaunitz, A.M. Hormone therapy and sarcopenia: implications for the prevention of frailty as women age / A.M. Kaunitz, J.V. Pinkerton, J.E. Manson // *Menopause.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 496–497.

160. Koothirezhi, R. Postmenopausal syndrome / R. Koothirezhi, S. Ranganathan. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – 155 p.

161. Le Bourg, E. Is Life Expectancy of French women going to plateau and oscillate? / E. Le Bourg // *Gerontology.* – 2019. – Vol. 65, № 3. P. 288–293.

162. Li, D. Application of conjugated estrogen cream in the treatment of postmenopausal atrophic vaginitis / D. Li, W. Bai // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 2283–2286.

163. Local ultra-low-dose estriol gel treatment of vulvo-vaginal atrophy: efficacy and safety of long-term treatment / P. Villa, V. Tagliaferri, I.D. Amar [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 6. – P. 535539.

164. López, A.R.J. Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and associated sexual dysfunction: case studies / A.R.J. López, F.M. Rodríguez // *Drugs Context.* – 2020. – Vol. 9. doi: 10.7573/dic.2020–3–8.

165. Lower urinary tract symptoms and their relation to vaginal atrophy in women across the menopausal age span. Results from the ANGEL multicentre observational study / A. Cagnacci, M. Schlauzero, C. Meriggiola, A. Xholli // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 140. – P. 8–13.

166. Management of / genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy / K.K. CreanTate, S.S. Faubion, H.J. Pederson [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. Vol. 222, № 2. – P. 103–113.

167. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement / P. Stute, A. Spyropoulou, V. Karageorgiou [et al.] // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 131. – P. 91–101.

168. Mansfield, P.K. Woman-centered information on menopause for health care providers: findings from the Midlife Women's Health Survey / P.K. Mansfield, A.M. Voda // *Health Care Women Int.* – 1997. – Vol. 18, № 1. – P. 55–72.

169. Mikhael, M. Anatomy, abdomen and pelvis, lymphatic drainage / M. Mikhael, Y.S. Khan. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – 113 p.

170. Molecular and cellular mechanisms of genito-urinary menopausal syndrome and pathogenetic methods of its correction / I. Kvetnoy, L. Toktar, M. Orazov [et al.] // *J. Gynecol. Women's Health.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 555997.

171. Naumova, I. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy / I. Naumova, C. Castelo–Branco // *Int. J. Womens Health.* – 2018. – Vol. 10. – P. 387–395.
172. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause / D.F. Archer, J.A. Simon, D.J. Portman [et al.] // *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. 301–314.
173. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta–analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy / V. Di Donato, M.C. Schiavi, V. Iacobelli [et al.] // *Maturitas.* – 2019. – Vol. 121. – P. 86–92.
174. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta–analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety / V. Di Donato, M.C. Schiavi, V. Iacobelli [et al.] // *Maturitas.* – 2019. Vol. 121. – P. 93–100.
175. Ospemifene for vulvar and vaginal atrophy // *Drug Ther. Bull.* – 2019. – Vol. 57, № 6. – P. 89–92.
176. Ospemifene in clinical practice for vulvo–vaginal atrophy: results at 3 months of follow–up of use / C. Pingarron, P. de Lafuente, A.M. Ierullo [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1–5.
177. Palacios, S. Ospemifene for vulvar and vaginal atrophy: an overview / S. Palacios // *Drugs Context.* – 2020. – Vol. 9. doi: 10.7573/dic.2020–3–2.
178. Phillips, N.A. The genitourinary syndrome of menopause / N.A. Phillips, G.A. Bachmann // *Menopause.* – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 579–588.
179. Pinkerton, J.V. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators / J.V. Pinkerton, E.A. Conner // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 140–147.
180. Plasma cell vulvitis presenting as postmenopausal atrophic vaginitis – a case report / B. Sharma, V. Jain, T. Narang, B.D. Radotra // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 862–863.

181. Post-menopausal vulvovaginal atrophy – an overview of the current treatment options / J.K. Szymański, B.P. Siekierski, A. Kajdy, G. Jakiel // *Ginekol. Pol.* – 2018. – Vol. 89, № 1. – P. 40–47.

182. Potential effectiveness of ospemifene on detrusor overactivity in patients with vaginal atrophy / L. Novara, L.G. Sgro, M. Mancarella [et al.] // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 138. – P. 58–61.

183. Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia / E. Moyneur, K. Dea, L.R. Derogatis [et al.] // *Menopause.* – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 134–142.

184. Pup, L.D. Ospemifene efficacy and safety data in women with vulvovaginal atrophy / L.D. Pup, R. Sánchez-Borrego // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 7. – P. 569–577.

185. Recruitment methods in a clinical trial of provoked vulvodynia: Predictors of enrollment / C.C. Bachour, G.A. Bachmann, D.C. Foster [et al.] // *Clin. Trials.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 103–108.

186. Rodríguez, S.P.G. Experience with ospemifene in a patient with vulvovaginal atrophy and dyslipidemia: a case study / S.P.G. Rodríguez // *Drugs Context.* – 2020. – Vol. 9. doi: 10.7573/dic.2020–3–5.

187. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause / A.M. Traish, L. Vignozzi, J.A. Simon [et al.] // *Sex. Med. Rev.* – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 558–571.

188. Role of gut microbiotadysbiosis in breast cancer and novel approaches in prevention, diagnosis, and treatment / S.W. Ruo, T. Alkayyali, M. Win [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13. – P. e17472.

189. Safety and efficacy of oestrinol for symptoms of natural or surgically induced menopause / K. Takahashi, M. Okada, T. Ozaki [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 1028–36.

190. Sauer, U. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase / U. Sauer, V. Talaulikar, M.C. Davies // *Maturitas*. – 2018. – Vol. 116. – P. 79–82.
191. Shapiro, M. What should guide our patient management of vulvovaginal atrophy? / M. Shapiro // *Climacteric*. – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. 38–43.
192. Smith, T. Postmenopausal hormone therapy–local and systemic: a pharmacologic perspective / T. Smith, S. Sahni, H.L. Thacker // *J. Clin. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 60, № 2. – P. 74–85.
193. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 387–95.
194. Supplementation of dehydroepiandrosterone (DHEA) in pre- and postmenopausal women – position statement of expert panel of Polish Menopause and Andropause Society / M. Rabijewski, L. Papierska, M. Binkowska [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2020. – Vol. 91, № 9. – P. 554–562.
195. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women / N. Panay, S. Palacios, N. Bruyniks [et al.] // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 124. – P. 55–61.
196. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications / P. Monteleone, G. Mascagni, A. Giannini [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 199–215.
197. Symptoms, attitudes and treatment perceptions of vulvovaginal atrophy in UK postmenopausal women: Results from the REVIVEEU study / C. Domoney, H. Short, M. Particco, N. Panay // *Post Reprod. Health*. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 101–109.
198. Terry, V. Effects of combined clomiphene citrate and exogenous oestrogen or progesterone on the vaginal epithelium of ovariectomised rats / V. Terry, C.R. Murphy, C.D. Shorey // *Acta Anat. (Basel)*. – 1995. – Vol. 152, № 1. – P. 11–8.

199. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 976–992.

200. The association between vaginal microbiota and female infertility: a systematic review and meta-analysis / X. Hong, J. Ma, J. Yin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 302, № 3. – P. 569–578.

201. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and Western Europe / M. DiBonaventura, X. Luo, M. Moffatt [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2015. – Vol. 24, № 9. – P. 713–22.

202. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey / R.E. Nappi, S. Palacios, N. Bruyniks [et al.] // *Menopause*. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 485–491.

203. The effect of vulvovaginal atrophy on women's quality of life from an Italian cohort of the EVES study / R.E. Nappi, C. Di Carlo, A.M. Becorpi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 40, № 4. – P. 512–519.

204. The european vulvovaginal epidemiological survey (EVES): impact on sexual function of vulvovaginal atrophy of menopause / M. Particco, S. Djumaeva, R.E. Nappi [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 423–429.

205. The european vulvovaginal epidemiological survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause / S. Palacios, R.E. Nappi, N. Bruyniks [et al.] // *Climacteric*. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 286–291.

206. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data / K. Angelou, T. Grigoriadis, M. Diakosavvas [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 4. doi: 10.7759/cureus.7586.

207. The menopause in Europe / S. Rozenberg, C. Felleman, M. Kroll, J. Vandromme // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2000. – Vol. 45, № 2. P. 182–189.

208. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health

(ISSWSH) expert consensus panel review / J.A. Simon, I. Goldstein, N.N. Kim [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25, № 7. P. 837–847.

209. The vaginal microbiome in U.S. black women: a systematic review / J.S. Wells, R. Chandler, A. Dunn, G. Brewster // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 29, № 3. – P. 362–375.

210. Thomas, H.N. Female sexual function at midlife and beyond / H.N. Thomas, G.S. Neal–Perry, R. Hess // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 709–722.

211. Uterine and cerebral vascularization in postmenopausal women treated with hormone–replacement therapy / C. Battaglia, G. Regnani, P.G. Artini [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 223–9.

212. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study / A. Cagnacci, A. Xholli, M. Sclauzero [et al.] // *Climacteric*. – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. 85–89.

213. Vaginal estrogen therapy is associated with increased *Lactobacillus* in the urine of postmenopausal women with overactive bladder symptoms / K. Thomas–White, S. Taege, R. Limeira [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223, № 5. – P. 727–727.

214. Vaginal health in menopausal women / S. Alvisi, G. Gava, I. Orsili [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55, № 10. – P. 615.

215. Vaginal microbiome variances in sample groups categorized by clinical criteria of bacterial vaginosis / H.M. Chen, T.H. Chang, F.M. Lin [et al.] // *BMC Genomics*. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 876.

216. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota? / R. Pramanick, N. Mayadeo, H. Warke [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2019. – Vol. 134. – P. 103599.

217. Vaginal, cervical and uterine pH in women with normal and abnormal vaginal microbiota / M.R. Lykke, N. Becher, T. Haahr [et al.] // *Pathogens*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 90.

218. Viewing symptoms associated with Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary syndrome of menopause (GSM) through the estroandrogenic lens – Cluster analysis of a web-based Italian survey among women over 40 / R.E. Nappi, C. Di Carlo, L. Cucinella, M. Gambacciani // *Maturitas*. – 2020. – Vol. 140. – P. 72–79.

219. Vigneswaran, K. Androgens in postmenopausal women TOG / K. Vigneswaran, H. Hamoda // *Obstetr. Gynaecol.* – 2022. – Vol. 24, Issue 4. – P. 228–241.

220. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey / R.E. Nappi, S. Palacios, N. Panay [et al.] // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 188–97.