

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования  
Российской Федерации

На правах рукописи

Хрипач Елизавета Аркадьевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТЕРАПИИ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО АТРОФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Оразов Мекан Рахимбердыевич

Москва — 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1 Актуальность проблемы и распространенность постменопаузальной вагинальной атрофии.....	20
1.2 Факторы риска и патогенез постменопаузальной вагинальной атрофии .....	23
1.3 Диагностика постменопаузальной вагинальной атрофии .....	33
1.4 Лечение постменопаузальной вагинальной атрофии.....	35
1.5. Лазерные методы лечения постменопаузальной вагинальной атрофии.....	40
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЫ.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
4.1 Результаты морфологического и иммуногистохимических методов исследования.....	91
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОК ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЫ.....	140
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	153
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	174
ЛИТЕРАТУРА.....	175
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	196

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В постменопаузе, в состоянии гипоестрогении, женщины проводят более трети своей жизни [82]. Дефицит эстрогенов ассоциирован с патологическими симптомами, влияющими на показатели здоровья, и новым физиологическим состоянием, к которому невозможно подготовиться заранее [80, 154]. Эти изменения сказываются на качестве жизни пациенток, перешагнувших менопаузу. Однако наиболее ярко в этот период манифестируют вазомоторные и урогенитальные симптомы, которые буквально подчиняют себе жизнь женщины и ее судьбу.

Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия (ПМВА) — одно из самых распространенных нарушений, связанных с депривацией эстрогеновых влияний. По разным данным, урогенитальная атрофия развивается у 36–90% женщин в пери- и постменопаузе, а в пременопаузальном возрасте — у 19% [89, 136, 167]. В возрастном периоде от 50 до 79 лет хотя бы один симптом ПМВА есть у 41% женщин [187]; 66,3% женщин в постменопаузе испытывают тяжелые вагинальные симптомы, 30,5% — вульварные, 11,2% — мочевые симптомы, а при объективном исследовании ПМВА диагностируют более чем у 90% участниц [157].

Описанные изменения крайне негативно влияют на сексуальную сферу жизни женщины, показатели здоровья, работоспособность и социальные связи [37, 80, 136, 182]. По данным субанализа исследования Европейского эпидемиологического обзора вульвовагинита, качество жизни отрицательно коррелирует с выраженностью симптомов ПМВА [157].

В отличие от вазомоторных симптомов, которые самостоятельно проходят со временем даже без лечения, симптоматика ПМВА продолжительна, урогенитальные расстройства непрерывно прогрессируют без специального лечения и не исчезают со временем [4, 80]. Без терапии ПМВА имеет тенденцию к ухудшению в течение многих лет после наступления менопаузы. Однако пациентки стесняются обсуждать свои симптомы с врачом, молча терпят

симптомы ПМВА, считая их неизбежным атрибутом процесса «увядания». Женщины не всегда осведомлены о действенных методах терапии и нередко прибегают к самолечению, которое зачастую неэффективно. В любом случае, гиподиагностика ПМВА и отсутствие своевременного начала терапии — важнейшая медико-социальная проблема [89, 167]. К сожалению, медицинские работники так же не стремятся к обсуждению деликатных симптомов с пациентками: по данным опроса врачей, более половины из них обсуждают урогенитальное старение с пациентками, но только 7—10% из них сами инициируют беседу на эту болезненную для женщин тему [182]. В этой связи, исследователи Women's EMPOWER Kingsber SA et al. пришли к выводу, что в рутинной практике лечение при ПМВА назначают недопустимо редко [167]. Такой разрыв между высокой частотой ПМВА и редким выявлением на ранних стадиях приводит к тяжелому течению ВВА, нередко к необратимым последствиям и катастрофическом угнетению качества жизни [4].

Значение депривации эстрогеновых влияний как главного триггера атрофии урогенитального тракта безоговорочно доказана, но этот механизм не абсолютен. У небольшой части женщин в постменопаузе урогенитальная атрофия не развивается (у каждой третьей нет симптомов, у одной из 10 нет объективных признаков атрофии) [157], хотя эстрогендефицит после выключения функции яичников неизбежен для всех. Это свидетельствует о возможной роли дополнительных факторов в патогенезе атрофических урогенитальных изменений, действующих самостоятельно и/или потенцирующих влияние гипоэстрогении. Дополнительные факторы могут быть связаны со свойствами соединительной и мышечной тканей, с особенностями ангио- и васкулогенеза в урогенитальной зоне, а также с действием воспалительных факторов, повреждающих ткани. В частности, патогенетическую роль в развитии ПМВА может играть дефектная экспрессия промежуточных миофиламентов (например, десмина, виментина), гладкомышечного миозина и коллагена IV типа, что на фоне выраженного воспалительного процесса провоцирует урогенитальные изменения на фоне возрастного эстрогендефицита.

Диагноз ПМВА ставят на основании жалоб (или данных активного опроса), анамнестических сведений, результатов гинекологического исследования и рН-метрии; данных молекулярно-биологического исследования вагинального отделяемого на микроорганизмы–маркеры бактериального вагиноза или микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища [8]. Для анализа влияния мочеполовых симптомов на качество жизни используют специальные опросники [77, 120, 185].

Несмотря на достаточно широкий спектр диагностических приемов, единого мнения относительно универсального подхода не сформировано. Большинство методов, кроме определения кислотности влагалища и индекса вагинального здоровья, достаточно субъективны, опираются на ощущения самих пациенток либо зависят от интерпретации врача.

Задачи терапии урогенитальной атрофии — нивелирование симптоматики, восстановление нормальной функции мочевых и половых путей и улучшение качества жизни пациенток. Российским и международными профессиональными обществами акушеров-гинекологов разработаны методы гормональной и негормональной терапии.

Негормональные методы (увлажняющие гели и кремы, лубриканты) при регулярном использовании снижают выраженность симптоматики ПМВА, однако их действие ограничено временем применения, а долговременных изменений в показателях вагинального здоровья при использовании симптоматических средств нет.

«Золотой стандарт» лечения ПМВА в России и мире — местное (интравагинальное) применение эстрогенов. Этот метод лечения не имеет ограничений по возрасту и может быть назначен вплоть до самой старости [8, 119, 164, 171]. Несмотря на доказанную безопасность местной эстрогенотерапии, гормонофобия чрезвычайно распространена во всем мире, и опасения женщин по поводу местного применения эстрогенов приводят к некомплаентности и отказу от лечения, что влияет на его результат [5, 126, 183]. Опасения по поводу побочных

эффектов локальных эстрогенов высказывают 55,7% респонденток, 24,6% боятся развития рака, а 19,7% — других неизвестных последствий от длительного применения препарата [182].

Кроме того, пациентки со злокачественным заболеванием молочной железы требуют особого подхода к терапии, поскольку любые гормональные методы терапии (и локальная эстрогенотерапия, и МГТ) им не показаны, эффективность симптоматических средств ограничена временем лечения и не приводит к долговременным результатам.

Все это требует поиска эффективного альтернативного негормонального метода терапии ПМВА, способного обратить вспять урогенитальное старение.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время наибольший интерес в аспекте патогенеза ПМВА представляют изменения свойств соединительной ткани и ее компонентов. Так, генетически детерминированное снижение соотношения коллагена типа I к коллагену типа III влечет за собой ухудшение прочности эпителиальной ткани [86, 174]. Коллаген IV типа — это основное составное звено базальных мембран слизистых оболочек и сосудов. Он участвует в поддержании структуры ткани, в процессах регенерации и ремоделирования [96]. В исследованиях показано, что развитию стрессового недержания мочи могут предшествовать нарушения регуляции процессов разрушения эластина и снижение количества специфического коллагена IV типа [125].

Большой научный интерес для исследователей в аспекте ПМВА представляют промежуточные филаменты тканей, имеющих мезодермальное происхождение (в том числе соединительной). Промежуточные филаменты (в частности, виментин) участвуют в формировании цитоскелета и содержатся во всех клетках животных и бактерий. Белок виментин придает прочность и целостность клеткам, устойчивость к механическому стрессу. При утрате виментина клетки становятся особо уязвимыми перед механическими повреждениями. Еще один белок промежуточных филаментов — десмин — образует связи между миофибриллами, десмосомами, ядерной оболочкой и

сарколеммой в скелетных, сердечных и гладких мышцах. Мышечные волокна, лишенные десмина, быстрее повреждаются, что обуславливает слабость и меньшую выносливость нокаутированных животных [46, 48].

Кровоснабжение — определяющее условие для функционирования всех без исключения органов и тканей, включая эпителий и органы мочевыделительной и репродуктивной системы. Ухудшение микроциркуляции и ангиогенеза — факторы, влияющие на процессы старения кожи, слизистых оболочек и любых органов [9]. Маркером ангиогенной активности можно считать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — он индуцирует ангиогенез, связываясь с собственным рецептором фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [107, 139, 149], оказывает митогенное и антиапоптотическое действие и др. [107].

Важно отметить значение про- и противовоспалительных цитокинов в развитии ПМВА. Воспалительные цитокины оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов и лейкоциты частично за счет усиления экспрессии молекул клеточной адгезии, которые облегчают миграцию лейкоцитов в ткани. Повышение и активация молекул адгезии на эндотелиальных клетках способствуют прочной адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, усиливают их трансмиграцию и последующее повреждение тканей [165].

Поиск дополнительных механизмов развития ПМВА необходим для разработки эффективных альтернативных методов лечения, что особенно важно для пациенток, сознательно или вынужденно отказывающихся от действенной гормонотерапии.

Перспективный метод лечения ПМВА — лазерная модулирующая терапия, потенциально способная обратить вспять урогенитальное старение. К настоящему времени проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности лазеров у пациенток с симптомами ПМВА, результаты которых показали улучшение симптомов и показателей вагинального индекса здоровья и удовлетворенность пациенток эффектом от терапии [185]. Сегодня в гинекологии для лечения ПМВА применяют два основных типа лазеров: карбоновый (CO<sub>2</sub>) — фракционный микроаблятивный, и эрбиевый (YAG) — неабляционный

фототермический. Механизм их действия различается. Изменения тканей под действием обеих методик позволяют использовать их для лечения вульвовагинальных симптомов, вызванных гипоестрогенией.

Лазерная модулирующая терапия нивелирует симптоматику ПМВА — уменьшает сухость, жжение, зуд, диспареунию и явления дизурии, улучшает качества сексуальной жизни [111, 148]. В РКИ отмечено, что монотерапия CO<sub>2</sub> - лазером или сочетание методики с местным челением эстрогеном позволяет уменьшить диспареунию, жжения и сухости по сравнению с результатами лечения исключительно эстрогенами [24]. В гистологических и иммуногистохимических исследованиях подтверждено ремоделирование вагинальной стенки при использовании лазера [22, 62, 85, 113] у пациенток с ПМВА, а в клинических исследованиях показано повышение плотности и эластичности тканей влагалища и, как результат, купирование симптомов вагинальной атрофии [22, 62].

Однако не во всех работах подтверждена эффективность лазеротерапии по сравнению с плацебо (хотя последняя тактика дает некоторый результат [44, 51, 128]). Так, в работе Li FG et al. результаты модулирующей аблятивной лазеротерапии не отличались от плацебо через 12 мес [51].

Пациентки, перенесшие рак молочной железы (РМЖ) — особая таргетная группа для лечения ПМАВ с использованием лазера. Применение достаточно эффективной гормональной терапии у женщин с РМЖ противопоказано, поэтому в таких ситуациях лазеротерапия — перспективный и практически единственный эффективный инструмент против уrogenитального старения. После лазерного лечения ПМАВ с использованием углекислого газа у пациенток с РМЖ отмечено значимое ремоделирование эпителия влагалища [39].

Среди побочных эффектов лазеротерапии ПМВА отмечены небольшая болезненность и жжение во время сеанса, но в ходе лечения, на фоне уменьшения выраженности генитальной атрофии, интенсивность дискомфортных ощущения снижалась [31, 73, 74, 109].

Столь широкое разнообразие способов терапии ПМВА свидетельствует, что универсальный, «идеальный» способ лечения ПМВА пока не разработан.



Лазерная ремоделирующая терапия с помощью углекислого газа — один из многообещающих альтернативных способов преодоления урогенитального старения. В доступных литературных источниках описано позитивное влияние лазеротерапии на ремоделирование слизистой оболочки нижних половых путей, что, несомненно, улучшает показатели здоровья и качества жизни пациенток с ПМАВ. Тем не менее, вопросы долговременной безопасности и результативности лечения необходимо подтверждать в исследованиях высокого качества.

**Целью настоящего исследования** является улучшение исходов лечения и качество жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить клинико-anamнестические факторы риска постменопаузального атрофического вагинита.

2. Установить основные клинические проявления постменопаузального атрофического вагинита, выявить структуру сексуальных дисфункций и оценить качество жизни пациенток изучаемой когорты.

3. Определить вклад нарушений ангиогенеза в патогенез постменопаузального атрофического вагинита.

4. Исследовать маркеры ремоделирования стенки влагалища (альфа-актин гладких миоцитов, виментин, десмин и коллаген IV типа) у пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом.

5. Определить механизм воздействия CO<sub>2</sub>-лазера на влагалищный эпителий при постменопаузальном атрофическом вагините.

6. Сравнить эффективность CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия и локальной гормонотерапии эстриолом в купировании симптомов постменопаузального атрофического вагинита.

7. Обосновать дифференцированный подход к выбору персонализированной терапии постменопаузального атрофического вагинита.

**Научная новизна исследования.** Расширены имеющиеся сведения о патогенезе постменопаузального атрофического вагинита. Получены

приоритетные данные о факторах риска ПМВА. Установлена высокая распространенность сексуальных нарушений у пациенток изучаемой когорты, уточнена структура ассоциированных с ПМВА сексуальных дисфункций, подтверждена их связь со снижением качества жизни женщин.

Доказано, что морфофункциональным триггером постменопаузального атрофического вагинита служит снижение пролиферативной активности эпителиоцитов на фоне нарушений ангиогенеза. Выявлены закономерности, дополняющие современную парадигму патогенетической роли дефектной экспрессии промежуточных миофиламентов десмина, виментина, гладкомышечного миозина и коллагена IV типа в условиях выраженного воспалительного процесса в эпителии влагалища у пациенток с ПМВА.

На основании обобщения уникального клинического опыта доказаны преимущества использования лазерной ремодулирующей терапии у пациенток с преобладанием сексуальных дисфункций на фоне постменопаузального атрофического вагинита.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** В результате проведенного исследования углублены современные представления о механизмах формирования постменопаузального атрофического вагинита. Научно обоснована перспективность использования лазерной ремодулирующей терапии в коррекции симптомов ПМВА и ассоциированных с ней сексуальных дисфункций.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования (клинические, морфологические, ИГХ) и терапии (СО<sub>2</sub>-лазерное воздействие).

Практическому здравоохранению предложена персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с постменопаузальным атрофическим вагинитом с учетом наличия сексуальных дисфункций. Его использование на практике позволяет через 6 месяцев значимо снизить ( $p < 0,05$ ) частоту возврата субъективных симптомов после отмены курсовой терапии (вагинальных - в 2,2 раза, сексологических в 2,5 раза, мочевых в 5,4 раза), а также уменьшить ( $p < 0,001$ ) интенсивность проявлений атрофического вагинита

(по шкале D. Barlow – в 2,7 раза, по шкале G. Bachmann - в 1,4 раза) за счет приоритетного выбора в пользу CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия.

### **Материал и методы исследования**

**Дизайн исследования:** открытое, сравнительное, независимое, проспективное клинико-морфологическое исследование.

### **Критерии включения:**

1. верифицированный диагноз «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит»;
2. период ранней постменопаузы по шкале STRAW+10 (стадии +1a и +1b);
3. отрицательный PAP и ВПЧ-тест;
4. отсутствие противопоказаний для использования локальной гормонотерапии и лазерного термолиза;
5. наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

### **Критерии исключения:**

6. репродуктивный период по шкале STRAW+10 (стадии -4, -3a и -3b);
7. отсутствие признаков ВВА;
8. воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения;
9. злокачественные опухоли органов репродуктивной системы;
10. ВПЧ-индуцированные заболевания вульвы, шейки матки и влагалища (ЦИН, ВИН, ВАИН);
11. аномальные кольпоскопические картины (наличие ацетобелого эпителия);
12. верифицированный генитальный пролапс II и более степени выраженности по классификации POP-Q;
13. отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

**Методы исследования:** всего рандомизировано 190 пациенток в постменопаузе (Рисунок 1). Не соответствовали критериям включения 25 пациенток, 32 женщин не следовали рекомендациям лечащего врача, а 19 пациенток отказались от участия в исследовании в связи со сменой места

жительства. В общей сложности в исследовании приняли участие 114 пациенток в возрасте  $52,04 \pm 1,48$  лет, проходившие лечение на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии «РУДН имени Патриса Лумумбы» с установленным диагнозом «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит» и давшие добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Общая когорта пациенток была разделена на две исследуемые группы. У пациенток I группы (n=59) в качестве терапии вульвовагинальной атрофии использовалось интравагинальное введение суппозитория, содержащего 0,5 мг эстриола, по 1 суппозиторию в сутки первые 4 недели, а затем по 1 суппозиторию 2 раза в неделю в течение 8 недель. Во II группе (n=55) всем пациенткам проводилась процедура лазерного ремоделирования вульвовагинальной зоны на аппарате SmartXide2 V2LR Monalisa Touch; ДЕКА (Флоренция, Италия) в режиме 40/1000/1000/1 ST/DP. Оценка эффективности терапии проводилась через 3 месяца после лечения и 6 месяцев после отмены терапии. Суммарная продолжительность периода наблюдения составила 9 месяцев.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

В группу клинического и морфологического контроля (n=30) вошли женщины в ранней постменопаузе без верифицированного диагноза N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит (после обследования согласно действующим клиническим рекомендациям), которым производили реконструктивные операции на тазовом дне.

Объективизация клинических проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток изучаемой когорты проводилась с использованием 5-балльной шкалы D.Barlow (1997), где 1 балл характеризует ПМАВ как незначительную проблему, не оказывающую влияния на повседневную жизнь, а 5 баллов- как очень выраженную проблему, мешающую жить (приложение А).

Гинекологическое обследование подразумевало проведение осмотра наружных и внутренних половых органов с детальным обследованием слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Всем пациенткам проводилась рН-метрия с использованием цветовой шкалы.

Всем пациенткам изучаемой когорты была проведена расширенная кольпоскопия (бинокулярный кольпоскоп Karl Kaps SOM52 PLUS) с помощью проб с раствором уксусной кислоты и раствором Люголя с целью верификации основного диагноза и исключения патологических процессов шейки матки. Степень вагинальной атрофии оценивалась по 4-балльной шкале, где 0 означает отсутствие атрофии, 1 – легкую атрофию, 2- умеренную, а 3 балла- тяжелую.

На основе вышеуказанных признаков была проведена объективизация вульвовагинальной атрофии с помощью подсчета Индекса вагинального здоровья (G. Bachmann, 1995), базирующегося на комплексной оценке следующих показателей: эластичность и влажность слизистой оболочки влагалища, целостность эпителиального компартмента вульвовагинальной зоны, а также измерение рН. Оценка результата проводилась в баллах, где 1 балл соответствует высшей степени атрофии, 2,3 и 4 балла- выраженной, умеренной и незначительной атрофии, соответственно, а 5 баллов- нормальному состоянию вульвовагинальной зоны (Приложение Б).

**Оценка качества жизни** проводилась у всех пациенток изучаемой когорты путем подсчета следующих показателей: индекс женской сексуальности (ИЖС), 5-балльная шкала Лайкерта, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), а также опросник качества жизни SF-36. Оценка ИЖС проводилась путем заполнения специальной анкеты, стратифицированной по 6 основным доменам (влечение, возбуждение, lubricация, оргазм, удовлетворение и боль), в каждом из которых максимальный балл равен 6. Максимальный показатель ИЖС составляет 36 баллов, что соответствует максимальной удовлетворенности качеством сексуальной жизни (Приложение В).

Оценка качества жизни с помощью шкалы Лайкерта подразумевала ответ пациентки на 5 базовых вопросов относительно влияния симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома на повседневную жизнь пациентки. При этом каждый положительный ответ оценивался в 1 балл. Исходя из этого оценка осуществлялась по следующим критериям: 0 баллов- полная удовлетворенность качеством жизни, 5 баллов- выраженное снижение качества жизни.

Оценка интенсивности болевого синдрома у пациенток, страдающих диспареунией на фоне постменопаузальной вагинальной атрофии, проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая подразумевает характеристику интенсивности боли по следующим критериям: 0 баллов- отсутствие боли, 10 баллов - нестерпимая боль, при этом стратификация болевого синдрома проводилась по следующему принципу: 1-4 балла- слабая боль, 5-6 баллов- выраженная боль, 7-9 баллов- сильная боль.

Для более детального изучения качества жизни у пациенток изучаемой когорты был использован расширенный опросник качества жизни SF-36, стратифицированный на 8 основных доменов, характеризующих все компоненты здоровья пациентки (физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое

здоровье). После подсчета общего количества баллов, набранных в каждом домене, проводился расчет по специальной формуле, позволяющей получить конечный результат. Максимальный балл по данной шкале составляет 100, что соответствует полной удовлетворенности качеством жизни. При этом четких критериев градации баллов, позволяющих подразделить показатели в зависимости от удовлетворенности качеством жизни нет. Исходя из этого оценка баллов проводилась в динамике и зависела от характера повышения показателя по шкале SF-36.

**Морфологическое исследование:** у всех пациенток был взят биопсийный материал методом панч-биопсии (до 3 мм в диаметре) до лечения и через 3 месяца после него. Морфологическое исследование проводилось с помощью метода световой микроскопии, которой предшествовала стандартная подготовка биоптатов (фиксация в нейтральном формалине, гистологическая проводка, окрашивание гематоксилином и эозином, заключение). У каждой пациентки в два этапа – до терапии ПМАВ и через 3 месяца после нее – бралось два образца ткани влагалища – из передней и задней стенок. В общей сложности было проведено 516 исследований гистоструктуры стенки влагалища (114 пациенток \* 2 биоптата \* 2 этапа + 30 \* 2 биоптата из группы морфологического контроля) на базе ФГБНУ НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына методами световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимии, соответственно (директор, заведующая лабораторией клинической морфологии – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева).

**Иммуногистохимическое исследование:** оценку результатов ИГХ-исследования с антителами к десмину, коллагену IV типа, VEGF-A, виментину,  $\alpha$ -SMA, CD-31, CD-20 и CD-56 проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски. Был использован гистологический подсчет Histo-score по формуле  $HS = \sum (P_i \times i)$ , где  $P_i$  – процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (от 0% до 100%),  $i$  – интенсивность окрашивания со значением 0 (отсутствие окрашивания), 1 – слабое (светло-коричневое

окрашивание), 2 – умеренное (коричневое окрашивание) и 3 – сильное (темно-коричневое окрашивание).

Для анализа показателей, полученных в ходе морфологического и иммуногистохимического исследования, данные пациенток исследуемых групп сравнивали с группой морфологического сравнения (n=30), в которую вошли пациентки, не имеющие верифицированный диагноз «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит». Биоптаты пациенток из группы морфологического сравнения (n=30) без признаков вульвовагинальной атрофии были получены в ходе реконструктивных операций на тазовом дне.

**Статистический анализ** проводился путем обработки результатов с помощью программ IBM SPSS v.23.0 и StatTech. Были рассчитаны средние арифметические величины, их среднеквадратичные отклонения и ошибки средних. Для оценки статистической достоверности различий между показателями использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни, H-критерий Краскала-Уоллеса. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей - Реброва О. Ю., 2006).

Для сравнения исследуемых групп пациенток использовался t-критерий с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Группу риска постменопаузального атрофического вагинита формируют женщины с нерегулярными половыми контактами (ОШ=31,6; 95% ДИ: 7,13-140,03), страдающие ожирением (ОШ=11,2; 95% ДИ: 14,17-30,05), с хирургической менопаузой (ОШ=6,1; 95% ДИ: 0,79-47,98), потребляющие алкоголь более 3 раз в неделю (ОШ=2,1; 95% ДИ: 0,59-7,74), не имеющие



вагинальных родов в анамнезе (ОШ=1,5; 95% ДИ: 0,33-7,52) и курящие (ОШ=1,3; 95% ДИ: 0,28-6,44).

2. В основе патогенеза постменопаузального атрофического вагинита лежит нарушение ангиогенеза на фоне снижения пролиферативной активности клеток эпителия влагалища. Об этом свидетельствует значимое ( $p < 0,05$ ) в сравнении с биоптатами пациенток группы контроля снижение экспрессии VEGF-A (в 1,4 раза), проангиогенного маркера CD-31 (в 2,3 раза) и Ki-67 (в 2,7 раза).

3. Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита, основанный на результатах клинико-сексологического тестирования, позволяет выделить пациенток, нуждающихся в лечении CO<sub>2</sub>-лазером. Это способствует снижению через 6 месяцев после отмены курсовой терапии частоты ( $p < 0,05$ ) возврата симптомов (вагинальных - в 2,2 раза, сексуальных - в 2,5 раза, мочевых - в 5,4 раза), а также уменьшению ( $p < 0,001$ ) интенсивности клинических проявлений атрофического вагинита (в 2,7 раза - по шкале D. Barlow, в 1,4 раза - по шкале G. Bachmann).

Основные положения настоящей диссертационной работы доложены на: XVI-м Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», (Москва, 2022); на XXIX всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», (Москва, 2023); на IX общероссийской конференции «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», (Санкт-Петербург, 2023).

Апробация диссертационного исследования проведена на научной конференции кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы 05.06.2023г, протокол №16.

По материалам диссертационной работы подготовлено 15 публикаций, в том числе 4 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования

Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 8 статей в изданиях, зарегистрированных в базе SCOPUS.

**Личный вклад автора в получении результатов.** Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа диссертационного исследования. Диссертант лично участвовал в обследовании и лечении 114 женщин с ПМАВ. Вклад труда исследователя в сбор первичной документации, ее обработку составил 90%; в обобщение, анализ полученных данных и внедрение в практику — 100%. Автор исследования на основании статистического анализа результатов исследования лично сформулировал положения, выносимые на защиту, обоснованные выводы и практические рекомендации.

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

**Объем и структура работы.** Объем диссертации составляет 204 страниц печатного текста. В структуре диссертации выделено введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования; изложены результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов; сделано заключение, включающее выводы и практические рекомендации; сформирован указатель используемой литературы, содержащий 188 библиографических источников, в том числе 22 отечественных и 166 иностранных источников. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 68 рисунками.

**Внедрение в практику.** Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института «РУДН имени Патриса Лумумбы» – «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712) в период 2020–2023 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой – член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф.

Радзинский В. Е.). Результаты диссертационного исследования внедрены в деятельность специалистов НУЗ «Дорожная клиническая больница имени Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД», и в клинике DEKA MEDICAL (ООО «Эстетические технологии», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

## **ГЛАВА 1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Актуальность проблемы и распространенность постменопаузальной вагинальной атрофии**

В постменопаузе, в состоянии гипоестрогении, женщины проводят более трети своей жизни [82]. Дефицит эстрогенов ассоциирован с патологическими сим судьбу.

Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия (ПМВА) — одно из самых распространенных нарушений, связанных с депривацией эстрогеновых влияний. В 2014 году термин «вульвовагинальная атрофия» был введен в симптомокомплекс «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС). Новое понятие, предложенное двумя авторами, влияющими на показатели здоровья, и новым физиологическим состоянием, к которому невозможно подготовиться заранее [80, 154]. Изменяется фигура, настроение становится лабильным, нарастает тревожность и неуверенность в завтрашнем дне. Все это сказывается на качестве жизни пациенток, перешагнувших менопаузу. Однако наиболее ярко в этот период манифестируют вазомоторные и урогенитальные симптомы, которые буквально подчиняют себе жизнь женщины и ее ритетными организациями — NAMS (North American Menopause Society; Североамериканское общество менопаузы) и ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health; Международное общество изучения сексуального здоровья женщин), включает более широкий спектр клинических признаков (физиологические и анатомические изменения во влагалище, наружных половых органах, уретре, мочевом пузыре) с единым патогенетическим механизмом — атрофическим повреждением урогенитального эпителия в результате эстрогендефицита в пре-, пери- и постменопаузе [8, 129]. В настоящее время в клинической практике и в литературе употребляют оба термина.

Согласно определению, ГУМС — это синдром, развивающийся на фоне возрастного эстрогендефицита и общего дисбаланса половых стероидов. Данный синдром включает в себя изменения в наружных половых органах, влагалище, промежности, уретре и мочевом пузыре у женщин в пре-, пери- и постменопаузе [119]. Атрофические урогенитальные нарушения могут наступить в репродуктивном возрасте, и они также связаны с патологическими процессами, сопровождающимися дефицитом эстрогенов (например, при гиперпролактинемии, гипоталамической аменорее, преждевременной недостаточности яичников) [4]. Такие атрофические симптомы к категории ГУМС не относят, а рассматривают как симптомы основного заболевания. Напротив, урогенитальную атрофию после гистерэктомии рассматривают как ГУМС.

По разным данным, урогенитальная атрофия развивается у 36–90% женщин в пери- и постменопаузе, а в пременопаузальном возрасте — у 19% [89, 136, 167]. По данным Wood L et al., в возрастном периоде от 50 до 79 лет хотя бы один симптом ПМВА есть у 41% женщин. Частота нарушений мочеиспускания (недержание мочи императивные позывы и др.) зависит от продолжительности постменопаузы и с возрастом также растет: с 15,5% при длительности постменопаузы менее 5 лет до 41,4% — более 20 лет [187]. По данным Nappi RE et al., 66,3% женщин в постменопаузе испытывают тяжелые вагинальные симптомы, 30,5% — вульварные, 11,2% — мочевые симптомы, а при объективном исследовании ПМВА диагностируют более чем у 90% участниц. При этом тяжелые симптомы ПМВА ассоциированы со снижением качества жизни в постменопаузе [157].

В отличие от вазомоторных симптомов, которые самостоятельно проходят со временем даже без лечения, симптоматика ПМВА продолжительна, урогенитальные расстройства непрерывно прогрессируют без специального лечения и не исчезают со временем [4, 80]. Без терапии ПМВА имеет тенденцию к ухудшению в течение многих лет после наступления менопаузы. Состояние, пущенное на самотек, спустя годы приводит уже к анатомическим изменениям, которые трудно устранить в дальнейшем. Несмотря на значительное влияние

симптоматики ПМВА на настроение, социальные взаимодействия, сексуальную функцию, трудоспособность, женщины не обращаются к врачу из-за жалобами на урогенитальные расстройства, а молча терпят патологические изменения, считая их неизбежным атрибутом процесса «увядания».

К сожалению, медицинские работники так же не стремятся к обсуждению деликатных симптомов с пациентками: по данным опроса врачей, более половины из них обсуждают урогенитальное старение с пациентками, но только 7—10% из них сами инициируют беседу на эту болезненную для женщин тему [182]. В этой связи, исследователи Women's EMPOWER Kingsber SA et al. пришли к выводу, что в рутинной практике лечение при ПМВА назначают недопустимо редко [167]. Такой разрыв между высокой частотой ПМВА и редким выявлением на ранних стадиях приводит к тяжелому течению ВВА, нередко к необратимым последствиям и катастрофическом угнетению качества жизни [4].

Однако, даже если же такой пациентке при активном опросе и объективном исследовании все-таки поставлен правильный диагноз и назначено лечение, то соблюдают предписания врача менее половины женщин [4]. Поэтому ГУМС — это недооцененное состояние в современной гинекологии, диагностика и лечение которого затруднены. Между тем, для достижения результатов, удовлетворяющих и пациентку, и врача, для профилактики прогрессирования симптоматики ПМВА требуется длительная и своевременная терапия [136].

Характерные для ПМВА гистологические изменения обуславливают развитие разнообразных объективных признаков атрофии — недостаточной увлажненности эпителия влагалища, снижения эластичности, покраснений, воспаления, петехиальных кровоизлияний, патологических выделений, изъязвлений слизистой оболочки, вплоть до развития фиброза и облитерации влагалища. Клинические проявления ГУМС включают генитальные симптомы (такие как сухость, жжение, раздражение в области наружных половых органов и влагалище), сексуальные расстройства (дискомфорт или боль во время коитуса, нарушение половой функции) и нарушения мочеиспускания (дизурия, недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание) [79]. На уровне вульвы

развиваются жжение и боль, возрастает восприимчивость к различным раздражителям [118]. На наружных половых органах наблюдают выпадение лобковых волос и следы от расчесов, связанных с зудом. Распространенность сухости влагалища и поверхностной диспареунии составляет, по данным европейского исследования REVIVE, 78% и 76% соответственно [182].

Самой частой жалобой у женщин с ПМВА является сухость влагалища — ее предъявляют 27–70% пациенток, на втором месте диспареуния с распространенностью 33–41%, на третьем — зуд и жжение в зоне vestibulum (около 18%). Кроме того, у женщин с ПМВА высок уровень заболеваемости инфекциями генитального тракта [92, 182].

Описанные изменения крайне негативно влияют на сексуальную сферу жизни женщины, показатели здоровья, работоспособность и социальные связи [136]. Результаты Европейского исследования REVIVE показали, что в постменопаузе у 75% сексуально активных женщин с ПМВА значительно снижено половое влечение вследствие атрофических урогенитальных симптомов [182]. При этом менее 30% женщин в постменопаузе сексуально активны, а из числа женщин, избегающих интимной близости, более 30% сообщают о диспареунии и сухости влагалища [37, 80].

Nappi RE et al. выполнили субанализ исследования Европейского эпидемиологического обзора вульвовагинита для оценки корреляции качества жизни женщин в постменопаузе и тяжестью ПМВА, симптомы которой были подтверждены объективным гинекологическим обследованием [157]. В исследование были включены женщины 45–75 лет (n=2160) с подтвержденной менопаузой, у которых был зафиксирован как минимум один симптом ПМВА (по данным анкетирования). Объективно диагноз ПМВА подтверждали при объективном гинекологическом обследовании. Большая выраженность симптомов ПМВА достоверно ассоциирована со снижением качества жизни [157].

## **1.2. Факторы риска и патогенез постменопаузальной вагинальной атрофии**

К настоящему времени в группу факторов риска ПМВА отнесены [66, 163]:

- продолжительность постменопаузы;
- недостаточная физическая активность;
- половое воздержание или резкое ограничение сексуальных контактов;
- отсутствие родов *per vias naturales*;
- наличие привычных интоксикаций (табакокурение и злоупотребление спиртным), что влечет за собой угнетение синтеза эстрогенов
- ятрогенные причины — медикаментозная терапия ингибиторами ароматазы, агонистами гонадотропин-высвобождающего гормона; лучевая и химиотерапия, гистерэктомия.

Есть и менее очевидные факторы риска ПМВА, в частности, более низкий образовательный уровень: Karakoç H и соавт. обнаруженную ими закономерность объяснили тем, что пациентки без образования или с начальным уровнем не осведомлены о современных методах лечения, склонны терпеть неприятные симптомы и своевременно не обращаются за медицинской помощью [95].

В развитии ПМВА можно выделить четыре патогенетических механизма, опосредованных гипоэстрогенией [40, 61, 87, 136, 186].

1. На фоне депривации эстрогенов снижается функциональная активность фибробластов, в результате чего нарушается синтез коллагена и эластина, гиалуроновой кислоты. Вследствие этого происходят изменения эпителиального покрова половых и мочевых путей: его истончение, ухудшение лубрикации, снижение эластичности, склонность к травматизации и контактными кровотечениям.

2. Изменение характеристик вагинального эпителия и снижение запасов гликогена влечет за собой уменьшение колоний лактобактерий, увеличение рН влагалищной среды, и, как следствие, усиление представительства условно-патогенных микроорганизмов. Возрастает вероятность генитальных инфекций, а ухудшение характеристик эпителия, угнетение его защитных свойств влечет за собой повышенный риск воспалительных процессов.

2. Под влиянием гипоэстрогении ухудшаются характеристики ангиогенеза, происходит запустевание сосудов микроциркуляторного русла, нарушается



местное кровообращение, что усугубляет атрофические изменения эпителия уrogenитального тракта, ухудшает его репаративную способность.

4. В результате особенностей соединительной ткани, опосредованных гипоэстрогенией, и под действием других факторов риска, происходит опущение органов малого таза с нарушением их функции, что усугубляет эпителиальные и сосудистые изменения в мочеполовых органах.

И органы генитального тракта, и мочевые пути в процессе эмбриогенеза формируются из мезодермы. Образование из единого зародышевого листка объясняет анатомо-функциональную связь репродуктивной и мочевыделительной системы, схожую зависимость от действия половых гормонов. Эстрогены (самый активный эстрадиол, эстрон и эстриол) регулируют анатомо-функциональное состояние двух систем через специфические рецепторы. С возрастом изменяется соотношение эстрогенов: если в детородном периоде преобладает синтез эстрадиола (самого мощного эстрогена), то в постменопаузе соотношение сдвигается в сторону слабого эстрона [78, 80, 126]. Кроме того, в репродуктивном возрасте и пременопаузе во влагалище и его преддверии, в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре активны  $\alpha$ , и  $\beta$  эстрогеновые рецепторы ( $ER\alpha$  и  $ER\beta$ ), а в постменопаузе численное преимущество в указанных мочеполовых органах имеют  $ER\beta$ . Эстрадиол имеет сходную аффинность к  $ER\alpha$  и  $ER\beta$ , эстриол — большее сродство с  $ER\beta$ , а эстрон, преобладающий в постменопаузе, — с  $ER\alpha$ , экспрессия которых в этом периоде жизни женщины снижена [133]. Таким образом, не только абсолютный дефицит стероидов, но и изменения соотношения эстрогеновых рецепторов и гормонов из группы эстрогенов вносит вклад в формирование эстрогендефицита в постменопаузе [66, 150].

Эстрогены через влияние на фибробласты определяют качество синтеза коллагена и эластина, количество их волокон в эпителии и соединительной ткани уrogenитальных органов; синтез компонентов, ответственных за лубрикацию слизистых оболочек (таких как кислые мукополисахариды, гиалуроновая кислота). От уровня эстрогенов зависит кровоток во влагалище, запасы гликогена во влагалищных эпителиоцитах, и как результат, состав вагинального

микробиома. Дисбаланс стероидов и, особенно, дефицит эстрогена, являются пусковым фактором для развития атрофических изменений в урогенитальной зоне.

При нормальном функционировании яичников и оптимальном уровне эндогенных эстрогенов слизистая оболочка влагалища представлена многослойным плоским эпителием, богатым гликогеном. Вагинальный эпителий утолщенный, неороговевающий, хорошо васкуляризованный и увлажненный; состоит из поверхностного, промежуточного и парабазального слоёв клеток; при этом поверхностные и промежуточные клетки представлены в большем количестве, а парабазальные — в меньшем [126].

По мере снижения уровня эстрогенов стенка влагалища и вагинальный эпителий истончаются, ухудшается местный кровоток, изменяется качество и количество вагинального секрета, снижается эластичность слизистой оболочки (что связано с частичной потерей коллагена). Поверхность эпителия становится бледной, постепенно утрачивается складчатость. В постменопаузе вагинальный эпителий представляет собой уплощенную поверхность с признаками ороговения, практически лишенную сосочков, с множественными слоями парабазальных клеток с более высоким отношением ядра к цитоплазме и несколько промежуточных и поверхностных клеток, в которых снижены запасы гликогена.

Истончение и хрупкость вагинального эпителия обуславливает его повышенную ранимость и повреждения при незначительных травмах, что клинически проявляется кровотечениями, петехиями и изъязвлениями даже при незначительном воздействии и давлении (например, во время гинекологического осмотра), травмированием при сексуальной активности. Кроме того, при истончении эпителия основная соединительная ткань — более уязвимая для инфекционно-воспалительных процессов — остается практически без защиты [92].

Снижение запасов гликогена может быть ассоциировано с уменьшением количества *Lactobacilli* и увеличением pH влагалища [98]. Гликоген необходим для жизнеобеспечения молочнокислых бактерий, которые синтезируют органические

кислоты для закисления вагинальной среды и поддержания рН влагалища на уровне 2,8–4,4, необходимого для защиты от колонизации условно-патогенных микроорганизмов [55, 99]. В условиях дефицита пищевого субстрата количество колоний лактобактерий снижается, что сопряжено с увеличением относительной доли анаэробных бактерий и манифестацией симптомов ПМВА.

Однако этот аспект является недостаточно изученным в поддержании вагинального здоровья у женщин с урогенитальными атрофическими изменениями, и не во всех исследованиях получены однозначные результаты [32, 55, 177]. Hummelen R et al. выявили обратную корреляцию между соотношением *Lactobacillus* и ощущением сухости во влагалище, повышенным бактериальным разнообразием у женщин с умеренными и тяжелыми симптомами ПМВА. При этом у здоровых участниц эксперимента во влагалище доминировали *Lactobacillus iners* и *L. crispatus*, что противоречит давнему мнению об отсутствии или истощении колоний лактобацилл в период менопаузы [177].

Таким образом, ПМВА является серьезной медико-социальной проблемой для здравоохранения из-за широкой частоты этого состояния в женской популяции и крайне негативного влияния на показатели качества жизни пациенток. Это хроническое прогрессирующее заболевание, которое без лечения ПМВА непрерывно усугубляется [4].

Значение депривации эстрогеновых влияний как главного триггера атрофии урогенитального тракта безоговорочно доказана, но этот механизм не абсолютен. У небольшой части женщин в постменопаузе урогенитальная атрофия не развивается (у каждой третьей нет симптомов, у одной из 10 нет объективных признаков атрофии) [157], хотя эстрогендефицит после выключения функции яичников неизбежен для всех. Это свидетельствует о возможной роли дополнительных факторов в патогенезе атрофических урогенитальных изменений, действующих самостоятельно и/или потенцирующих влияние гипоэстрогении.

В настоящее время наибольший интерес в аспекте патогенеза ПМВА представляют изменения свойств самой соединительной ткани и ее компонентов. Так, генетически детерминированное снижение соотношения коллагена типа I к

коллагену типа III влечет за собой ухудшение прочности эпителиальной ткани [86, 174]. Синтез коллагена представляет собой процесс, состоящий из нескольких этапов и включающий в себя транскрипцию генов, трансляцию, посттрансляционные модификации внутри клетки, образование тройной спирали, внеклеточную секрецию, внеклеточные модификации, с последующей сборкой фибрилл, модификацией фибрилл и образованием новых коллагеновых волокон. Каждый этап синтеза коллагена и сборки фибрилл критически зависит от биохимической структуры созданных молекул коллагена и от того, как они модифицируются в процессе развития и созревания. Если биохимические структуры коллагенов нарушены или этих молекул в тканях недостаточно (при заболеваниях соединительной ткани, дегенеративных состояниях или травмах) конечная форма и функция соединительнотканых волокон нарушается [38].

Эластиновые и коллагеновые волокна слизистой оболочки влагалища и кожи промежности выполняют роль каркаса кожи и эпителия, а вместе с межклеточным веществом этих структур придают эластичность при растяжении [106, 125]. Коллаген IV типа — это основное составное звено базальных мембран слизистых оболочек и сосудов. Он участвует в поддержании структуры ткани, в процессах регенерации и ремоделирования [96]. В более ранних исследованиях показано, что развитию стрессового недержания мочи могут предшествовать нарушения регуляции процессов разрушения эластина и снижение количества специфического коллагена IV типа [125].

Павлов В.Н. и соавт. изучили структурно-морфологические изменения соединительно-тканых структур кожи промежности и слизистой оболочки влагалища у пациенток с недержанием мочи при напряжении [125]. Авторы обнаружили заметное снижение количества коллагена IV типа, что произошло счет снижения васкуляризации, деструкции базальных мембран кровеносных сосудов и базальной мембраны урогенитального эпителия.

Большой научный интерес для исследователей представляют промежуточные филаменты тканей, имеющих мезодермальное происхождение (в том числе соединительной). Промежуточные филаменты участвуют в

формировании цитоскелета и содержатся во всех клетках животных и бактерий. Белок виментин представляет собой многофункциональный белок и придает прочность и целостность клеткам, устойчивость к механическому стрессу. При утрате виментина клетки становятся особо уязвимыми перед механическими повреждениями. Мыши, лишённые виментина, хотя и были жизнеспособны, но у них обнаруживали системные дефекты, связанные с заживлением ран, что может иметь значение для понимания патогенеза заболеваний человека [40, 90, 108, 161, 181]. Cheng F. et al. показали задержку роста фибробластов, замедленную реэпителизацию, замедленное и неполное заживление ран у нокаутированных по виментину мышей [179]. Eckes B. et al. обнаружили замедленную миграцию фибробластов к месту раны из-за снижения тракционных усилий и значительное ухудшение (вплоть до отсутствия) заживления ран [90]. Однако функции виментина намного шире: к настоящему времени обнаружена связь белка с большим числом различных патологических состояний, включая катаракту, болезнь Крона, ревматоидный артрит, ВИЧ и рак [45].

Еще один белок промежуточных филаментов — десмин. Он образует связи между миофибриллами, десмосомами, ядерной оболочкой и сарколеммой в скелетных, сердечных и гладких мышцах. Функцию десмина изучали на лабораторных животных, но окончательно механизм действия не раскрыт. В настоящее время известно, что мыши с отключенным геном десмина могут развиваться и размножаться, однако вскоре после рождения у нокаутированных животных проявляются дефекты в мышцах (как в скелетных, так и в гладкой мускулатуре, в частности, диафрагме и сердечной мышце). Такие мышечные волокна быстрее повреждаются, что обуславливает слабость и меньшую выносливость нокаутированных животных [46, 48].

Мутации в гене десмина (DES) связана с широким спектром патологий, которые в совокупности называют десминопатиями [35, 146]. Описаны клинические случаи необычного поражения влагалища, обозначенного как «влагалищный стромальный склероз», у постменопаузальных женщин с диспареунией и вагинальной атрофией [65]. Микроскопически поражения

выглядели как плохо очерченные диффузные зоны малоклеточной гиалинизации стромы, состоящей из тонких коллагеновых и эластических волокон, которые простирались вверх до слоя базальной мембраны вышележащего эпителия и вниз до самых глубоких участков большинства биоптатов. При иммуногистохимическом исследовании материала влагалища в стромальных клетках не было обнаружено экспрессии десмина, а также гладкомышечного актина, рецептора прогестерона и p53.

Кровоснабжение — определяющее условие для функционирования всех без исключения органов и тканей, включая эпителий и органы мочевыделительной и репродуктивной системы. Ухудшение микроциркуляции и ангиогенеза — факторы, влияющие на процессы старения кожи, слизистых оболочек и любых органов [9].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует ангиогенез, связываясь с собственным рецептором фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [107, 139, 149]. Кроме того, он оказывает митогенное и антиапоптотическое действие и др. Благодаря этим эффектам VEGF активно участвует в регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов [107]. В литературе есть сообщения о связи ряда заболеваний с изменениями уровней белка VEGF и дифференциальных полиморфизмах генов, в частности, с заболеваниями почек [33]. У человека семейство VEGF состоит из нескольких членов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (вирусный VEGF), VEGF-F [107].

VEGF-A (имеет разные изоформы) является наиболее важным и мощным стимулятором ангиогенеза, играет важную роль в васкулогенезе и неоангиогенезе, вызывая пролиферацию клеток, ингибирование апоптоза, повышение проницаемости сосудов, расширение сосудов, рекрутирование воспалительных клеток в место повреждения и др. VEGF секретируется не только эндотелиальными клетками: в ответ на кислородное голодание его вырабатывают опухолевые клетки, макрофаги, тромбоциты, кератиноциты, мезангиальные клетки почек и др. [107]. Совсем недавно было обнаружено, что VEGF-A экспрессируется также миофибробластами, расположенными в миокарде, что

указывает на его участие в восстановлении и ремоделировании постинфарктной ткани [49].

Фибробласты, функция которых зависит от эстрогеновых влияний, являются ключевыми регуляторами восстановления и ремоделирования мягких тканей. При повреждении фибробласты мигрируют к месту раны и дифференцируются в миофибробласты. Последние представляют собой «временные» клетки, которые обычно идентифицируют с помощью маркеров:  $\alpha$ -актина гладких мышц ( $\alpha$ -SMA), присутствующего в их цитоскелете, и по продукции коллагена I [64]. Миофибробласты помогают закрывать раны двумя способами: сокращая внеклеточный матрикс (ВКМ) и секретируя большое количество нового ВКМ для заполнения промежутков в тканях [188]. Свежий незрелый рубец (грануляционная ткань) — более жесткое образование, чем неповрежденные ткани, характеризуется повышенным содержанием коллагена III по сравнению с белком коллагена I. Соотношение коллагена I/III используется как индикатор качества ВКМ [64, 188]. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты играет важную роль в нормальном и патологическом восстановлении и ремоделировании мягких тканей [64, 83]. Этот процесс может быть спровоцирован повышением жесткости микроокружения фибробластов мягких тканей [64]. Ruiz-Zapata AM et al. показали, что жесткость сама по себе недостаточна для индукции дифференцировки вагинальных фибробластов в миофибробласты, поскольку повышенная жесткость индуцирует выработку альфа-актина гладких мышц ( $\alpha$ -SMA), но не коллагенов [64]. Они также показали, что вагинальный внеклеточный матрикс (ВКМ) индуцирует дифференцировку миофибробластов, поскольку увеличивается продукция как  $\alpha$ -SMA, так и коллагена I типа. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты является ключевой особенностью заживления ран в мягких тканях, включая влагалище. Вагинальные фибробласты поддерживают целостность тканей стенки влагалища, что необходимо для удержания тазовых органов на месте и предотвращения пролапса тазовых органов [64].

Большое значение в прогрессировании воспалительных процессов при ПМВА играет повышенная травматизация эпителия и нарушение заживления ран. В начале заживления раны с ее краев пролиферируют фибробласты и мигрируют в фибриновый сгусток на поверхности раны [83]. Примерно через 1 нед после ранения «временный матрикс» заменяется новообразованной грануляционной тканью, состоящей преимущественно из мелких сосудов, внеклеточного матрикса и фибробластных клеток, которые активируются в миофибробласты. Главной особенностью последних является сократительный аппарат, схожий с гладкомышечным, и неоэкспрессия  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA), типичного для гладкомышечных клеток сосудов. Признано, что миофибробласты играют центральную роль в закрытии раны благодаря их способности производить сильное сократительное усилие [83]. Поскольку сокращение раны происходит, когда экспрессируемая *de novo*  $\alpha$ -SMA включается в стрессовые волокна, предполагают, что эта изоформа актина играет важную роль в сокращении грануляционной ткани [83].

Hinz B et al. проверили возможную корреляцию между экспрессией  $\alpha$ -SMA и сократительной активностью фибробластных клеток, и показали, что повышенной экспрессии  $\alpha$ -SMA достаточно для усиления сократительной активности фибробластов [27]. Альфа-актин гладких мышц ( $\alpha$ SMA) широко распространен в гладкомышечных клетках сосудов.

По данным Гунина А.Д. и соавт., интенсивность ИГХ-окрашивания эндотелия сосудов дермы на CD31 не отличается с 20 нед эмбрионального развития до 80 лет, однако число кровеносных сосудов с положительной окраской на CD31 с возрастом снижается [9]. При этом отмечено снижение общего количества фибробластов и доли пролиферирующих фибробластов с возрастом, что ассоциировано с уменьшением числа кровеносных сосудов. Согласно выводам авторов, ухудшение кровоснабжения следует считать одним из факторов, приводящих к уменьшению численности фибробластов в дерме с возрастом.

Важно отметить значение про- и противовоспалительных цитокинов в развитии ПМВА. Воспалительные цитокины оказывают повреждающее действие



на эндотелий сосудов и лейкоциты частично за счет усиления экспрессии молекул клеточной адгезии, которые облегчают миграцию лейкоцитов в ткани. Активация молекул адгезии (в частности, CD31) на эндотелиальных клетках способствуют прочной адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, усиливают их трансмиграцию и последующее повреждение тканей [165].

CD20 (В-лимфоцитарный антиген CD20) — это мембранный рецептор на В-лимфоцитах, играющих ключевую роль в защите от инфекций. Функция и регуляция CD20 окончательно не определены, но высказаны мнения, что этот интегральный мембранный белок участвует в активации, дифференцировке и пролиферации В-лимфоцитов, в трансмембранной проводимости кальция, в клеточном цикле [93].

Невральная молекула межклеточной адгезии (CD56) — еще один мембранный белок из молекул клеточной адгезии. Этот белок экспрессируется поверхностью поперечнополосатых миоцитов, нейронов и глии. CD56 участвует в росте нейритов и синаптической пластичности; регулирует взаимодействия нейрон–нейрон и нейрон–миоцит. Этот мембранный белок стимулирует тирозинкиназную активность рецептора FGFs (фактора роста фибробластов), за счет чего индуцирует рост дендритов и аксонов [137].

Поиск дополнительных механизмов развития ПМВА необходим для разработки эффективных альтернативных методов лечения, что особенно важно для пациенток, сознательно или вынужденно отказывающихся от действенной гормонотерапии.

### **1.3. Диагностика постменопаузальной вагинальной атрофии**

Проблема ПМВА слишком деликатна для пациенток пери- и постменопаузального возраста, они не обсуждают свои симптомы с врачом, вследствие чего распространенность урогенитальной атрофии недооценивается. Женщины считают это состояние естественным для процесса возрастной инволюции, либо не знают о действенных методах терапии и прибегают к самолечению, которое часто неэффективно. В любом случае гиподиагностика ПМВА и отсутствие своевременного начала терапии — важнейшая медико-

социальная проблема [89, 167]. Оставаясь наедине со своей бедой, женщины годами страдают от мучительной симптоматики урогенитальной атрофии, бьющей по качеству жизни.

Важно отметить, что обследование и лечение пациентки с урогенитальной атрофией может потребовать участия мультидисциплинарной команды.

Диагноз ПМВА ставят на основании жалоб (или данных активного опроса), анамнестических сведений, результатов гинекологического исследования и рН-метрии. В российском клиническом протоколе «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» при наличии жалоб и клинических признаков ГУМС рекомендовано также молекулярно-биологическое исследование вагинального отделяемого на микроорганизмы–маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища (уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств – 5) [8]. Эффективный и доступный метод диагностики рН-метрии также не теряет своей актуальности. Ряд авторов связывают показатель  $pH \geq 5,0$  с гипоэстрогенией в пери- и постменопаузе [120, 178]. Дифференциальную диагностику проводят со склероатрофическим лихеном, красным плоским лишаем и злокачественными новообразованиями вульвы.

Для оценки влияния мочеполовых симптомов на качество жизни используют специальные опросники: ВАШ — визуальную аналоговую шкалу выраженности симптомов ПМВА, VNI — индекс вагинального здоровья, FSFI — индекс женской половой функции [77, 120, 185]. В исследованиях используют также индекс созревания эпителия влагалища (VMI).

Степень пролиферации эпителия отражает индекс созревания (ИС, VMI). ИС — это соотношение поверхностных, промежуточных и базальных (или парабазальных) клеток в мазке, выраженное в процентах. Для измерения ИС подсчитывают 100–200 клеток в 5–8 полях зрения. В атрофированной ткани не происходит созревания парабазальных и промежуточных клеток в поверхностные. Если в исследуемом мазке менее 5% поверхностных клеток, это свидетельствует

об атрофическом мазке [80, 112, 123]. В рутинной клинической практике ИС не измеряют, но его используют в исследованиях.

Для оценки симптомов ПМВА предложен индекс вагинального здоровья (VHI). Этот инструмент оценивает пять параметров — эластичность влагалища, вагинальные выделения, pH, эпителиальную слизистую оболочку, увлажнение влагалища [77]. Выраженность атрофии влагалища определяют по итоговому баллу, полученному после суммирования баллов каждого параметра. Сумма баллов может варьировать от 5 до 25, но за пороговый уровень для подтверждения ПМВА принято значение менее 15 баллов [123]. Ряд авторов относит этот метод к субъективным, поскольку окончательная оценка данных зависит от интерпретации врача, его взгляда и опыта [77].

Несмотря на достаточно широкий спектр диагностических приемов, единого мнения относительно универсального подхода не сформировано. Большинство методов, кроме определения кислотности влагалища и индекса вагинального здоровья, достаточно субъективны, опираются на ощущения самих пациенток либо зависят от интерпретации врача.

#### **1.4. Лечение постменопаузальной вагинальной атрофии**

Задачи терапии урогенитальной атрофии — нивелирование симптоматики, восстановление нормальной функции мочевых и половых путей и улучшение качества жизни пациенток. Российским и международными профессиональными обществами акушеров-гинекологов разработаны методы гормональной и негормональной терапии.

Начинается лечение с терапевтической модификации образа жизни и исключения факторов, которые могут усугубить симптоматику ПМВА (в частности, курения, потенцирующего гипоэстрогению) [23, 41, 162]. Снижение веса на 5-10% уменьшает симптомы недержания мочи [103, 162]. Пациенткам рекомендуют сексуальную активность, поскольку при регулярной половой жизни кровоснабжение тканей половых путей улучшается, что препятствует быстрому прогрессированию ПМВА [8, 164].

Российские и международные клинические руководства рекомендуют в качестве первой линии терапии симптоматическое негормональное лечение — лубриканты (на силиконовой, водной, масляной основе) и местные гидратирующие средства (например, кремы, содержащие гиалуроновую кислоту) (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств 2) [8, 121, 164, 172, 176] Цель таких назначений — улучшить увлажненность влагалища и наружных половых органов, в кратчайшие сроки уменьшить чувство сухости, дать пациентке возможность вести половую жизнь. Однако симптоматическое лечение не способно повлиять на патогенетические механизмы урогенитальной атрофии и предотвратить дальнейшее прогрессирование ПМВА, хотя, безусловно, обеспечивает пациенткам более комфортные ощущения. Сразу после прекращения использования гидратирующих средств симптомы ПМВА возвращаются и нарастают, поскольку влияния на процессы урогенитального старения симптоматическая терапия не оказывает.

Тем не менее, в существующих реалиях местная негормональная терапия (лубриканты, гидратирующие средства) — практически единственный рекомендуемый клиническими руководствами метод лечения женщин с раком молочной железы (РМЖ) и ПМВА. Ни местная, ни системная гормональная терапия больным этой группы не рекомендована из-за недостаточности данных о безопасности [164].

«Золотой стандарт» лечения ПМВА — местное (интравагинальное) применение эстрогенов. Этот метод не имеет ограничений по возрасту и может быть назначен вплоть до самой старости [8, 119, 164, 171]. Эстриол при местном применении безопасен и эффективен, что доказано в исследованиях самого высокого качества (уровень 1А). Lethaby A et al. в Кокрейновском обзоре проанализировали 30 рандомизированных клинических исследования (РКИ) с участием более 6000 пациенток, сравнили результаты местной эстрогенотерапии и плацебо и подтвердили улучшение от применения локальных эстрогенов (отношение шансов в разных РКИ варьировало в интервале 12,47–12,67, в зависимости от лекарственной формы используемого средства) [99].

В исследовании REJOICE (2016) показано, что низкие дозы  $17\beta$ -эстрадиола, вводимые интравагинально в форме мягких гелевых капсул, безопасны и эффективны для купирования умеренной и тяжелой диспареунии у женщин с ПМВА. Лечение  $17\beta$ -эстрадиолом в дозах 4, 10 или 25 мкг улучшало индекс женской сексуальной функции постепенно, в зависимости от дозы [170].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании (n=576) показаны аналогичные преимущества вагинального крема с низкими дозами эстрадиола. Вагинальный крем с эстрадиолом 0,003% (15 мкг эстрадиола; 0,5 г крема), наносимый 2 раза в неделю, оказался эффективным и хорошо переносимым средством лечения симптомов атрофии вульвы и влагалища, связанных с менопаузой [25].

Несмотря на доказанную безопасность местной эстрогенотерапии, гормонофобия чрезвычайно распространена во всем мире, и опасения женщин по поводу местного применения эстрогенов приводят к некомплаентности и отказу от лечения, что влияет на его результат [126, 167, 183]. Кроме того, недостатком местной эстрогенотерапии следует считать быстрый возврат симптомов ПМВА после прекращения лечения.

Другая причина низкого комплаенса — неприятие любых (и гормональных, и негормональных) интравагинальных средств. По данным опроса REVIVE, 40% женщин в постменопаузе (из более чем 3000 опрошенных) используют местные методы лечения ПМВА: 29% — безрецептурные средства, 11% — препараты, отпускаемые по рецепту (гормональные) [182, 183]. Однако результаты опроса показали, что респондентки не удовлетворены применением любых интравагинальных средств (как гормональных, так и негормональных) из-за их неудобства и пятен на белье. Что касается эстрогенсодержащих интравагинальных средств, то опасения по поводу их побочных эффектов высказали 55,7% респонденток, 24,6% боялись развития рака, а 19,7% — других неизвестных последствий от длительного применения препарата [182].

Системная МГТ пациенткам с ГУМС рекомендуется Российским обществом акушеров–гинекологов и Северо-Американским обществом по менопаузе (NAMS,

North American Menopause Society). В отечественных клинических рекомендациях есть предписание о назначении МГТ всем пациенткам с ГУМС и дополнении ее местным применением эстрогенов при недостаточной эффективности, а в зарубежном — при сочетании ГУМС с вазомоторными симптомами, а также при повышенном риске остеопороза [8, 164].

Среди гормональных средств есть альтернативные эстрогенам препараты: интравагинальные средства — окситоцин и дегидроэпиандростерон (ДГЭА), и пероральный препарат оспемифен. Однако в России их применение по показанию ПМВА не одобрено и отсутствует форма для интравагинального применения (окситоцин) или препараты не зарегистрированы (оспемифен, дегидроэпиандростерон)

Окситоцин — гормон-нейропептид, в форме геля был исследован способность лечить урогенитальное старение в нескольких исследованиях. Результаты двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показали улучшение характеристик вагинального эпителия, увеличение доли поверхностных зрелых клеток и снижение pH [28, 122]. Авторы РКИ 2018 года (n=140, по 70 женщин в группах исследования и контроля) отметили облегчение диспареунии и болезненности у большего количества пациенток, принимавших окситоцин, по сравнению с контрольной группой: 45 (64%) участниц в группе окситоцина и 7 (10%) в группе плацебо сообщили об уменьшении диспареунии; 34 (49%) и 7 (10%) соответственно — об уменьшении болезненности (p=0,001) [138]. Разницы в уровнях циркулирующего эстрадиола между группами не отмечено.

В РКИ 2020 года в результате 8-недельного лечения также отмечено облегчение симптомов, снижение pH влагалища и улучшение индекса созревания в группе лечения [158]. Количество поверхностных клеток значительно увеличилось в группе окситоцина по сравнению с плацебо ( $38,7 \pm 7,18$  против  $3,69 \pm 2,76$ , p=0,0001), количество парабазальных клеток значительно уменьшилось в группе окситоцина по сравнению с плацебо после вмешательства. Улучшение индекса созревания было более значительным в группе окситоцина (увеличение с

7,76±4,68 до 52,48±7,54) по сравнению с группой плацебо (увеличение с 8,58±4,35 до 13,25±5,06). Кислотность вагинальной среды достоверно снизилась в группе окситоцина. Через 8 недель у 88,6 и 7,1% женщин в группах окситоцина и плацебо соответственно не было выраженных симптомов атрофии влагалища ( $p=0,001$ ). Информацию о РКИ, в которых бы сравнивалось действие окситоцина с местной терапией эстрогенами, в доступной литературе найти не удалось.

Механизм действия окситоцина при ПМВА основан на его участии в передаче сигналов о пролиферации клеток. В экспериментах было обнаружено, что окситоцин увеличивает пролиферацию клеток *in vivo* и *in vitro*. Применение окситоцина было связано с ускорением заживления ран, улучшением кровотока в слизистой оболочке, а также с повышенной секрецией нескольких факторов роста в различных типах клеток. Этот механизм может объяснить увеличение толщины слизистой оболочки влагалища и улучшение вагинальных симптомов при ПМВА, поддерживая окситоцин как молекулу, способную обратить вспять урогенитальное [94].

Ежедневное вагинальное использование ДГЭА было одобрено FDA в 2016 году. Механизм действия ДГЭА на влагалище обусловлен локальной ароматизацией андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол [127, 145]. Эффективность дозы вагинального ДГЭА была продемонстрирована в 2 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием здоровых женщин в постменопаузе, показавших, что через 12 нед ДГЭА снижает тяжесть боли, возникающей во время полового акта, по сравнению с плацебо [30, 59]. В 52-недельном открытом исследовании безопасности ДГЭА наиболее частыми побочными реакциями были аномальные результаты мазка Папаниколау и усиление выделений из влагалища. Последний признак был связан с плавлением носителя ДГЭА и увеличение вагинальной секреции [131]. Уровни эстрадиола и тестостерона в сыворотке увеличились по сравнению с исходным уровнем во время лечения ДГЭА, но оставались в пределах нормальных постменопаузальных диапазонов. Сведений о влиянии на эндометрий, о рисках рака молочной железы, рака яичников и сосудистых ишемических событий или тромбоза нет [97, 147].

Найти рандомизированное контролируемое исследование, сравнившее ДГЭА с другими вариантами лечения у женщин в постменопаузе с ПМВА, не удалось.

Оспемифен — селективный модулятор рецепторов эстрогена, действующий как агонист эстрогена в тканях влагалища. Оспемифен не оказывает клинически значимого эстрогенного действия на молочные железы и эндометрий [114]. По сравнению с плацебо оспемифен эффективен при лечении диспареунии и сухости влагалища на фоне вульвовагинальной атрофии. Сравнительные исследования с местной терапией эстрогенами в доступной литературе также найти не удалось. В двух РКИ показано, что при ежедневном приеме оспемифена в течение 12 нед улучшались симптомы ПМВА: уменьшение диспареунии на 53% в группе оспемифена и на 39% — плацебо [130]; улучшение показателей индекса FSI (усиление возбуждения и либидо) [36]. Побочные эффекты оспемифена — приливы (7%), при этом случаев атипичической гиперплазии эндометрия или тромбозов не описано [36, 151].

### **1.5. Лазерные методы лечения постменопаузальной вагинальной атрофии**

Перспективный метод лечения ПМВА — лазерная модулирующая терапия, потенциально способная обратить вспять урогенитальное старение. К настоящему времени проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности лазеров у пациенток с симптомами ПМВА, результаты которых показали улучшение симптомов и показателей вагинального индекса здоровья и удовлетворенность пациенток эффектом от терапии [186]. Сегодня в гинекологии для лечения ПМВА применяют два основных типа лазеров: карбоновый (CO<sub>2</sub>) — фракционный микроаблятивный, и эрбиевый (YAG) — неабляционный фототермический [1, 7, 11-14, 15, 16, 20, 22, 43, 56, 84, 85, 91, 111, 117, 132, 134, 135, 140, 141, 159]. Изменения тканей под действием обеих методик позволяют использовать их для лечения вульвовагинальных симптомов, вызванных гипоестрогенией. Эти технологии используются с регенеративными и омолаживающими целями в дерматологии [67, 132].



Оба лазера в гинекологии применяют с одной целью, но их механизм действия различается. Действие эрбиевого лазера заключается в контролируемом нагреве более глубокой вагинальной ткани без перегрева поверхности. Такое термическое воздействие стимулирует сокращение коллагеновых волокон и, как результат, окружающих тканей. В дальнейшем нарастают процессы ремоделирования коллагена и неоколлагенеза, что приводит к образованию новых волокон, повышению плотности и эластичности обработанной ткани [62].

Термическое действие микроабляционного фракционного карбонового лазера основано на выделении тепла при испарении воды в клетках более глубокой собственной пластинки [153]. При этом тепловое воздействие очень точечное, чтобы ограничить повреждение окружающих тканей. В результате регулируемого точно сфокусированного повреждения инициируются процессы неоколлагенеза и неоваскуляризации, что влечет за собой улучшение характеристик вагинального эпителия — снижение рН, увеличение влажности, усиление кровотока и набухание основного вещества [2, 16, 17, 20, 85, 184].

Лечение карбоновым лазером нивелирует симптоматику ПМВА — уменьшает сухость, жжение, зуд, диспареунию и явления дизурии, улучшает качества сексуальной жизни [1-7, 10, 11, 16-22, 111, 148]. В РКИ отмечено, что монотерапия СО 2 -лазером или сочетание методики с местным челением эстрогеном позволяет уменьшить диспареунию, жжения и сухости по сравнению с результатами лечения исключительно эстрогенами [24]. Эрбиевый лазер стимулирует ремоделирование и синтез вагинального коллагена, что улучшает функцию тазового дна [166]. Полученные данные позволяют предположить, что эти результаты могут быть связаны с преодолением урогенитального старения: отмечено улучшение васкуляризации слизистой оболочки влагалища, стимуляция синтеза компонентов внеклеточного матрикса и коллагена в соединительной ткани, утолщение эпителия влагалища, образование новых сосочков и улучшение синтеза гликогена [85, 113, 141].

Это многообещающие результаты, хотя доказательства эффективности и безопасности ограничены, длительность лечебного действия не определена;

результаты, полученные в РКИ и подтверждающие роль лазерной терапии в сочетании с местной эстрогенотерапией, немногочисленны, а эффект ограничено 6 месяцами [24, 135]. В 2019 анонсировано многоцентровое рандомизированное исследование пациенток с ГУМС, сравнивающее два типа лазерного лечения [135]. Требуется дополнительное изучение результатов повторного лечения ПМВА [88, 119, 172].

Начало применения вагинального карбонового лазера датируется 2014 годом, эрбиевого — 2015 годом. За эти годы в гистологических и иммуногистохимических исследованиях подтверждено ремоделирование вагинальной стенки у пациенток с ПМВА, а в клинических наблюдениях показано повышение плотности и эластичности тканей влагалища и, как результат, купирование симптомов вагинальной атрофии [22, 62, 85, 113].

К настоящему времени завершены многочисленные исследования, авторы которых продемонстрировали безопасность и эффективность вагинального лазера для лечения ПМВА. Преимущественно это нерандомизированные проспективные исследования [31, 50, 57, 68, 85, 104, 111, 140, 152, 142, 153, 169], небольшая часть доказательной базы получена в РКИ [24, 43, 44, 51, 58, 98, 134]. Как правило, исследователи применяли стандартный протокол лечения — три процедуры энергетического воздействия каждые 30–40 дней. В большинстве испытаний был использован карбоновый лазер [31, 43, 50, 52, 57, 68-74, 76, 85, 104, 110, 111, 124, 132, 134, 135, 140-142, 152, 153, 169, 173, 184], меньше исследований были посвящены лечебному действию Erbium:YAG [56, 84, 91, 117, 135, 159]. В некоторых исследованиях было изучено лазерное лечение пациенток с ПМВА, выживших после РМЖ [69, 70, 72-74, 76, 110, 124, 173].

Симптомы значительно улучшились почти во всех исследованиях, со значительным снижением баллов ВАШ для сухости влагалища, жжения, зуда и диспареунии и увеличением общих баллов FSFI, VHI, снижением оценки по ВАШ. Эффективность лазерной модулирующей терапии оценивали по динамике жалоб, данных объективного исследования (гинекологический осмотр и pH-метрия) и по результатам анкетирования: ВАШ, VHI, VMI и FSFI. Авторы

большинства научных работ отметили улучшение после применения лазеротерапии при ПМВА: уменьшились зуд, жжение и сухость во влагалище, в области наружных половых органов; снизилась выраженность диспареунии по шкале ВАШ, отмечено субъективное улучшение по опросникам VHI и FSFI. [54, 120]. Результаты объективной оценки также показывают эффективность лазеротерапии: снизилась рН, улучшилась цитологическая картина и снизилась выраженность симптомов по шкале VMI [42, 57, 109, 111].

Авторы многоцентрового рандомизированного исследования The VeLVET Trial (n=69) сравнили результаты вагинальной лазеротерапии с местной эстрогенотерапией у женщин с выраженной ПМВА. Через 6 мес оба метода лечения показали одинаковое улучшение мочеиспускания и половой функции [24, 43].

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности карбонового лазера и использования эстрогенов интравагинально у женщин с ПМАВ [160] не обнаружено достоверных различий между группами. При оценке результатов лечения по ВАШ и VHI через 1, 3, 6 мес и 1 год отмечено снижение симптоматики ПМВА (сухость и жжение во влагалище, боль при коитусе), причем в группе лазерной модулирующей терапии положительная динамика VHI на протяжении всего периода наблюдения (12 мес) была более выраженной в сравнении с показателями до терапии. Значимых нежелательных явлений в обеих группах зарегистрировано не было [160]. В других работах подтверждена длительность эффекта после лазеротерапии с применением углекислого газа от 12 мес до 3 лет [50, 54, 101, 102, 140, 153].

Politano SA et al. сравнили три вида лечения — модулирующую терапию карбоновым лазером, локальное применение эстрогенов и бсимптоматическое лечение (использование лубрикантов) в течение 14 нед (n=72). Лучшие результаты по данным анкетирования VHI и FSFI отмечены у пациенток групп лазеро- и эстрогенотерапии, с тенденцией к более высоким результатам после применения карбонового лазера [71]: улучшилась увлажненность и эластические свойства влагалища, уменьшилась кислотность вагинального отделяемого. Баллы VHI

после CO<sub>2</sub>-лазеротерапии составили 18,68, после местного лечения эстрогенами — 15,11, в группе лубрикации — 10,44. Улучшение подтверждено гистологически — увеличилось число зрелых поверхностных клеток и уменьшилось количество базальных. В других работах получены аналогичные результаты [24, 58].

По данным Alexiades MR [26], увеличение среднего общего балла VHI через 12 мес составило 81,4%; FSFI — на 46,9% от исходного уровня. При этом нормальный или почти нормальный показатель VHI был достигнут у 88% через 6 мес терапии, у 63% — через 12 мес, а удовлетворенность пациенток результатами лечения достигла через год после процедуры 94%. Выраженных нежелательных явлений также отмечено не было.

Не во всех работах подтверждена эффективность лазеротерапии по сравнению с плацебо (хотя последняя тактика дает некоторый результат [44, 51, 128]). Так, в работе Li FG et al. результаты модулирующей аблятивной лазеротерапии не отличались от плацебо через 12 мес [51].

По данным Оразова М.Р. и соавт., после процедуры фракционной лазерной терапии снижается воспалительная реакция, улучшается трофика и коллагенизация тканей влагалища [14]. Статистически значимые изменения были выявлены уже после первой процедуры, и эффект лечения нарастал в течение 3 мес. Отмечены достоверные изменения с помощью иммуногистохимического исследования: реакция на маркеры коллагена III типа,  $\alpha$ -SMA, VEGF-A, экспрессия генов матриксных металлопротеиназ (ММР) 1, 2, 3, 9, а также CD163 достоверно увеличилась в 1,3–2,2 раза ( $p < 0,05$ ). Значительное уменьшение симптоматики, улучшение клинической картины, подтвержденное при гистологическом исследовании, подтверждено у 84,6% пациенток. Важно, что ремоделирование отмечено во всех компартментах стенки влагалища, а не только в слизистой оболочке [14].

Пациентки, перенесшие рак молочной железы (РМЖ) — особая таргетная группа для лечения ПМАВ с использованием лазера. Применение достаточно эффективной гормональной терапии у женщин с РМЖ противопоказано, поэтому в таких ситуациях лазеротерапия — перспективный и практически единственный

эффективный инструмент против урогенитального старения. После лазерного лечения ПМАВ с использованием углекислого газа у пациенток с РМЖ отмечено значимое ремоделирование эпителия влагалища [39]. В других работах получены аналогичные результаты, при этом значимых побочных эффектов не обнаружено [74, 75].

Подтверждена эффективность лечения ПМВА больных РМЖ с использованием эрбиевого лазера: показатели сухости влагалища уменьшились почти в 2 раза по шкале ВАШ — с 8,5 см до 4,4 см через 6 мес, диспареунии — с 7,5 см до 4,2 см; общий балл VHI после трех процедур достиг 21 балла [75].

Среди побочных эффектов лазеротерапии ПМВА отмечены небольшая болезненность и жжение во время сеанса, но в ходе лечения, на фоне уменьшения выраженности генитальной атрофии, интенсивность дискомфортных ощущения снижалась [31, 73, 74, 109].

### **Резюме**

ПМВА — серьезная медицинская и социально-экономическая проблема в современном здравоохранении из-за очень широкого распространения и значительного негативного влияния на качество жизни страдающих ПМВА женщин. В постменопаузе, в состоянии гипоэстрогении, женщины проводят более трети своей жизни. При этом дефицит эстрогенов ассоциирован с патологическими симптомами, влияющими на показатели здоровья, и новым физиологическим состоянием, к которому невозможно подготовиться заранее. Изменение фигуры, лабильность настроения, состояние тревожности и неуверенности в завтрашнем дне сказывается на качестве жизни пациенток, перешагнувших менопаузу. Однако наиболее ярко в этот период манифестируют вазомоторные и урогенитальные симптомы, которые буквально подчиняют себе жизнь женщины и ее судьбу.

Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия (ПМВА), по разным данным, развивается у 36–90% женщин в пери- и постменопаузе, а в пременопаузальном возрасте — у 19% [89, 136, 167]. В возрастном периоде от 50 до 79 лет хотя бы один симптом ПМВА есть у 41% женщин [187]; 66,3% женщин

в постменопаузе испытывают тяжелые вагинальные симптомы, 30,5% — вульварные, 11,2% — мочевые симптомы, а при объективном исследовании ПМВА диагностируют более чем у 90% участниц [157].

Клинические проявления урогенитальной атрофии включают половые симптомы (такие как сухость, жжение, раздражение в области наружных половых органов и влагалище), сексуальные расстройства (дискомфорт или боль во время коитуса, нарушение половой функции) и нарушения мочеиспускания (дизурия, недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание). Описанные изменения крайне негативно влияют на сексуальную сферу жизни женщины, показатели здоровья, работоспособность и социальные связи.

ПМВА крайне негативно влияет на сексуальную сферу жизни женщины, показатели здоровья, работоспособность и социальные связи [136]. В отличие от вазомоторных симптомов, которые самостоятельно проходят со временем даже без лечения, симптоматика урогенитальной атрофии продолжительна, непрерывно прогрессирует без специального лечения и не исчезает со временем [4, 80]. Более того, без терапии ПМВА имеет тенденцию к ухудшению в течение многих лет после наступления менопаузы: спустя годы урогенитальная атрофия приводит уже к анатомическим изменениям, которые трудно устранить в дальнейшем.

Несмотря на значительное влияние симптоматики ПМВА на настроение, социальные взаимодействия, сексуальную функцию, трудоспособность, проблема ПМВА слишком деликатна для пациенток пери- и постменопаузального возраста, они не обсуждают свои симптомы с врачом. Кроме того, женщины не всегда осведомлены о действенных методах терапии и нередко прибегают к самолечению, которое зачастую неэффективно. В любом случае, гиподиагностика ПМВА и отсутствие своевременного начала терапии — важнейшая медико-социальная проблема.

Важно помнить, что раннее вмешательство у женщин в менопаузе будет более эффективным, чем лечение после многих лет депривации эстрогенов и длительного урогенитального старения. Однако медицинские работники тоже не всегда готовы обсуждать деликатные симптомы с пациентками: по данным опроса

врачей, только 7—10% из них сами инициируют беседу на эту тему. С позицией и пациенток, и ряда врачей связан катастрофический разрыв между высокой частотой ПМВА и редким выявлением на ранних стадиях. Это приводит к тяжелому течению ВВА, нередко к необратимым последствиям и угнетению качества жизни [4].

Обследование и лечение пациентки с урогенитальной атрофией может потребовать участия мультидисциплинарной команды. Диагноз ПМВА ставят на основании жалоб (или данных активного опроса), анамнестических сведений, результатов гинекологического исследования и рН-метрии, молекулярно-биологического исследования вагинального, отделяемого на микроорганизмы—маркеры бактериального вагиноза или микробиологического (культурального) исследования, отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища. Для оценки влияния мочеполовых симптомов на качество жизни используют специальные опросники.

Несмотря на широкий выбор диагностических подходов, единого мнения относительно универсального метода не сформировано. Большинство методов субъективны, опираются на ощущения самих пациенток либо зависят от интерпретации врача.

Задачи терапии урогенитальной атрофии — купировать симптоматику, восстановить нормальную функцию мочевых и половых путей и улучшить качество жизни пациенток. Российским и международными профессиональными обществами акушеров-гинекологов разработаны методы гормональной и негормональной терапии.

Хорошую доказательную базу в терапии ПМВА имеет только местная гормональная терапия препаратами эстрогенов. Однако ее широкому применению мешает гормонофобия пациенток и объективные противопоказания к применению (например, РМЖ). Кроме того, метод нельзя считать идеальным из-за быстрого возврата симптомов после прекращения терапии. Негормональные методы (увлажняющие гели и кремы, лубриканты) при снижают выраженность

симптоматики ПМВА, однако их действие ограничено временем применения, а долговременных изменений в показателях вагинального здоровья при использовании симптоматических средств нет.

В настоящее время актуален поиск стратегий, способных остановить или обратить вспять урогенитальное старение. Лазерная модулирующая терапия представляет собой инновационный и действенный метод лечения симптомов ПМВА. В большинстве проведенных исследований отмечено статистически значимое улучшение всех вульвовагинальных симптомов и половой функции пациенток. Это улучшение сохраняется при длительном наблюдении: при использовании карбонового (СО<sub>2</sub>-лазера) — до 24–36 мес.

Однако на данном этапе в исследованиях высокого качества не определены долгосрочные аспекты эффективности и безопасности лазеротерапии, результативности повторного лечения, не определены критерии прогноза для ответа на лазерную модулирующую терапию. Это может быть важно для индивидуального выбора метода терапии и возможного вмешательства в модифицируемые факторы для улучшения ответа на лазерное лечение.



## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЫ

Средний возраст пациенток изучаемой когорты (n=114) составил  $52,04 \pm 1,48$  лет, при этом средний возраст у пациенток в I и II исследуемых группах составил  $51,85 \pm 1,37$  и  $52,1 \pm 1,26$  лет, соответственно. При этом статистически значимых различий между исследуемыми группами и группой контроля (ср.возраст=  $51,17 \pm 1,62$ ) выявлено не было ( $p=0,212$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 — Распределение возраста в изучаемых группах

	<i>I группа, локальная гормональная терапия, (n=59)</i>		<i>II группа, лазерное remodelирование, 40/1000/1000/1 ST/DP, (n=55)</i>		<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Возраст (лет)	$51,85 \pm 1,37$	51-53	$52,1 \pm 1,26$	51-53	$51,17 \pm 1,62$	50-52	0,212

Все пациентки изучаемой когорты были стратифицированы в зависимости от показателя индекса массы тела. Так, нормальная масса тела отмечалась у 32,2% и 20% пациенток, избыточная масса тела и ожирение I степени были выявлены у 27,1% и 38,2% пациенток, ожирение II степени- у 23,7% и 25,4% и ожирение III степени- у 17% и 16,4% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В группе контроля пациенток, страдающих 2 и 3 степенью ожирения, выявлено не было. Следует отметить, что суммарная распространенность ожирения у пациенток изучаемой когорты (n=114) составила 73,6% против 20,0% в группе контроля (n=30, соответственно,  $p < 0,001$ ), что является ключевым фактором риска реализации вульво-вагинальной атрофии ОШ- 11,2 ; 95% ДИ: 4,17–30,05). При этом нами были выявлены статистически

значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия нормальной массы тела ( $p < 0,001$ ) и ожирения II степени ( $p < 0,001$ ), при этом остальные показатели (избыточная масса тела и ожирение I степени и ожирение II степени) между группами не различались ( $p = 0,181$ ,  $p = 0,056$ , соответственно) (Таблица 2).

Таблица 2 — Распределение ИМТ и ожирения в изучаемых группах

ИМТ	I группа, локальная гормональная терапия, (n=59)		II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/1000/1 ST/DP, (n=55)		III группа (группа контроля), (n=30)		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
Нормальная масса тела	19	32,2	11	20,0	24	80,0	<0,001
Ожирение I степени	16	27,1	21	38,2	6	20,0	0,181
Ожирение II степени	14	23,7	14	25,4	0	0	<0,001
Ожирение III степени	10	17	9	16,4	0	0	0,056

В ходе сбора клиничко-анамнестических данных у некоторых пациенток отмечалось наличие таких вредных привычек, как курение и чрезмерное употребление алкоголя. Так, табакокурение подтвердили 11,9% и 7,3% пациенток, а злоупотребление алкоголем- 27,1% и 10,9% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия в зависимости от чрезмерного употребления алкоголя между I исследуемой группой и группой контроля (11,9% против 6,7%;  $p = 0,036$ ), при этом



Длительность постменопаузы (лет)	2,44±0,86	2-3	2,26±0,84	2-3	2,57±1,1	2-3	0,285
--	-----------	-----	-----------	-----	----------	-----	-------

Все пациентки изучаемой когорты были стратифицированы в зависимости от характера постменопаузы. Так, естественная менопауза отмечалась у подавляющего большинства пациенток, а именно у 79,7% и 78,2% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. На втором месте по частоте оказалась хирургическая менопауза, которая отмечалась у 16,9% и 18,2% пациенток, соответственно. Преждевременная менопауза была выявлена у наименьшего числа пациенток: 3,4% и 3,6%, соответственно. При этом в ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля у пациенток с естественной (79,7% и 78,2% против 100%;  $p=0,022$ ), а также с хирургической менопаузой (16,9% и 18,2% против 3,3%;  $p=0,046$ ), однако различий между группами в зависимости от преждевременной менопаузы выявлено не было ( $p=0,580$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 — Характер менопаузы в изучаемых группах

Характер менопаузы	I группа, локальная гормональная терапия, $n=59$		II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/100 0/1 ST/DP, $n=55$		III группа (группа контроля), $(n=30)$		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
Естественная	47	79,7	43	78,2	29	96,4%	0,022

менопауза							$p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,017$
Преждевременная менопауза	2	3,4	2	3,6	0	0	0,580
Хирургическая менопауза	10	16,9	10	18,2	1	3,3	0,046 $p_{1-3}=0,039$ $p_{2-3}=0,039$

У всех пациенток изучаемой когорты были собраны данные в отношении продолжительности клинических проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома. Так, средняя длительность клинических проявлений вульвовагинальной атрофии составила  $2,32 \pm 0,84$  лет в I группе и  $2,26 \pm 0,84$  лет во II. При этом статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ( $p=0,827$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 — Длительность клинических проявлений ПМАВ в изучаемых группах

	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, лазерное ремоделиров ание, 40/1000/1000 /1 ST/DP, n=55		III группа (группа контроля), (n=30)		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Длительность клинических проявлений ПМАВ (лет)	$2,32 \pm 0,84$	2-3	$2,26$ $\pm 0,8$ 4	2-3	-	-	0,82 7

В ходе сбора клинико-анамнестических данных проводилась стратификация жалоб у пациенток изучаемой когорты. Так, вагинальные жалобы включали 3 основных домена (раздражение, зуд, сухость) и отмечались у 100% пациенток в обеих исследуемых группах, при этом сочетание всех 3 признаков было выявлено у 44,1% и 36,4% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от общего числа вагинальных жалоб (100% и 100% против 6,7%;  $p < 0,001$ ), а также от наличия всех трёх вышеописанных доменов (44,1% и 36,4% против 0%;  $p < 0,001$ ) (Таблица 7).

Однако кроме вагинальных жалоб у половины пациенток (50,8%; 52,7% пациенток, соответственно) закономерно отмечались жалобы на сексуальную дисфункцию. При этом наличие диспареунии подтвердили 47,5% и 38,2% пациенток, дизоргазмию- 42,4% и 40% пациенток, снижение либидо- 23,7% и 27,3% пациенток, а посткоитальные кровянистые выделения- 37,3% и 34,5% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от общего числа пациенток, страдающих сексуальной дисфункцией (51,8% против 16,7%;  $p < 0,001$ ), а также всех перечисленных сексуальных жалоб ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ , соответственно).

Вместе с тем кроме вышеперечисленных жалоб практически у половины пациенток (45,8% и 47,3%, соответственно) отмечались мочевые симптомы ГУМС. Так, у трети пациенток (30,5% и 32,7%) была выявлена дизурия, недержание мочи отмечалось у 16,9% и 10,9% пациенток, а рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей- у 11,9% и 18,2% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. При этом в ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от общего числа мочевых симптомов (46,5% против 13,3%;  $p = 0,005$ ), а также дизурии (30,5% и 32,7% против 6,7%;  $p = 0,022$ ). При этом различий между группами в зависимости от наличия рецидивирующих

инфекций мочевыводящих путей и недержания мочи выявлено не было (11,9% и 18,2% против 6,7%;  $p=0,301$ ; 16,9% и 10,9% против 0%;  $p=0,164$ , соответственно, Таблица 7).

Таблица 7 — Жалобы в изучаемых группах

Жалобы	I группа, локальная гормональная терапия, (n=59)		II группа, лазерное ремоделиров ание, 40/1000/1000 /1 ST/DP, (n=55)		III группа (группа контроля), (n=30)		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
<b>Вагинальные жалобы (раздражение, зуд, сухость)</b>	59	100	55	100	2	6,7	<0,001 $P_{1-3}<$ 0,001 $P_{2-3}<$ 0,001
1 из 3 признаков	59	100	55	100	2	6,7	<0,001 $P_{1-3}<$ 0,001 $P_{2-3}<$ 0,001
3 из 3 признаков	26	44,1	20	36, 4	0	0	<0,001 $P_{1-3}<$ 0,001 $P_{2-3}<$ 0,001
<b>Сексуальные жалобы</b>	30	50,8	29	52,		16,7	<0,001

				7	5		$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < p < 0,001$
Диспареуния	28	47,5	21	38,2	2	6,7	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Дизоргазмия	25	42,4	22	40,0	3	10	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < p < 0,001$
Снижение либидо	14	23,7	15	27,3	2	6,7	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < p = 0,004$
Посткоитальные кровянистые выделения	22	37,3	19	34,5	0	0	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
<b>Мочевые симптомы</b>	27	45,8	26	47,3	4	13,3	$< 0,005$ $p_{1-3}$



							<0,001 P <sub>2-3</sub> P= 0,005
Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей	7	11,9	10	18, 2	2	6,7	0,046 P <sub>2-3</sub> p= 0,301
Дизурия	18	30,5	18	32, 7	2	6,7	< 0,002 P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>2-3</sub> p=0,02 0
Недержание	10	16,9	6	10, 9	1	3,3	0,164

Все пациентки изучаемой когорты были стратифицированы в зависимости от степени вульвовагинальной атрофии. Так, атрофия легкой степени отмечалась у 30,5% и 25,5% пациенток, умеренная атрофия- у подавляющего большинства пациенток (57,6% и 67,3%), а атрофия тяжелой степени- у 11,9% и 7,3% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия легкой и умеренной атрофии (30,5% и 25,5% против 0%,  $p < 0,001$ ; 57,6% и 67,3% против 0%,  $p < 0,001$ , соответственно), при этом различий между группами в зависимости от наличия тяжёлой атрофии выявлено не было (11,9% и 7,3% против 0%;  $p = 0,136$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 — Степень атрофии по G. Bachmann в изучаемых группах

Степень атрофии	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, лазерное ремоделирова ние, 40/1000/1000/ 1 ST/DP, n=55		III группа (группа контроля), (n=30)		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
Легкая атрофия (4 балла по G. Bachmann)	18	30,5	14	25,5	0	0	<0,004* p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Умеренная атрофия (3 балла по G. Bachmann)	34	57,6	37	67,3	0	0	< 0,001* p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Тяжелая атрофия (1 или 2 балла по G. Bachmann)	7	11,9	4	7,3	0	0	0,136

В ходе исследования у всех пациенток изучаемой когорты был собран репродуктивный анамнез. Так, абсолютное большинство пациенток подтвердили наличие вагинальных родов в анамнезе (84,7% и 92,7%), в то время как отсутствие родов отмечалось у 15,3% и 7,3% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. Отсутствие лактации отмечалось у 15,3% и 7,3% пациенток, лактация до 1 года была подтверждена у 20,3% и 18,2% пациенток, лактация до 3 лет – у 64,4% и 72,7% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами не было выявлено статистически значимых различий между

исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от вышеуказанных показателей ( $p=0,284$ ;  $p=0,284$ ;  $p=0,284$ ;  $p=0,627$ , соответственно) (табл.12).

Кроме того, у 16,9% и 9,1% пациенток отмечалось снижение частоты половых контактов, 67,8% и 70,9% пациенток отметили не регулярные половые контакты, а 15,3% и 20% пациенток подтвердили их регулярность (в I и II исследуемых группах, соответственно). В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от показателей регулярных и нерегулярных половых контактов ( $p<0,001$  и  $p<0,001$ , соответственно). При этом в отношении снижения частоты половых контактов между исследуемыми группами и группой контроля статистических различий выявлено не было ( $p=0,078$ ) (Таблица 9).

Таблица 9 — Клинико-anamнестические данные пациенток изучаемых групп

Клинико-anamнестические данные	I группа, локальная гормональная терапия, $n=59$		II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/1000/I ST/DP, $n=55$		III группа (группа контроля), ( $n=30$ )		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
Наличие вагинальных родов в анамнезе	50	84,7	51	92,7	28	93,3	0,284
Отсутствие вагинальных родов в анамнезе	9	15,3	4	7,3	2	6,7	0,284
Отсутствие лактации в анамнезе	9	15,3	4	7,3	2	6,7	0,284
Лактация до 1 года в анамнезе	12	20,3	10	18,2	7	23,3	0,627

Лактация до 3 лет в анамнезе	38	64,4	40	72,7	21	70,0	0,624
Снижение частоты половых контактов	10	16,9	5	9,1	1	3,3	0,078
Нерегулярные половые контакты	40	67,8	39	70,9	2	6,7	<0,001
Регулярные половые контакты	9	15,3	11	20,0	27	96,7	<0,001

У всех пациенток изучаемой когорты были собраны данные о ранее выявленных гинекологических заболеваниях. Так, лейомиома матки была выявлена у 36% и 21,8% пациенток, аденомиоз- у 14% и 14,5% пациенток, эндометриоз яичников- у 12% и 16,4% пациенток, гиперплазия эндометрия- у трети пациенток (36% и 29,1%), первичная аменорея- у 18% и 16,4%, синдром поликистозных яичников (СПЯ)- у пятой части пациенток (22% и 23,6%) и доброкачественная дисплазия молочной железы отмечалась у 48% и 40% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия в анамнезе лейомиомы матки, гиперплазии эндометрия, синдром поликистозных яичников, а также первичная аменорея и ДДМЖ ( $p=0,002$ ;  $p=0,003$ ;  $p=0,018$ ;  $p= 0,056$ ;  $p<0,001$ , соответственно, Таблица 10).

Вместе с тем кроме гинекологических заболеваний у пациенток изучаемой когорты в анамнезе были выявлены и общесоматические нозологии. Так, у подавляющего большинства пациенток были выявлены заболевания желчевыводящих путей (38% и 40%), у пятой части пациенток отмечались заболевания ЖКТ (22% и 20%), а сахарный диабет II типа был подтверждён у 20% и 9% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия всех вышеуказанных

соматических заболеваний ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,044$ , соответственно) (Таблица 10).

Таблица 10 — Гинекологический и соматический анамнез пациенток изучаемых групп

Заболевания в анамнезе	<i>I группа, локальная гормональная терапия, n=59</i>	<i>II группа, лазерное remodelирование, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55</i>		<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>		P	
	абс.	%	абс	%	абс		%
<b>Гинекологические заболевания</b>							
Лейомиома матки (D25)	18	36,0	12	21,8	2	6,7	0,002 $p_{1-3} = 0,003$
Аденомиоз (N80.0)	7	14,0	8	14,5	1	3,3	0,067
ЭКЯ (N80.1)	6	12,0	9	16,4	1	3,3	0,205
Гиперплазия эндометрия (N85.0)	18	36,0	16	29,1	3	10,0	0,003 $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,002$
Первичная аменорея (N91.0)	9	18,0	9	16,4	1	3,3	0,056
СПЯ (E28.2)	11	22,0	13	23,6	0	0	0,018 $p_{1-}$

							$p_{1-3}=0,023$ $p_{2-3}=0,011$
ДДМЖ (N60)	24	48,0	22	40,0	2	6,7	$<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
<b>Соматические болезни в анамнезе</b>							
Заболевания желчевыводящих путей	19	38,0	22	40,0	1	3,3	$<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
Болезни ЖКТ	11	22,0	11	20,0	3	10,0	$<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
СД II типа	10	20,0	9	16,4	0	0	0,044 $p_{1-3}=0,035$ $p_{2-3}=0,038$

У всех пациенток изучаемой когорты также был собран хирургический анамнез. Так, у большинства пациенток отмечалось наличие РДВ в анамнезе (48% и 43,6%), миомэктомия- у 22% и 12,7% пациенток, гистерэктомия- у 13% и 23,6%

пациенток, а аднексэктомия была подтверждена у 14% и 16,4% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия в анамнезе РДВ ( $p < 0,001$ ), резекции яичников ( $p = 0,012$ ) и гистерэктомии ( $p = 0,015$ ), при этом в отношении миомэктомии и аднексэктомии статистических различий между группами выявлено не было ( $p = 0,289$ ;  $p = 0,071$ , соответственно) (Таблица 11).

Таблица 11 — Операции в анамнезе пациенток изучаемых групп

Операции в анамнезе	I группа, локальная гормональн ая терапия, $n = 59$		II группа, лазерное ремоделиро вание, 40/1000/100 0/1 ST/DP, $n = 55$		III группа (группа контроля , ( $n = 30$ ))		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
РДВ	24	48,0	24	43,6	0	0	$< 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Резекция яичников	15	30,0	11	20,0	0	0	0,012 $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,017$
Миомэктомия	11	22,0	7	12,7	2	6,7	0,289
Гистерэктомия	5	10,0	13	23,6	0	0	0,015 $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} = 0,011$
Аднексэктомия	7	14,0	9	16,4	0	0	0,071

### Анализ корреляционных взаимоотношений

Нами был выполнен статистический анализ влияния курения на степень тяжести вульвовагинальной атрофии. Так, нами были найдены статистически значимые различия между наличием атрофии тяжелой степени и курением ( $p < 0,001$ ) (Таблица 12, Рисунок 2).

Таблица 12 – Анализ присутствия в анамнезе курения в зависимости от наличия тяжелой степени ВВА

	Категории	Тяжелая атрофия		p
		не отмечается	отмечается	
Курение	отсутствует	103 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001
	присутствует	0 (0,0)	11 (100,0)	

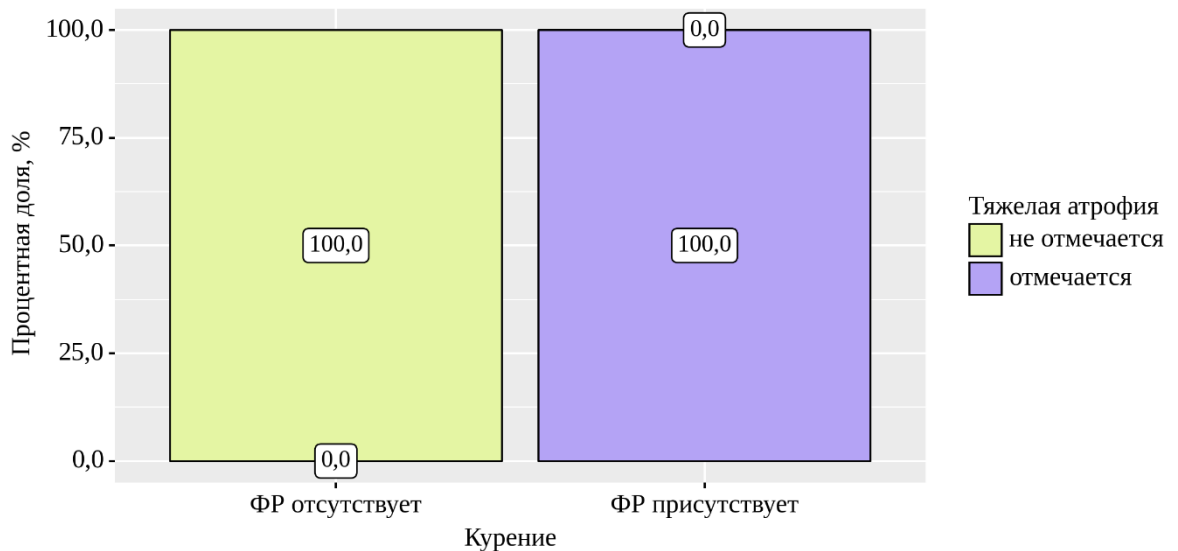


Рисунок 2 – Анализ присутствия в анамнезе курения в зависимости от наличия тяжелой степени ВВА

Также нами был выполнен анализ пациенток, страдающих чрезмерным употреблением алкоголя, в зависимости от наличия тяжелой атрофии. В



соответствии с представленной таблицей в ходе анализа вышеуказанных показателей были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (Таблица 13, Рисунок 3).

Таблица 13 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от присутствия в анамнезе чрезмерного употребления алкоголя

Фактор риска	Категории	Тяжелая атрофия		p
		не отмечается	отмечается	
Злоупотребление алкоголем	отсутствует	92 (100,0)	11 (50,0)	< 0,001
	присутствует	0 (0,0)	11 (50,0)	

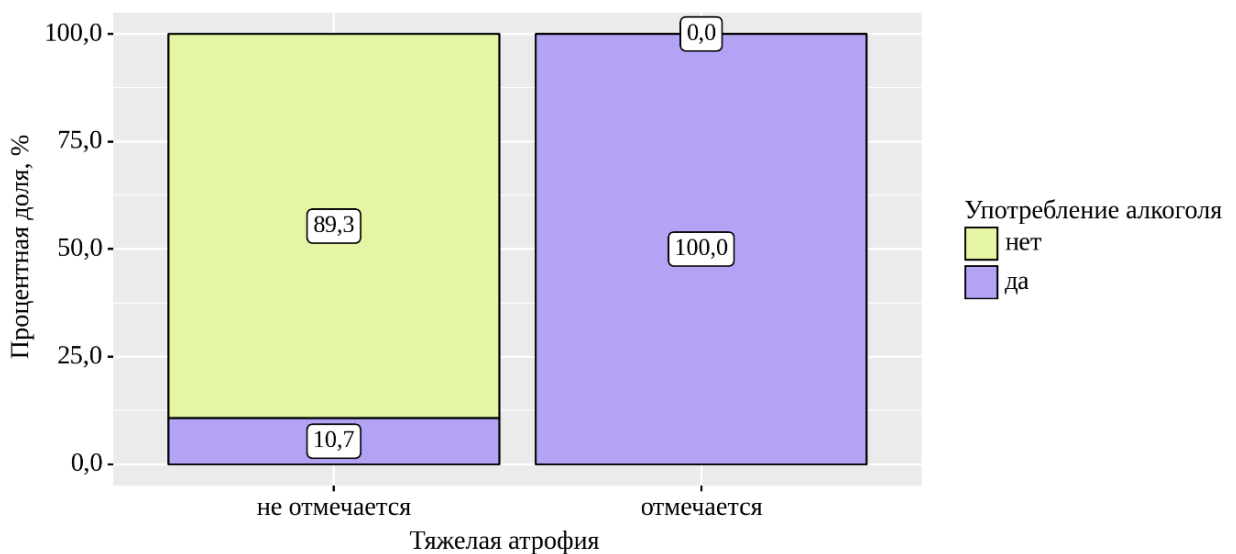


Рисунок 3 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от присутствия в анамнезе чрезмерного употребления алкоголя

Кроме того, нами был проведен статистический анализ пациенток с отсутствием вагинальных родов в анамнезе в зависимости от наличия вульвовагинальной атрофии тяжелой степени. Так, при сопоставлении вышеуказанных показателей нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (Таблица 14, Рисунок 4).

Таблица 14 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от отсутствия вагинальных родов в анамнезе

Показатель	Категории	Отсутствие вагинальных родов в анамнезе		p
		ФР отсутствует	ФР присутствует	
Тяжелая атрофия	не отмечается	101 (100,0)	2 (15,4)	< 0,001
	отмечается	0 (0,0)	11 (84,6)	

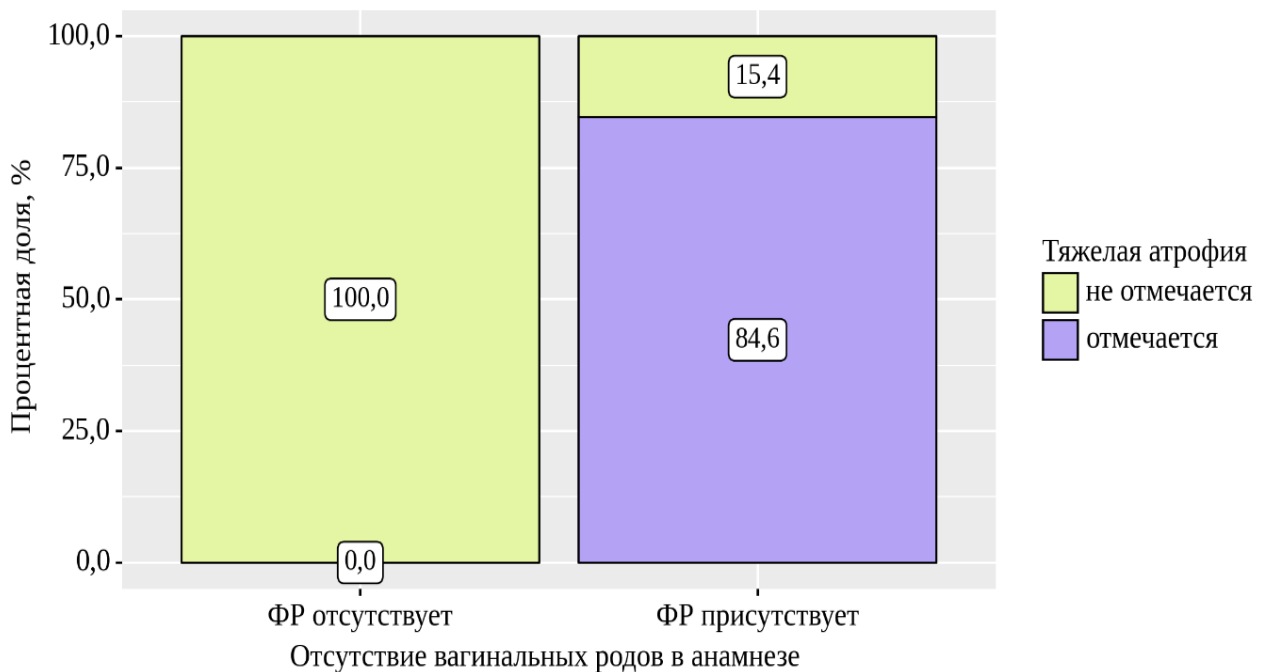


Рисунок 4 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от отсутствия вагинальных родов в анамнезе

Аналогичные результаты были получены в ходе анализа пациенток со снижением частоты и регулярности половых контактов в зависимости от наличия тяжелой степени атрофии. Так, между вышеупомянутыми показателями были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,047$ ) (Таблица 15, Рисунок 5).

Таблица 15 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от показателя "Снижение частоты половых контактов"

Показатель	Категории	Тяжелая степень ВВА		p
		не отмечается	отмечается	
Снижение частоты половых контактов	не отмечается	91 (88,3)	7 (63,6)	0,047
	отмечается	12 (11,7)	4 (36,4)	

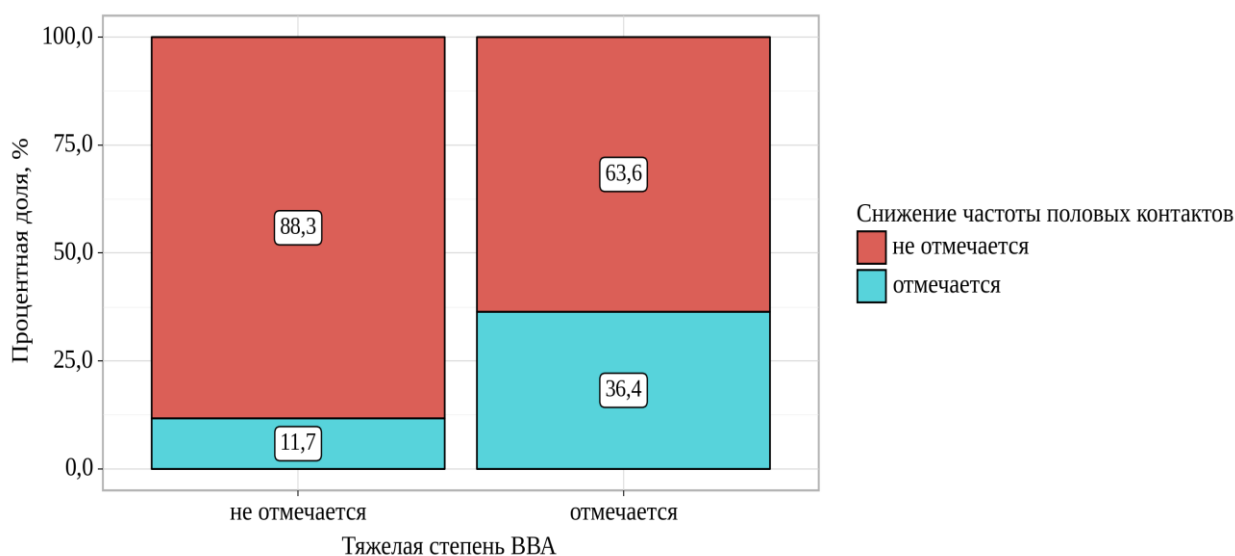


Рисунок 5 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от показателя "Снижение частоты половых контактов"

Также нами был выполнен анализ пациенток с нерегулярными половыми контактами в зависимости от наличия тяжелой степени вульвовагинальной атрофии. В соответствии с представленной таблицей в ходе анализа вышеуказанных показателей были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,004$ ) (Таблица 16, Рисунок 6).

Таблица 16 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от присутствия нерегулярных половых контактов

Показатель	Категории	Тяжелая степень ВВА		p
		не отмечается	отмечается	
Нерегулярные половые контакты	не отмечаются	89 (86,4)	5 (45,5)	0,004
	отмечаются	14 (13,6)	6 (54,5)	

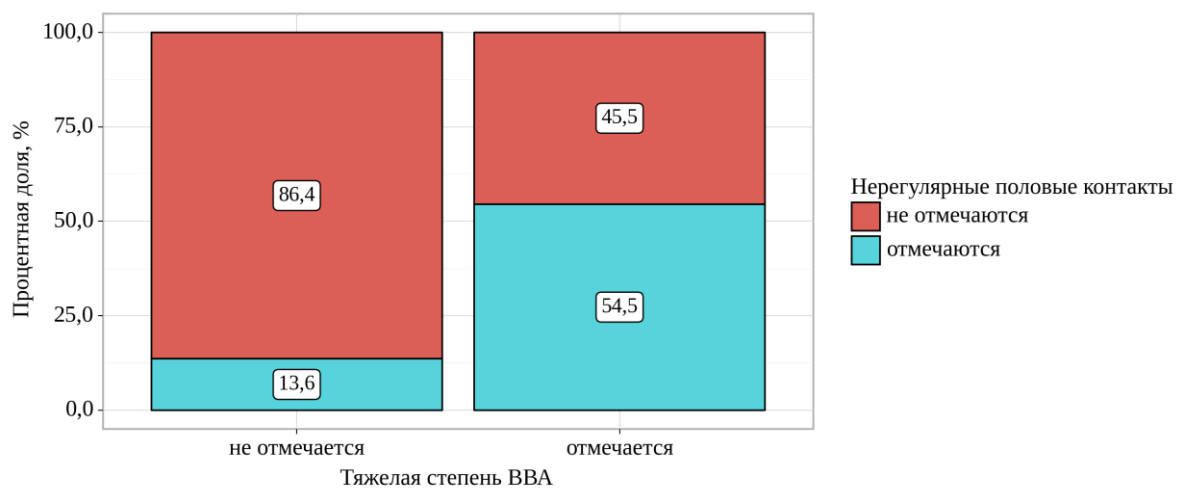


Рисунок 6 – Анализ наличия тяжелой степени ВВА в зависимости от присутствия нерегулярных половых контактов

Таким образом, на основании вышеизложенных данных достоверными клинико-анамнестическими факторами риска постменопаузального атрофического вагинита явились: не регулярные половые контакты (ОШ=31,6; 95% ДИ: 7,13-140,03), ожирение (ОШ=11,2; 95% ДИ:14,17-30,05), хирургическая менопауза (ОШ=6,1; 95% ДИ:0,79-47,98), чрезмерное потребление алкоголя (ОШ=2,1; 95% ДИ:0,59-7,74), отсутствие вагинальных родов в анамнезе (ОШ=1,5; 95% ДИ:0,33-7,52), курение (ОШ=1,3; 95% ДИ:0,28-6,44).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЪЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациентки изучаемой когорты были стратифицированы в зависимости от степени вульвовагинальной атрофии. Так, атрофия легкой степени отмечалась у 30,5% и 25,5% пациенток, умеренная атрофия- у подавляющего большинства пациенток (57,6% и 67,3%), а атрофия тяжелой степени- у 11,9% и 7,3% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия легкой и умеренной атрофии (30,5% и 25,5% против 0%,  $p < 0,001$ ; 57,6% и 67,3% против 0%,  $p < 0,001$ , соответственно), при этом различий между группами в зависимости от наличия тяжелой атрофии выявлено не было (11,9% и 7,3% против 0%;  $p = 0,136$ ) (Таблица 17).

Таблица 17 – Степень атрофии пациенток изучаемых групп

Степень атрофии	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, лазерное ремоделирова ние, 40/1000/1000/ I ST/DP, n=55		III группа (группа контроля), (n=30)		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
Легкая атрофия (4 балла по G. Bachmann)	18	30,5	14	25,5	0	0	$< 0,004$ $p_{1-3} <$ $0,001$ $p_{2-3} <$ $0,001$
Умеренная атрофия (3 балла по G.	34	57,6	37	67,3	0	0	$< 0,001$ $p_{1-3} <$

Bachmann)							0,001 $p_{2-3} <$ 0,001
Тяжелая атрофия (1 или 2 балла по G. Bachmann)	7	11,9	4	7,3	0	0	0,136

В ходе исследования всем пациенткам изучаемой когорты была выполнена расширенная кольпоскопия, в зависимости от результатов которой все пациентки были стратифицированы по той или иной кольпоскопической картине. Так, нормальная кольпоскопическая картина отмечалась у подавляющего большинства пациенток (72,9% и 80%), а другие кольпоскопические картины были выявлены у 27,1% и 20% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно. В ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от нормальной (72,9% и 80% против 93,3%;  $p=0,008$ ) и других (27,1% и 20% против 6,7%;  $p=0,008$ ) кольпоскопических картин (Таблица 18).

Таблица 18 – Кольпоскопическая картина пациенток изучаемых групп

Кольпоскопическая картина	I группа, локальная гормональная терапия, $n=59$		II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/100 0/1 ST/DP, $n=55$		III группа (группа контроля), $(n=30)$		P
	абс.	%	абс	%	абс	%	
Нормальная кольпоскопическая картина	43	72,9	44	80,0	28	93,3	0,008 $p_{1-3} =$ 0,005

							$p_{2-3} = 0,017$
Аномальная кольпоскопическая картина I степени	-	-	-	-	-	-	-
Аномальная кольпоскопическая картина II степени	-	-	-	-	-	-	-
Другие кольпоскопические картины	16	27,1	11	20,0	2	6,7	$0,008$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,017$

У всех пациенток изучаемой когорты проводили анализ субъективных симптомов ПМАВ. Через 3 месяца после начала терапии ПМАВ у пациенток обеих групп отмечалось достоверное снижение вагинальных симптомов в обеих исследуемых группах в 7,4 (100% против 13,6%,  $p < 0,001$ ) и 7,9 раза (100% против 12,7%,  $p < 0,001$ ) в I и II исследуемых группах, соответственно.

Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении сексологических симптомов, которые также через 3 месяца после начала локальной гормональной и лазерной ремоделирующей терапии достоверно снизились в 2,1 (50,8% против 23,7%,  $p < 0,001$ ) и 2,6 раза (52,7% против 20%,  $p < 0,001$ ), соответственно.

В отношении мочевых симптомов также отмечалась положительная динамика. Так, через 3 месяца от начала терапии интенсивность мочевых симптомов снизилась в 1,5 (45,8% против 30,5%,  $p < 0,001$ ) и 1,45 раза (47,3% против 32,7%,  $p < 0,001$ ) в I и II исследуемых группах, соответственно (Рисунок 7).

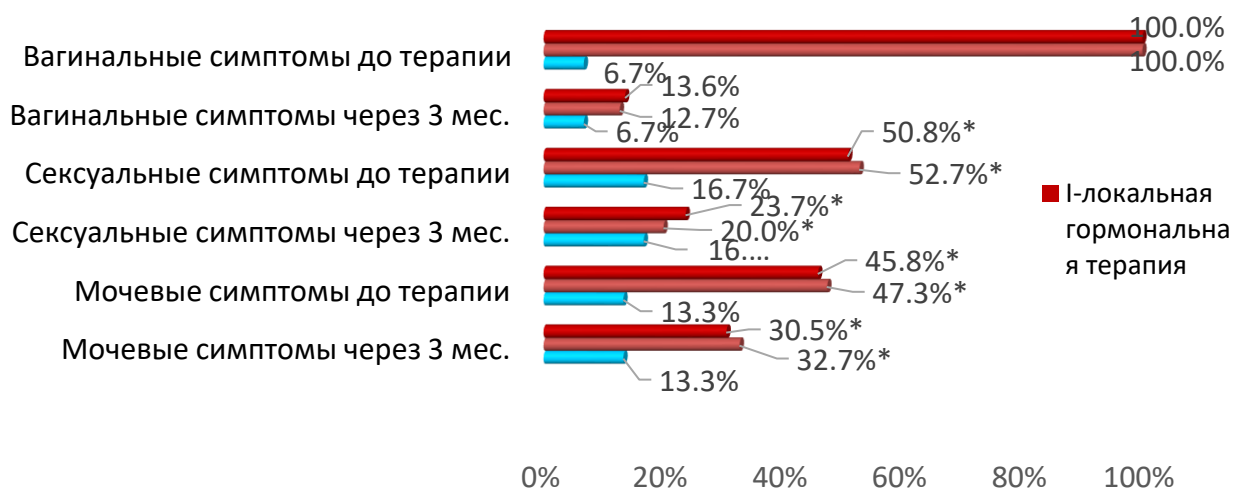


Рисунок 7 – Анализ субъективных симптомов ПМАВ через 3 месяца после терапии

У всех пациенток изучаемой когорты была проведена объективизация степени вульвовагинальной атрофии с помощью подсчета индекса вагинального здоровья (ИВЗ) (G.Vachmann, 1995). Так, величина данного показателя до терапии соответствовала  $2,98 \pm 0,75$  и  $3,14 \pm 0,65$  в I и II исследуемых группах соответственно. Через 3 месяца после терапии ПМАВ показатели вагинального здоровья в I и II группе достоверно увеличились в 1,27 ( $2,98 \pm 0,75$  против  $3,78 \pm 1,15$ ;  $p=0,006$ ) и 1,17 раза ( $3,14 \pm 0,65$  против  $3,66 \pm 1,58$ ;  $p=0,006$ ) (Таблица 19), а через 6 месяцев - в 1,06 ( $2,98 \pm 0,75$  против  $3,17 \pm 0,79$ ;  $p=0,013$ ) и 1,0032 раза ( $3,14 \pm 0,65$  против  $3,15 \pm 1,04$ ;  $p=0,013$ ) (Таблица 20), соответственно. При этом в ходе анализа между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия показателей ИВЗ через 3 месяца терапии ( $3,78 \pm 1,15$  против  $3,66 \pm 1,58$ ;  $p=0,001$ ) и через 6 месяцев после отмены лечения ( $3,17 \pm 0,79$  против  $3,15 \pm 1,04$ ;  $p=0,001$ ). Следует отметить, что нами были выявлены достоверные различия между показателями вагинального здоровья исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $2,98 \pm 0,75$  и  $3,14 \pm 0,65$  против  $4,93 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ), так и через 3 ( $3,78 \pm 1,15$  и  $3,66 \pm 1,58$  против  $4,93 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ) и 6



месяцев после отмены лечения ( $3,17 \pm 0,79$  и  $3,15 \pm 1,04$  против  $4,93 \pm 0,25$ ;  $p < 0,001$ ) после нее (Таблица 21).

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ИВЗ до процедуры и через 3 месяца

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИВЗ до процедуры – ИВЗ через 3 мес	0,254	Слабая	0,006

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ИВЗ до процедуры и через 6 месяцев

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИВЗ до процедуры – ИВЗ через 6 мес после отмены	0,231	Слабая	0,013

Таблица 21 – Индекс вагинального здоровья (ИВЗ) по Gloria Bachmann пациенток изучаемых групп до терапии, через 3 и через 6 месяцев

<i>Индекс вагинального здоровья (ИВЗ) Gloria Bachmann</i>	<i>I группа, локальная гормональная терапия, n=59</i>	<i>II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55</i>	<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>	<i>P</i>
---	---	--	---	----------

	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95 % ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	2,98 ± 0,75	3 – 4	3,14 ± 0,65	3 – 4	4,9 3 ± 0,25	5-5	< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 3 месяца после терапии	3,78 ± 1,15	3 – 5	3,66 ± 1,58	2 – 5			< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 6 месяцев после отмены терапии	3,17 ± 0,79	3-4	3,15 ± 1,04	3-4			< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями вагинального здоровья до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ИВЗ через 3 мес.}} = 0,618 \times X_{\text{ИВЗ до процедуры}} + 0,688$$

Так, при увеличении индекса вагинального здоровья на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,618. Полученная модель объясняет 6,4% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 8).

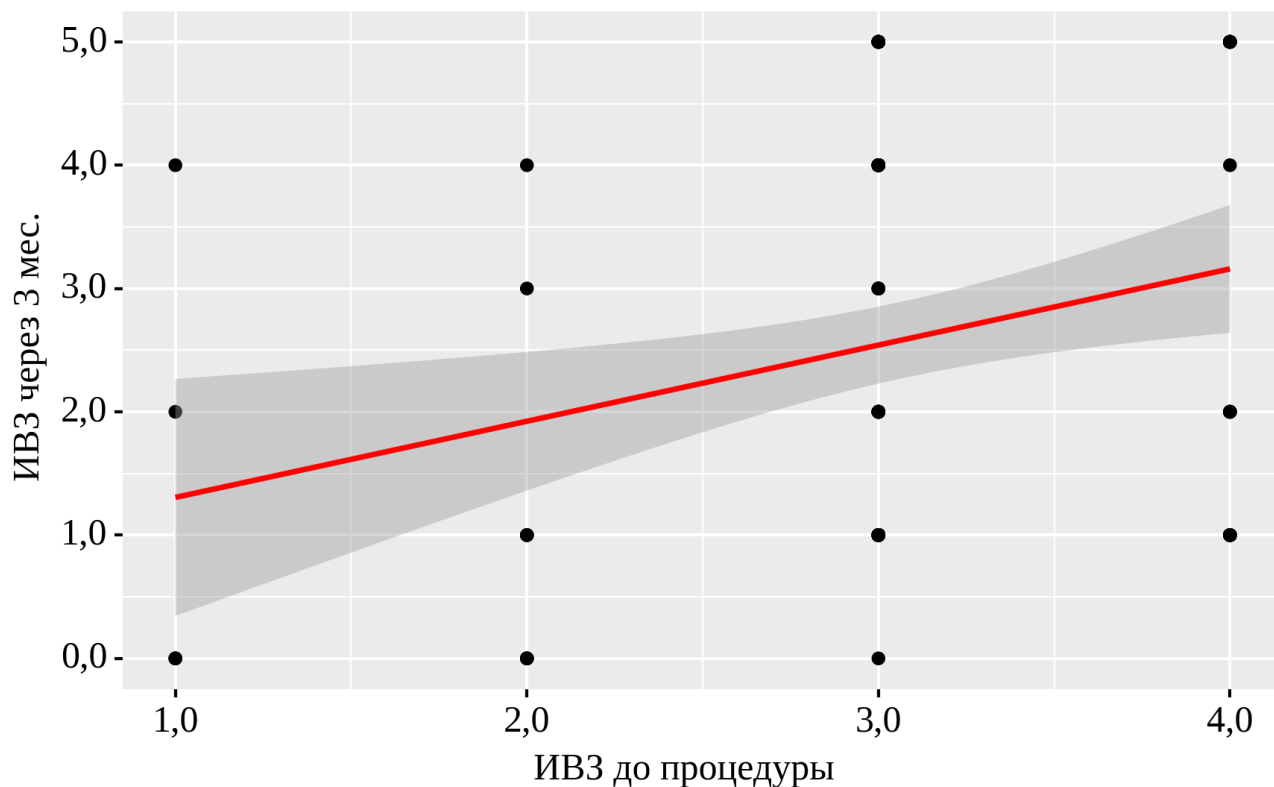


Рисунок 8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ИВЗ до процедуры и через 3 месяца

Аналогичная тенденция изменения показателя вагинального здоровья наблюдалась и через 6 месяцев после отмены терапии, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ИВЗ через 6 мес.}} = 0,35 \times X_{\text{ИВЗ до процедуры}} + 1,815$$

Так, при увеличении индекса вагинального здоровья на 1 следует ожидать его увеличение через 6 месяцев на 0,35. Полученная модель объясняет 5,3% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 9).

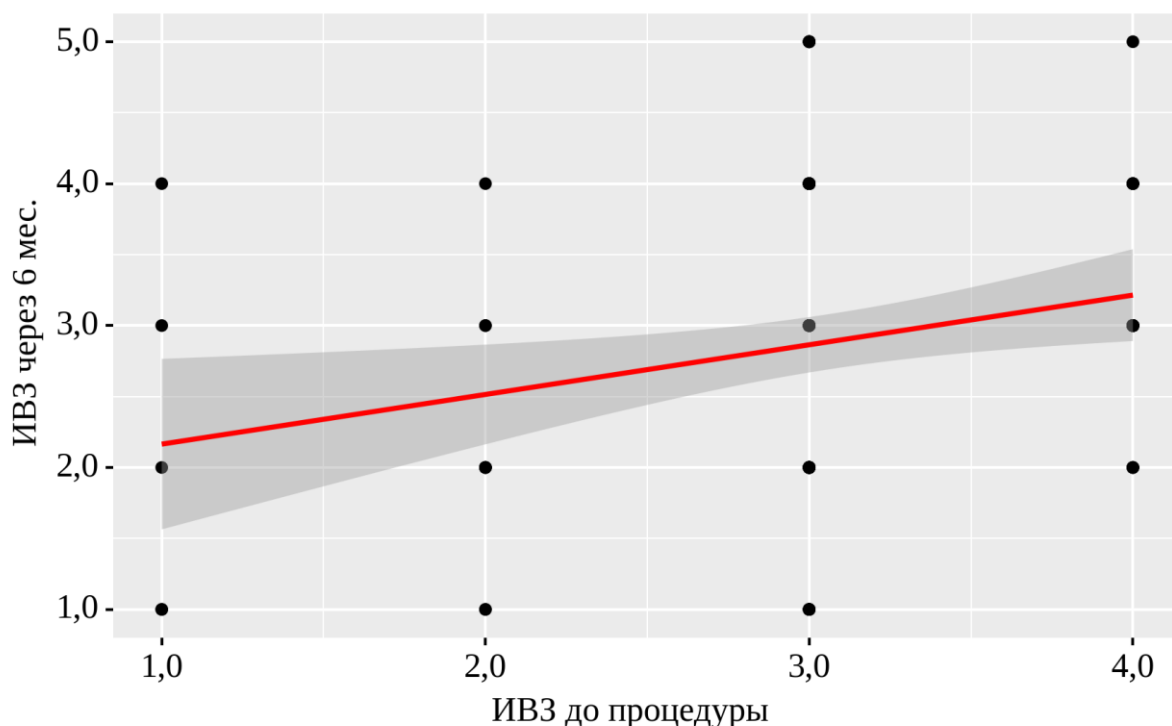


Рисунок 9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ИВЗ до процедуры и через 6 месяцев после отмены терапии

С целью объективизации клинических проявлений ПМАВ у всех пациенток изучаемой когорты был подсчитан балл по шкале D.Barlow. Так, величина данного показателя до терапии в I и II группе составила  $2,95 \pm 1,24$  и  $2,93 \pm 1,14$ , соответственно. Через 3 месяца после терапии вульвовагинальной атрофии интенсивность клинических проявлений ПМАВ в I и II группе достоверно снизилась в 1,84 ( $2,95 \pm 1,24$  против  $1,6 \pm 1,04$ ;  $p < 0,001$ ) и 2,15 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,36 \pm 0,91$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 24), а через 6 месяцев- в 1,48 ( $2,95 \pm 1,24$  против  $2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,97 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,49 \pm 0,96$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 24), соответственно. При этом в ходе анализа между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия интенсивности клинических проявлений ПМАВ через 3 месяца ( $1,6 \pm 1,04$  против  $1,36 \pm 0,91$ ;  $p < 0,001$ ) и через 6 месяцев ( $2 \pm 0,8$  против  $1,49 \pm 0,96$ ;  $p < 0,001$ ). Следует подчеркнуть, что нами были выявлены достоверные различия между баллами по D.Barlow исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $2,95 \pm 1,24$  и  $2,93 \pm 1,14$  против  $0,07 \pm 0,25$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $1,6 \pm 1,04$  и  $1,36 \pm 0,91$  против

0,07± 0,25; p<0,001) и 6 месяцев ( $2 \pm 0,8$  и  $1,49 \pm 0,96$  против  $0,07 \pm 0,25$ ; p<0,001) после нее (Таблица 24).

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи балла по D.Barlow до процедуры и через 3 месяца

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Балл по D.Barlow до процедуры – Балл по D.Barlow через 3 мес.	0,675	Заметная	< 0,001

Таблица 23 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи балла по D.Barlow до процедуры и через 6 месяцев после отмены терапии

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Балл по D.Barlow до процедуры – Балл по D.Barlow через 6 мес.	0,644	Заметная	< 0,001

Таблица 24 – Показатели шкалы D.Barlow пациенток изучаемых групп до терапии, через 3 и через 6 месяцев

Шкала D.Barlow	<i>I группа, локальная гормональная терапия, n=59</i>	<i>II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/100</i>	<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>	<i>P</i>

			<i>0/1 ST/DP, n=55</i>				
	$M \pm \sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	$M \pm \sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	$M \pm \sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	2,95 ± 1,24	2 – 4	2,93 ± 1,14	2 – 4	0,07± 0,25	0-0	<0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 3 месяца после терапии	1,6 ± 1,04	1-2	1,36 ± 0,91	1 – 2			<0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 6 месяцев после отмены терапии	2 ± 0,8	1-3	1,49 ± 0,96	1-2			< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями интенсивности клинических проявлений вульвовагинальной атрофии до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Балл по D.Barlow через 3 мес.}} = 0,558 \times X_{\text{Балл по D.Barlow до процедуры}} - 0,132$$

Так, при увеличении балла по D.Barlow, полученного до терапии, на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,558. Полученная модель объясняет 45,6% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 10).

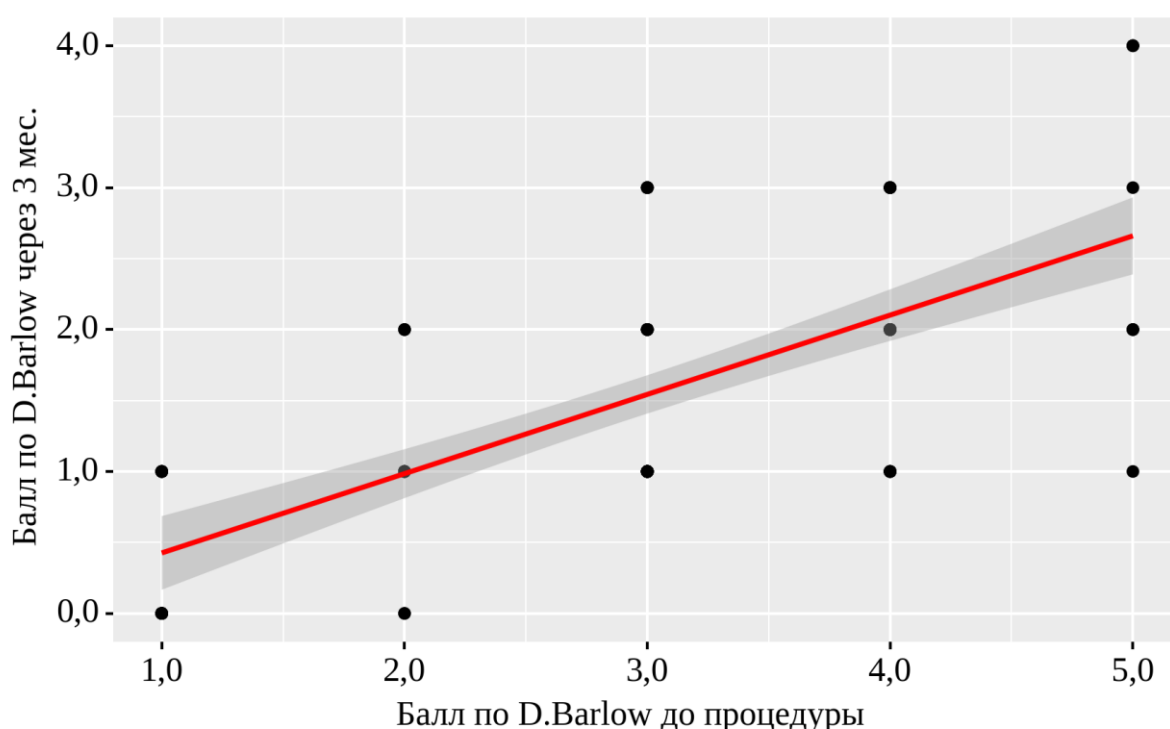


Рисунок 10 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость балла по D.Barlow до процедуры и через 3 месяца

Аналогичная тенденция изменения интенсивности клинических проявлений ПМАВ наблюдалась и через 6 месяцев после отмены терапии, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Балл по D.Barlow через 6 мес.}} = 0,502 \times X_{\text{Балл по D.Barlow до процедуры}} + 0,323$$

Так, при увеличении балла по D.Barlow, полученного до терапии, на 1 следует ожидать его увеличение через 6 месяцев на 0,502. Полученная модель объясняет 41,5% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 11).

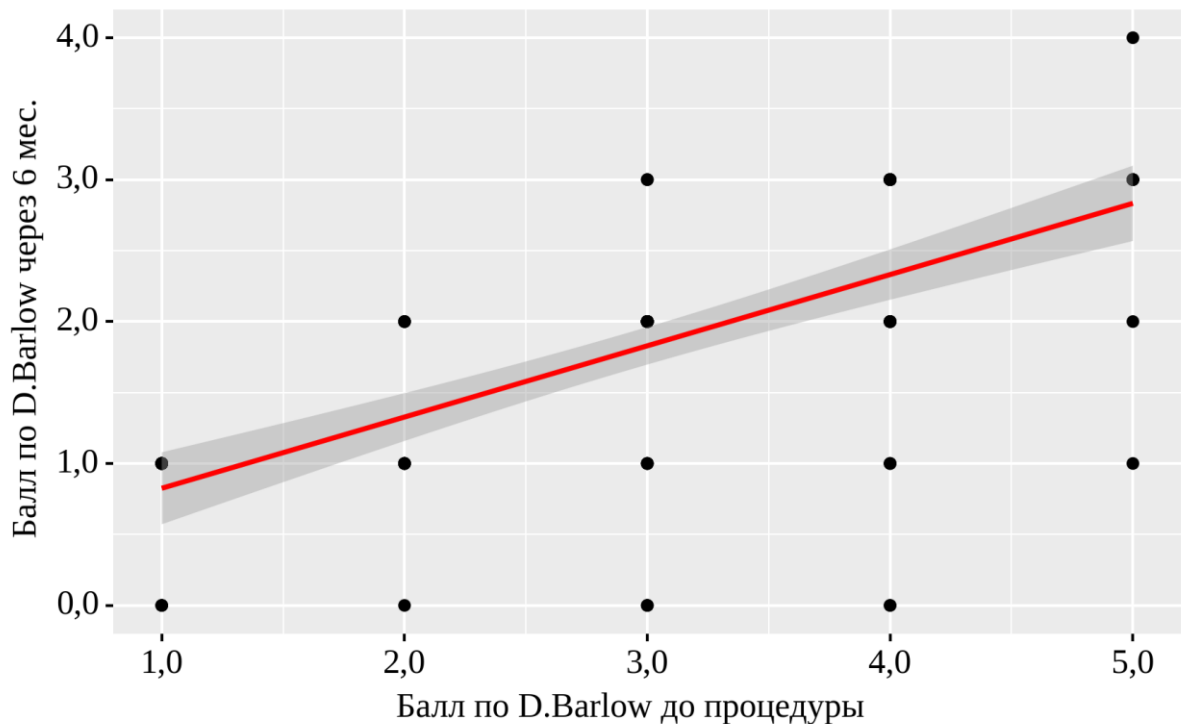


Рисунок 11 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость балла по D.Barlow до процедуры и через 6 месяцев после отмены терапии

С целью оценки интенсивности болевого синдрома, обусловленного диспареунией, у всех пациенток изучаемой когорты использовался подсчет баллов с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Так, средняя величина данного показателя до терапии в I и II группе составила  $4,58 \pm 2,06$  и  $4,24 \pm 2,08$ , соответственно. Через 3 месяца после терапии вульвовагинальной атрофии алгологические показатели в I и II группе достоверно снизились в 1,86 ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,46 \pm 1,32$ ;  $p < 0,001$ ) и 2,3 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $1,84 \pm 1,18$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 27), а через 6 месяцев- в 1,57 ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,92 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,68 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $2,53 \pm 1,63$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 27), соответственно. При этом в ходе анализа между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия интенсивности болевого синдрома через 3 месяца ( $2,46 \pm 1,32$  против  $1,84 \pm 1,18$ ;  $p < 0,001$ ) и через 6 месяцев после отмены



терапии ( $2,92 \pm 1,3$  против  $2,53 \pm 1,63$ ;  $p < 0,001$ ). Важно отметить, что нами были выявлены достоверные различия между алгологическими показателями исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $4,58 \pm 2,06$  и  $4,24 \pm 2,08$  против  $0,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $2,46 \pm 1,32$  и  $1,84 \pm 1,18$  против  $0,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $2,92 \pm 1,3$  и  $2,53 \pm 1,63$  против  $0,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) после нее (Таблица 27).

Таблица 25 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи балла по ВАШ до процедуры и через 3 месяца

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ВАШ до процедуры – ВАШ через 3 мес.	0,788	Высокая	< 0,001

Таблица 26 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи балла по ВАШ до процедуры и через 6 месяцев

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ВАШ до процедуры – ВАШ через 6 мес.	0,907	Умеренная	< 0,001

Таблица 27 – Показатели шкалы ВАШ пациенток изучаемых групп до терапии, через 3 и через 6 месяцев

ВАШ	<i>I группа, локальная гормональна</i>	<i>II группа, лазерное ремоделиров</i>	<i>III группа (группа контроля),</i>	

	я терапия, n=59		ание, 40/1000/100 0/1 ST/DP, n=55		(n=30)		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	4,58 ± 2,06	3 – 7	4,24 ± 2,08	3 – 7	0,1± 0,4	0-0	< 0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 3 месяца после терапии	2,46 ± 1,32	1 – 3	1,84 ± 1,18	1 – 3			< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 6 месяцев после отмены терапии	2,92 ± 1,3	2-4	2,53 ± 1,63	1-4			< 0,001* p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями интенсивности болевого синдрома до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ВАШ через 3 мес.}} = 0,5 \times X_{\text{ВАШ до процедуры}} - 0,061$$

Так, при увеличении балла по ВАШ, полученного до терапии, на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,5. Полученная модель объясняет 62,2% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 12).

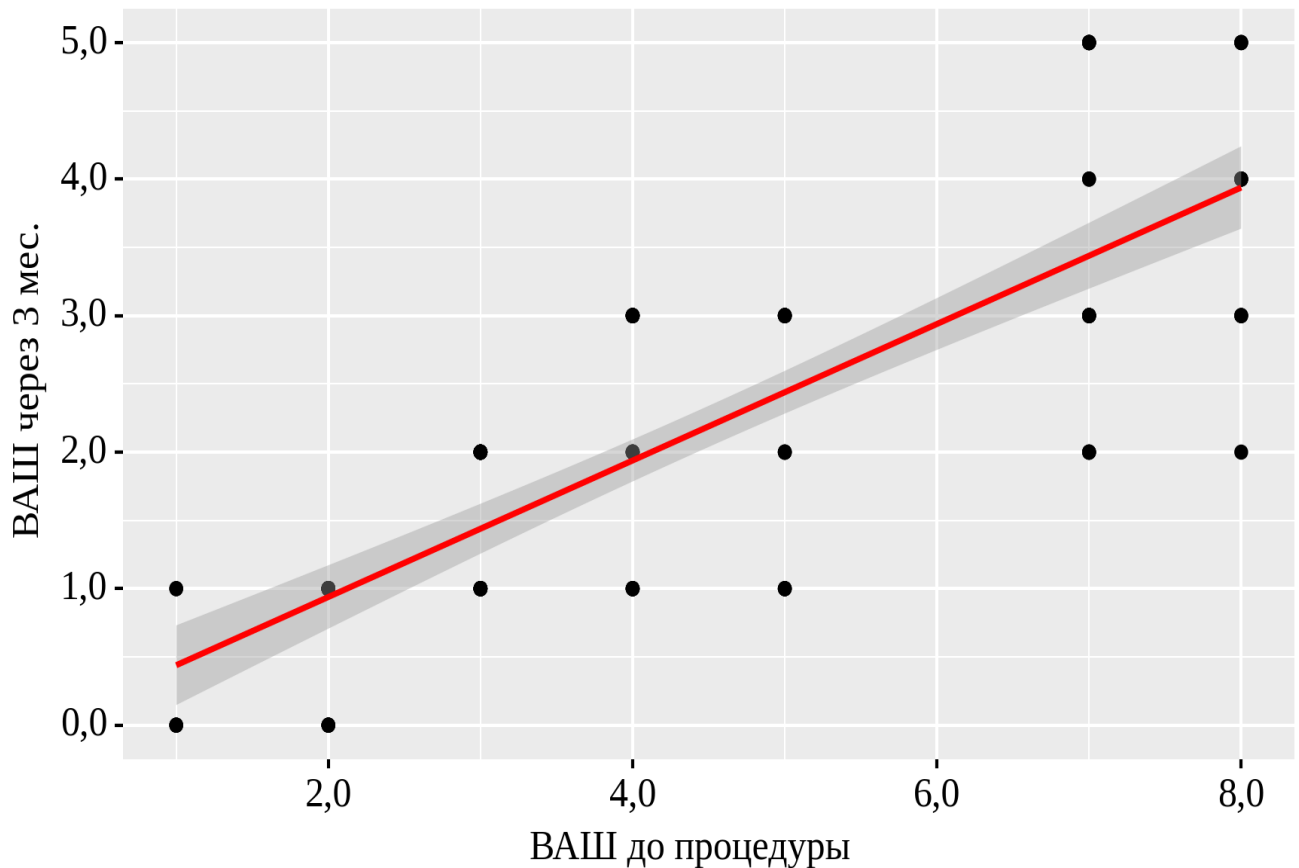


Рисунок 12 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость балла по ВАШ до процедуры и через 3 месяца

Аналогичная тенденция изменения интенсивности болевого синдрома наблюдалась и через 6 месяцев после отмены терапии, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ВАШ через 6 мес.}} = 0,661 \times X_{\text{ВАШ до процедуры}} - 0,168$$

Так, при увеличении алгологических показателей, полученных до терапии, на 1 следует ожидать их увеличение через 6 месяцев на 0,661. Полученная модель объясняет 82,2% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 13).

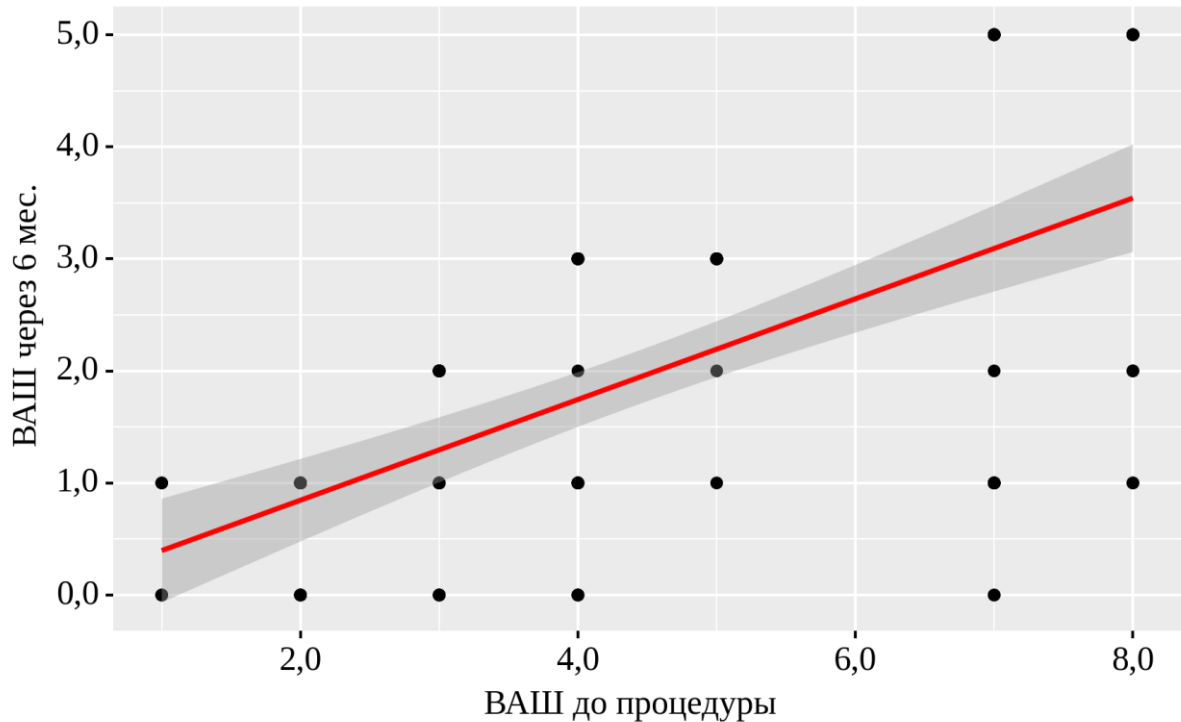


Рисунок 13 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость балла по ВАШ до процедуры и через 6 месяцев после отмены терапии

### Статистический анализ возврата симптомов de novo

В ходе статистического анализа у всех пациенток изучаемой когорты с целью сравнения методов лечения вульвовагинальной атрофии была изучена частота возврата симптомов ПМАВ de novo через 6 месяцев после отмены терапии. Показатели, свидетельствующие о возврате клинических проявлений ПМАВ были разделены на две основные группы: первую группу составили субъективные показатели, включавшие основные вагинальные жалобы (раздражение, зуд, сухость), а вторую- объективные показатели (индекс вагинального здоровья по G.Bachmaann и подсчет баллов по шкале D.Barlow). Так, через 6 месяцев после отмены терапии ПМАВ жалобы на вагинальные симптомы (зуд, раздражение и сухость вульвовагинальной зоны) предъявляли 41% и 18,2% пациенток, сексологические симптомы отмечались у 27,1% и 11,0% пациенток, а жалобы на дизурические расстройства (мочевые симптомы) регистрировались у 16,9% и 3,6% пациенток в исследуемых группах (I и II),

соответственно (Таблица 28). Результаты объективизации возврата симптомов de novo оказались следующими: средний показатель индекса вагинального здоровья во второй группе превысил таковой в первой группе в 1,45 раза ( $4,16 \pm 0,79$  против  $2,86 \pm 0,71$ , соответственно) (Таблица 28). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении полученных баллов по шкале D.Barlow. Так, данный показатель в группе лазерного ремоделирования оказался ниже в 2,74 раза по сравнению с группой, использовавшей локальную гормональную терапию ( $0,96 \pm 0,88$  против  $2,63 \pm 1$ , соответственно) (Таблица 29). В ходе анализа нами не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами в зависимости от всех субъективных показателей (раздражение, зуд, сухость) ПМАВ ( $p= 0,930$ ;  $p=0,402$ ;  $p=0,266$ , соответственно). При этом в ходе исследования мы обнаружили статистически значимые различия между группами в зависимости от показателей индекса вагинального здоровья ( $2,86 \pm 0,71$  против  $4,16 \pm 0,79$ ;  $p < 0,001$ ) и баллов по шкале D.Barlow ( $2,63 \pm 1$  против  $0,96 \pm 0,88$ ;  $p= 0,001$ ) (Таблица 29). Полученные данные свидетельствуют о более благоприятном профиле лазерной ремоделирующей терапии в отношении возврата клинических проявлений ПМАВ de novo.

Таблица 28 – Субъективные симптомы через 6 месяцев после отмены терапии пациенток изучаемых групп

Субъективные симптомы Через 6 мес после отмены терапии	I группа, локальная гормональная терапия, (n=59)		II группа, лазерное ремоделиров ание, 40/1000/1000 /I ST/DP, (n=55)		P	ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Вагинальные симптомы (зуд, раздражение,	24	41,0	10	18,2	0,009	0,324	0,137 –

сухость)							0,766
Сексологические симптомы (диспареуния)	16	27,1	6	11,0	0,028	0,329	0,118 – 0,916
Мочевые симптомы (дизурия, другие расстройства мочеиспускания)	10	16,9	2	3,6	0,03	0,185	0,039 – 0,886

Так, через 6 месяцев после отмены терапии ПМАВ жалобы на вагинальные симптомы (зуд, раздражение и сухость вульвовагинальной зоны) предъявляли 40,7% и 18,2% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно (40,7% (24) против 18,2% (10),  $p=0,009$ ). При этом шансы возврата вагинальных симптомов de novo в группе лазерной ремоделирующей терапии были ниже в 3,086 раза по сравнению с пациентками, использующими локальную гормональную терапию (ОШ = 0,324; 95% ДИ: 0,137 – 0,766, Рисунок 14).

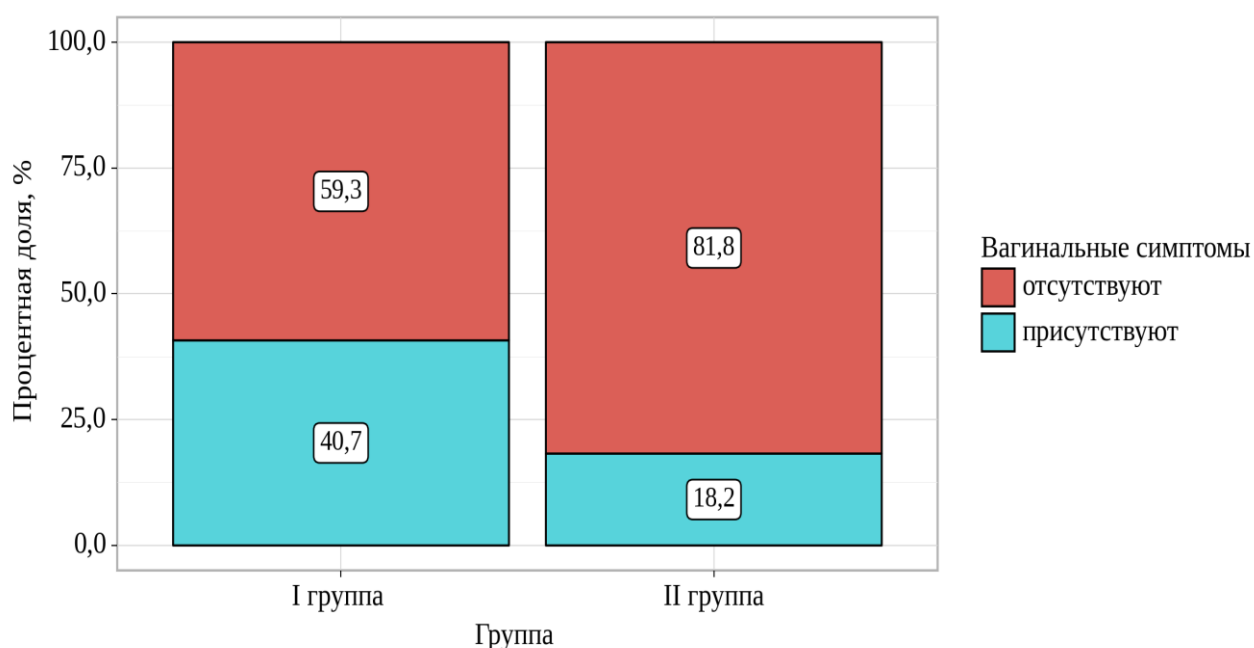


Рисунок 14 – Анализ показателя возврата вагинальных симптомов de novo у пациенток изучаемой когорты через 6 месяцев после отмены терапии

Интересно, что через 6 месяцев после отмены терапии ПМАВ жалобы на сексологические симптомы (диспареуния, снижение качества сексуальной жизни) предъявляли 27,1% и 10,9% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно (27,1% (16) пациенток против 10,9% (6),  $p=0,028$ ). При этом шансы возврата сексологических симптомов *de novo* в группе лазерной ремоделирующей терапии были ниже в 3,039 раза по сравнению с пациентками, использующими локальную гормональную терапию (ОШ = 0,329; 95% ДИ: 0,118 – 0,916, Рисунок 15).

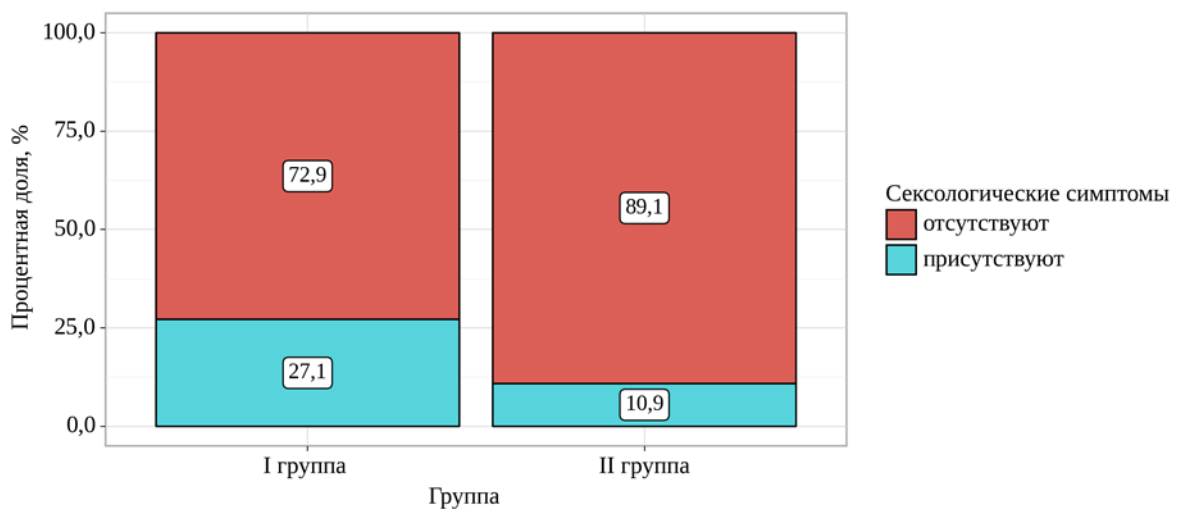


Рисунок 15 – Анализ показателя возврата сексологических симптомов *de novo* у пациенток изучаемой когорты через 6 месяцев после отмены терапии

Вместе с тем следует отметить, что через 6 месяцев после отмены терапии ПМАВ жалобы на мочевые (дизурия, расстройства мочеиспускания) предъявляли 16,9% и 3,6% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно (16,9% (10) против 3,6% (2),  $p=0,03$ ). При этом шансы возврата мочевых симптомов *de novo* в группе лазерной ремоделирующей терапии были ниже в 5,4 раза по сравнению с пациентками, использующими локальную гормональную терапию (ОШ = 0,185; 95% ДИ: 0,039 – 0,886, Рисунок 16).

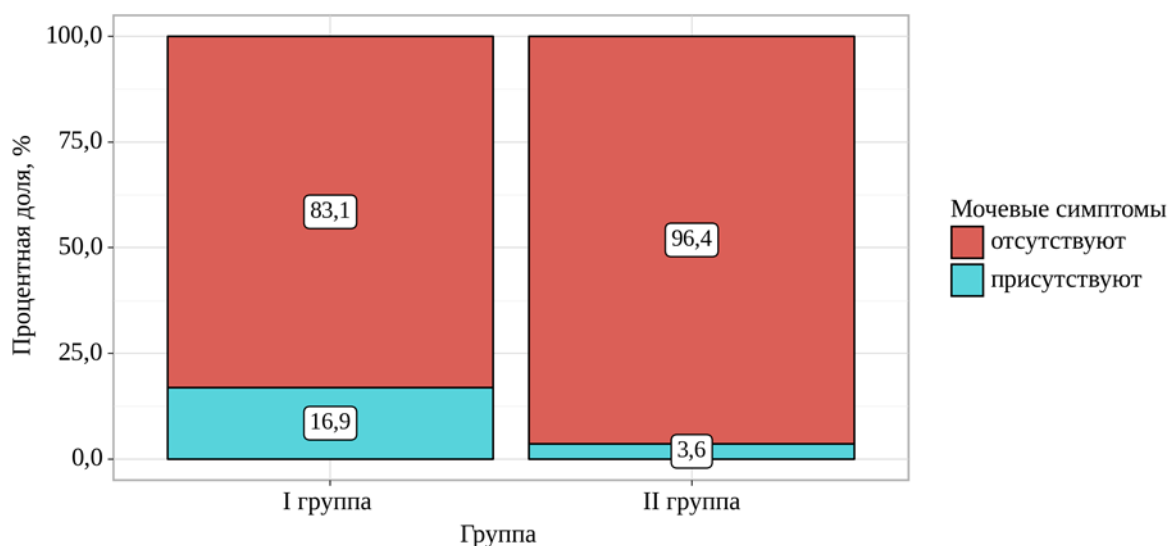


Рисунок 16 – Анализ показателя возврата мочевых симптомов de novo у пациенток изучаемой когорты через 6 месяцев после отмены терапии

Таблица 29 – ИВЗ и шкала D.Barlow через 6 месяцев после отмены терапии пациенток изучаемых групп

Объективные показатели	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Индекс вагинального здоровья (G.Bachmann, 1995)	2,86 ± 0,71	2-3	4,16 ± 0,79	4-5	<0,001
Балл по шкале D.Barlow	2,63 ± 1	2-3	0,96 ± 0,88	0-2	0,001

Установленные различия возврата объективных клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита de novo по шкале D.Barlow и



индекс вагинального здоровья по G.Vachmann наглядно продемонстрированы на Рисунках 17, 18.



Рисунок 17 – Анализ объективных клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита de novo по шкале D.Barlow у пациенток изучаемой когорты через 6 месяцев после отмены терапии

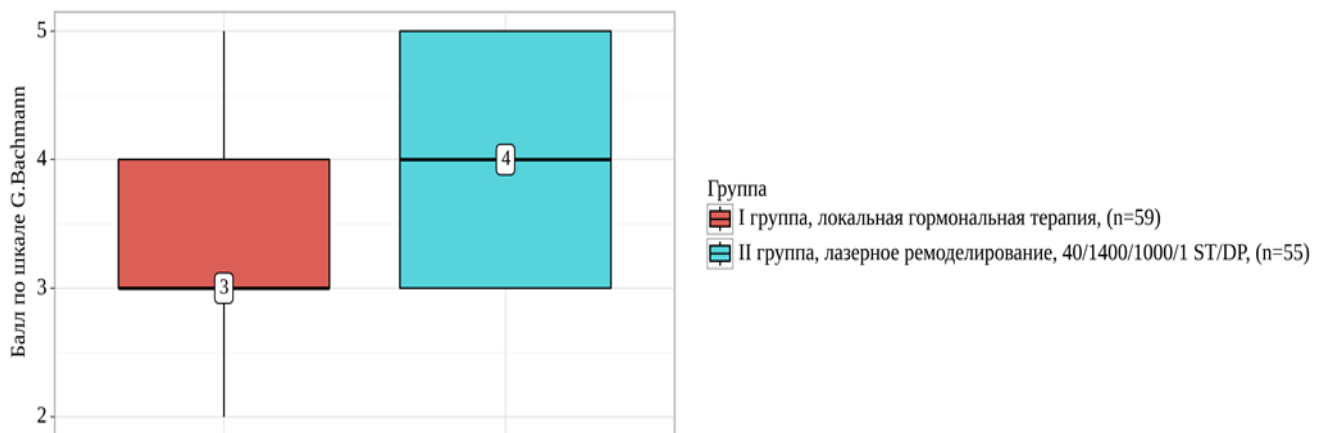


Рисунок 18 – Анализ объективных клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита de novo индекс вагинального здоровья по G.Vachmann у пациенток изучаемой когорты через 6 месяцев после отмены терапии

Таким образом, на основании результатов анализа частоты возврата субъективных и объективных симптомов de novo через 6 мес после отмены терапии постменопаузального атрофического вагинита можно заключить о том,

что при сопоставимой эффективности двух методов лечения постменопаузального атрофического вагинита в восстановлении вагинального здоровья и купирования симптомов, лазерная ремоделирующая терапия имеет достоверные различия ( $p < 0,05$ ) и персонифицированные преимущества в профилактике рецидива симптомов в долгосрочной перспективе.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Следует отметить, что в ходе исследования у всех пациенток был взят биопсийный материал методом панч-биопсии (до 3 мм в диаметре) до лечения и после него. Необходимость проведения морфологических и ИГХ исследований была определена с целью объективизации и повышения конкордантности выполненного научного исследования, а также установленных различий не только пациенток изучаемой когорты, но и из группы морфологического контроля на базе ФГБНУ НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына методами световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимии, соответственно (директор, заведующая лабораторией клинической морфологии – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева).

**Иммуногистохимическое исследование:** оценку результатов ИГХ-исследования с антителами к десмину, коллагену IV типа, VEGF-A, виментину,  $\alpha$ -SMA, CD-31, CD-20 и CD-56 проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности их окраски. Был использован гистологический подсчет Histo-score по формуле  $HS = \sum (P_i \times i)$ , где  $P_i$  – процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (от 0% до 100%),  $i$  – интенсивность окрашивания со значением 0 (отсутствие окрашивания), 1 – слабое (светло-коричневое окрашивание), 2 – умеренное (коричневое окрашивание) и 3 – сильное (темно-коричневое окрашивание).

Для анализа показателей, полученных в ходе морфологического и иммуногистохимического исследования, данные пациенток исследуемых групп сравнивали с группой морфологического сравнения ( $n=30$ ), в которую вошли пациентки, не имеющие верифицированный диагноз «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит». Биоптаты пациенток из группы морфологического сравнения ( $n=30$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии были получены в ходе реконструктивных операций на тазовом дне.

## **Результаты морфологического исследования**

Так, в биоптатах, полученных до терапии, визуализировались следующие структурные нарушения: снижение толщины эпителиального компартмента, атрофия мальпигиева слоя, дезорганизация шиповатых клеток с признаками кариопикноза и кариорексиса, а также кератиноциты с выраженными вакуольными изменениями цитоплазмы [14].

Кроме того, в основе патогенеза ПМАВ лежит структурная дезорганизация базальной мембраны (БМ), оценка состояния которой также служит маркером результативности терапии вульвовагинальной атрофии. Так, до процедуры визуализировалось истончение и фенестрация ее сочленения с эпителиальным пластом.

В биоптатах, полученных до процедуры, визуализировались фиброзные изменения собственной пластинки слизистой оболочки и выраженные нарушения гистоархитектоники с дезорганизацией эластических волокон.

Мышечный слой представлен гладкомышечными пучками, разобщенными между собой, в которых также отмечается структурная дезорганизация. В рыхлой волокнистой соединительной ткани множественные явления коллагенизации. Напротив, в группе морфологического контроля гладкомышечные волокна располагались упорядоченно.

Через 3 месяца после терапии ПМАВ в биоптатах, полученных у пациенток в обеих исследуемых группах, слабо или вовсе не визуализировались признаки гиперкератоза. После терапии отмечалось выраженное увеличение толщины эпителиального компартмента вульвовагинальной зоны с полным восстановлением структурной организации, кератиноциты в мальпигиевом слое расположены упорядоченно и составляют единый пласт.

Если до терапии в кератиноцитах визуализировались выраженные гидропические изменения цитоплазмы, то через 3 месяца после нее выявлялись активно пролиферирующие кератиноциты с умеренной эозинофильной окраской цитоплазмы.

Важно упомянуть и о позитивных изменениях базальной мембраны после терапии ГУМС. Так, в БМ биоптатов, полученных через 3 месяца после терапии, исчезли явления фенестрации, а сама структура образует сосочки с мелкими капиллярами. Также после терапии отмечаются явления ангиогенеза: активно пролиферирующие эндотелиальные клетки, окруженные фибробластами.

Исходя из всего вышесказанного как после процедуры лазерного ремоделирования влагалища, так и после локальной гормональной терапии отмечалась позитивная тенденция в отношении базисных морфологических показателей.

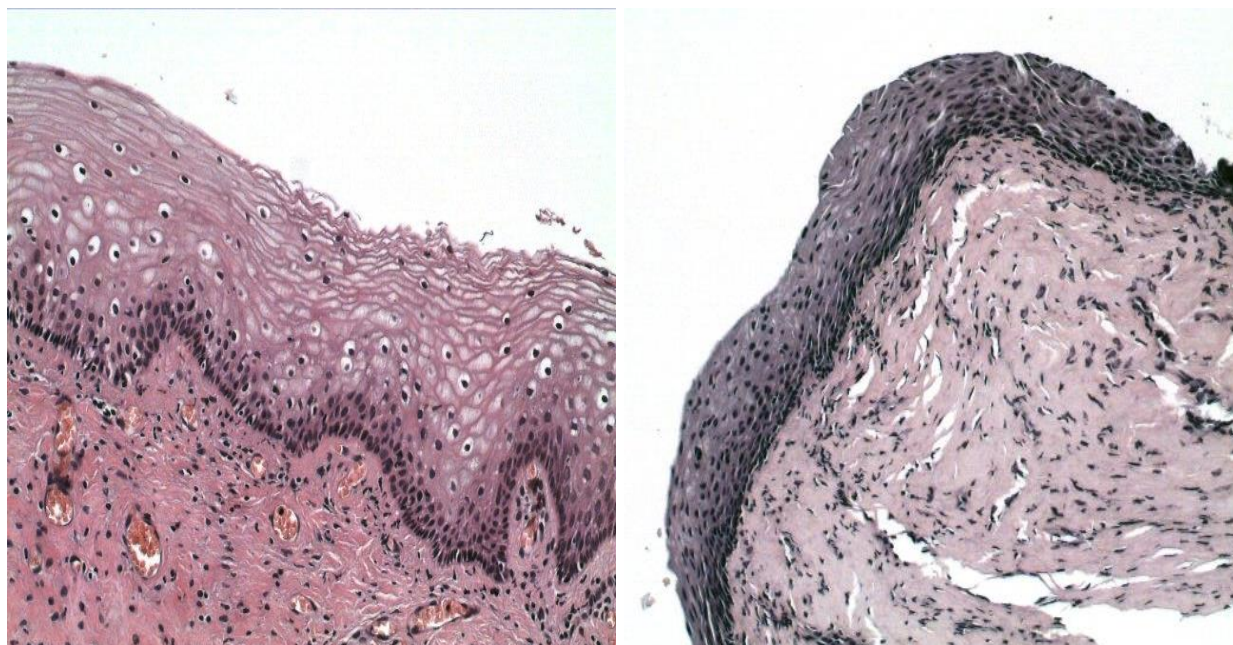


Рисунок 19 – Стенка влагалища (окраска гематоксилином и эозином, увелич.  $\times 200$ ):

а – морфологическая картина без признаков вульво-вагинальной атрофии: многослойный плоский эпителий обычной толщины (25 слоев эпителиальных клеток) со стратификацией и наличием развитой сети капилляров в подслизистой основе, б – морфологическая картина при вульвовагинальной атрофии: многослойный плоский эпителий истончен (10 слоев эпителиальных клеток), со слабой стратификацией и паракератозом, в подлежащей соединительной ткани отмечается резко выраженный фиброз и снижение плотности кровеносных сосудов.

### Результаты иммуногистохимического исследования

С целью динамической оценки терапии ПМАВ проводилось иммуногистохимическое исследование всех биоптатов для измерения экспрессии основных маркеров, нарушение экспрессии которых лежит в основе патогенетического каскада вульвовагинальной атрофии. Результаты экспрессии данных маркеров сравнивались с результатами, полученными в ходе исследования биоптатов пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии из группы морфологического сравнения (n=30).

В основе развития ПМАВ лежит нарушение ангиогенеза и трофики тканей вульвовагинальной зоны, вследствие чего перспективной является ИГХ оценка базисных маркеров васкулогенеза. Одним из главных маркеров эндотелиальной дисфункции является снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста-А (VEGF-A) (Рисунок 20). Так, уровень экспрессии VEGF-A до процедуры в I и II исследуемых группах составлял  $2,19 \pm 0,57$  и  $2,29 \pm 0,63$ , соответственно (Таблица 30, Рисунки 21 и 22). Через 3 месяца после терапии экспрессия данного маркера достоверно увеличилась в 1,19 ( $2,19 \pm 0,57$  против  $2,61 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,14 раза ( $2,29 \pm 0,63$  против  $2,6 \pm 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) в I и II исследуемых группах соответственно (Таблица 30, Рисунки 21 и 22). При этом в ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля как до терапии, так и через 3 месяца после нее ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 30, Рисунки 21 и 22).

Таблица 30 – Экспрессия VEGF до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

<i>VEGF</i>	<i>I группа, локальная гормональн ая терапия, n=59</i>	<i>II группа, лазерное ремоделиро вание, 40/1000/100</i>	<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>	<i>P</i>

			<i>0/1 ST/DP, n=55</i>				
	$M \pm \sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	$M \pm \sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	$M \pm \sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	2,19 ± 0,57	2 – 3	2,29 ± 0,63	2 – 3	3 ± 0,35	3-3	< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 3 месяца после терапии	2,61 ± 0,5	1 – 2	2,6 ± 0,49	1 – 2			< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001

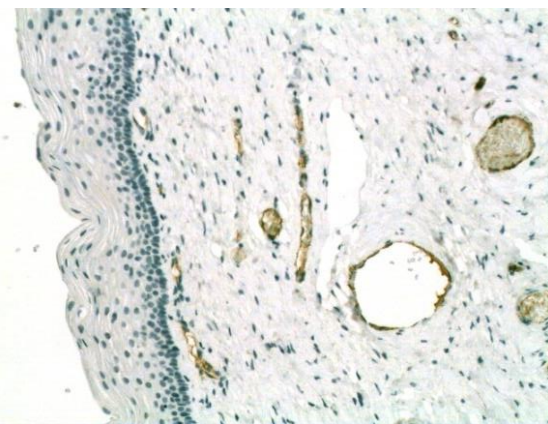


Рисунок 20 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к VEGF-A, докрасивание гематоксилином, ×200): а - без признаков вульвовагинальной атрофии



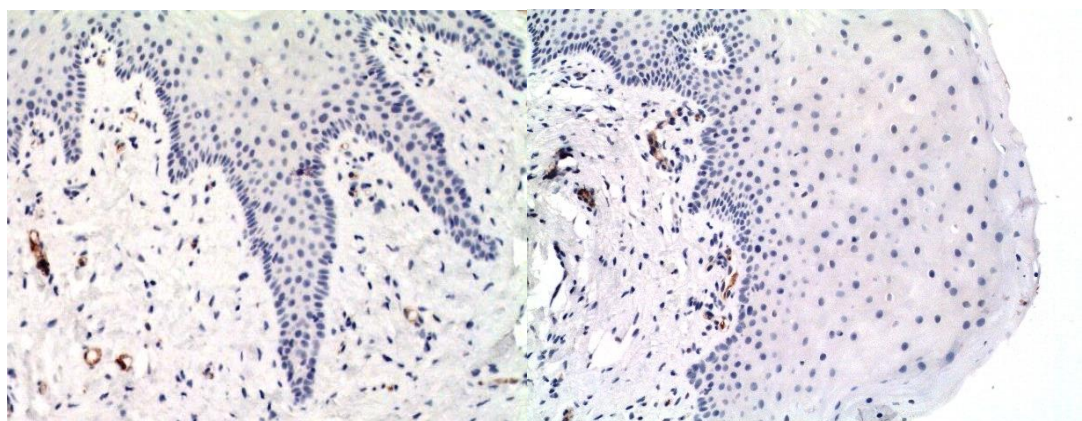


Рисунок 21 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к VEGF-A, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии б – 3 мес. после локальной гормональной терапии

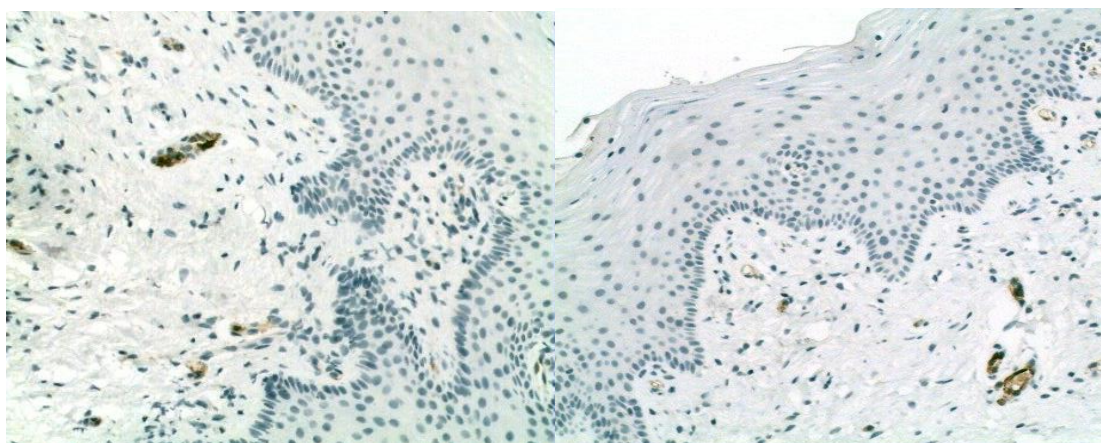


Рисунок 22 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к VEGF-A, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а - до лазерной терапии, б – 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями ангиогенеза до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии (Таблица 31):

$$Y_{\text{VEGF через 3 мес.}} = 0,509 \times X_{\text{VEGF до процедуры}} + 1,467$$

Так, при увеличении показателя экспрессии VEGF-A до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,509. Полученная модель объясняет 38,6% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 23).



Таблица 31 – Анализ корреляционной связи экспрессии VEGF до терапии и через 3 месяца после процедуры

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
VEGF до лечения – VEGF через 3 мес.	0,621	Заметная	< 0,001

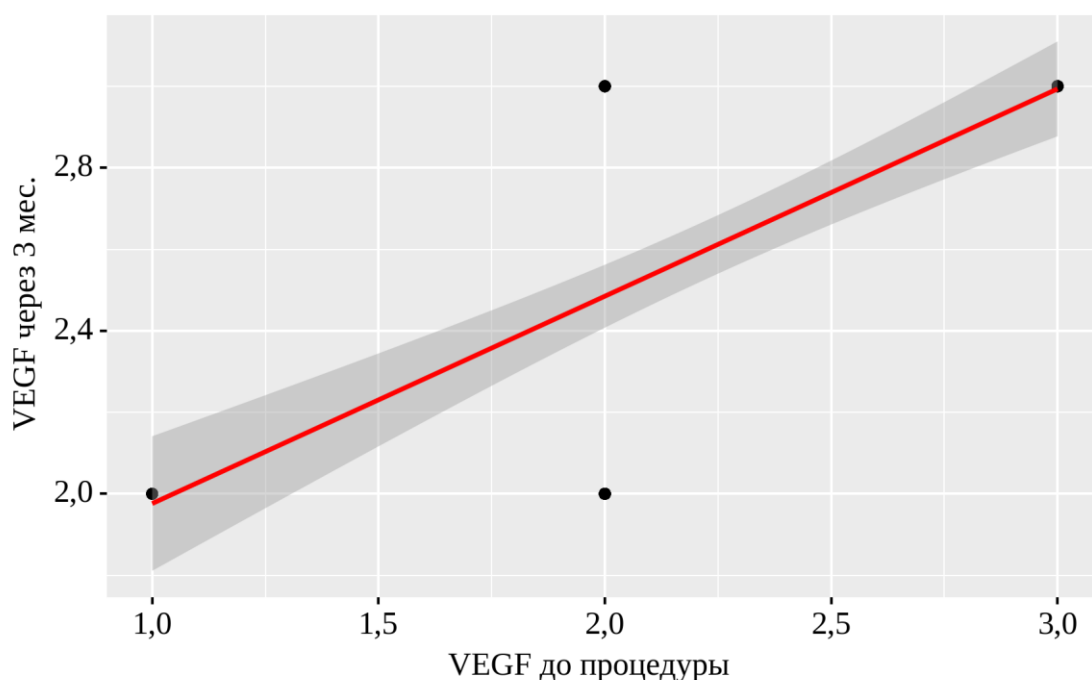


Рисунок 23 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии VEGF до процедуры и через 3 месяца

Однако кроме VEGF-A к не менее важным проангиогенным маркерам относится CD-31, снижение экспрессии которого способствует перфузионным нарушениям вагинальной стенки и также играет важную роль в патогенетическом каскаде развития вульвовагинальной атрофии. Показатель экспрессии кластера дифференцировки 31 у пациенток без признаков ПМАВ составил  $27,67 \pm 1,95$  (Рисунок 24). При этом экспрессия данного маркера до лечения в экспериментальных группах отличалась в меньшую сторону и составила  $13,6 \pm 3,8$  (Рисунок 25) и  $12,75 \pm 4,26$  (Рисунок 26) в I и II группах соответственно. После

проведенной терапии в обеих группах отмечалось повышение экспрессии вышеуказанного маркера ангиогенеза в 1,17 ( $13,6 \pm 3,8$  против  $15,97 \pm 4$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 25) и 1,3 раза ( $12,75 \pm 4,26$  против  $16,69 \pm 4,3$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 26) в I и II исследуемых группах соответственно (Таблица 32). При этом в ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия при сравнении показателей экспрессии CD-31 как до лечения, так и через 3 месяца после него между I и II экспериментальными группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 32).

Таблица 32 – Экспрессия CD-31 до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

CD-31	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55		III группа (группа морфологиче ского сравнения), n=30		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До лечения	$13,6 \pm 3,$ 8	11-17	$12,75 \pm$ 4,26	9-16	$27,67$ $\pm 1,95$	$25,75-$ 30	$P_{III-I} < 0,001$
Через 3 месяца после лечения	$15,97 \pm$ 4	13-19	$16,69 \pm$ 4,3	14-20			$P_{III-II} < 0,001$

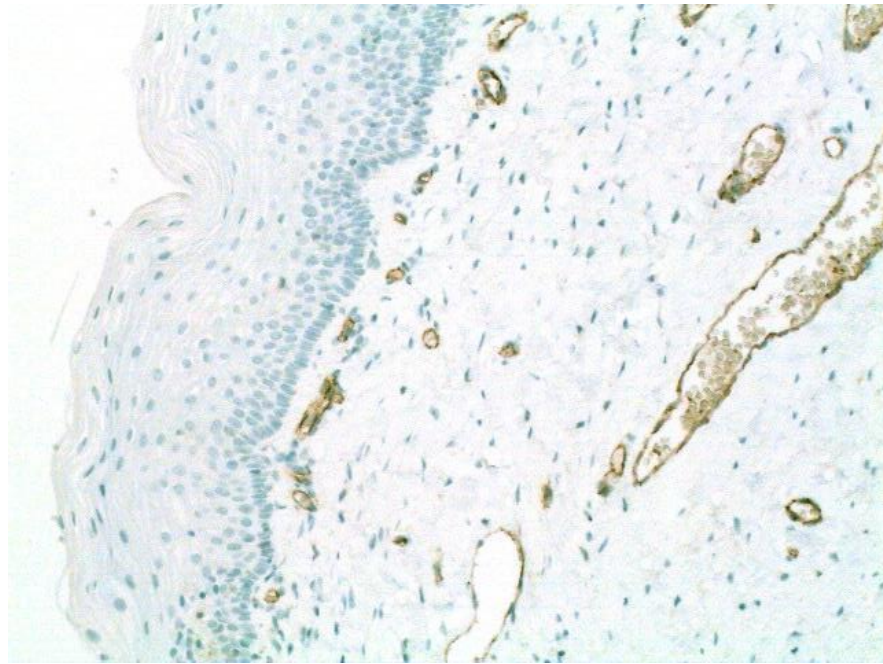
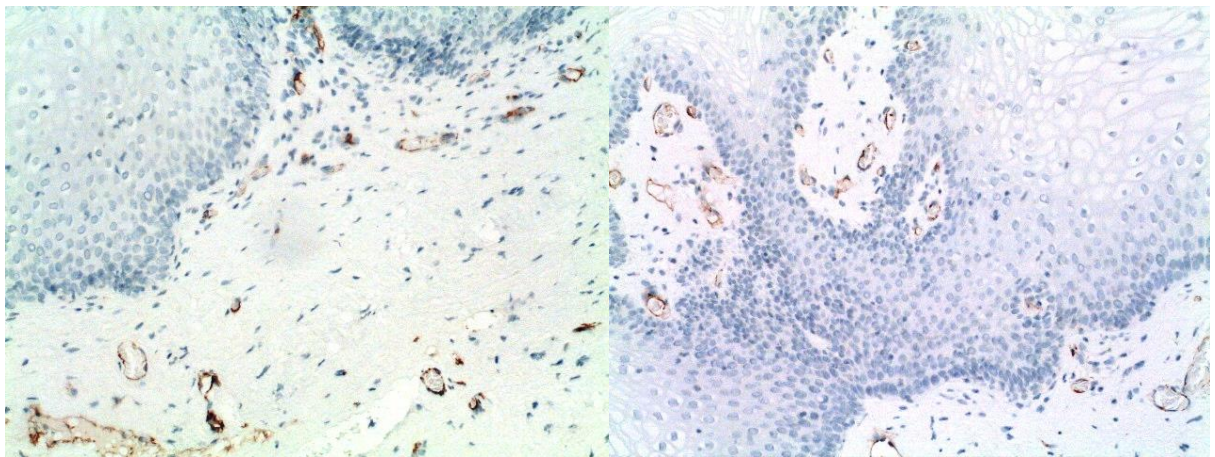


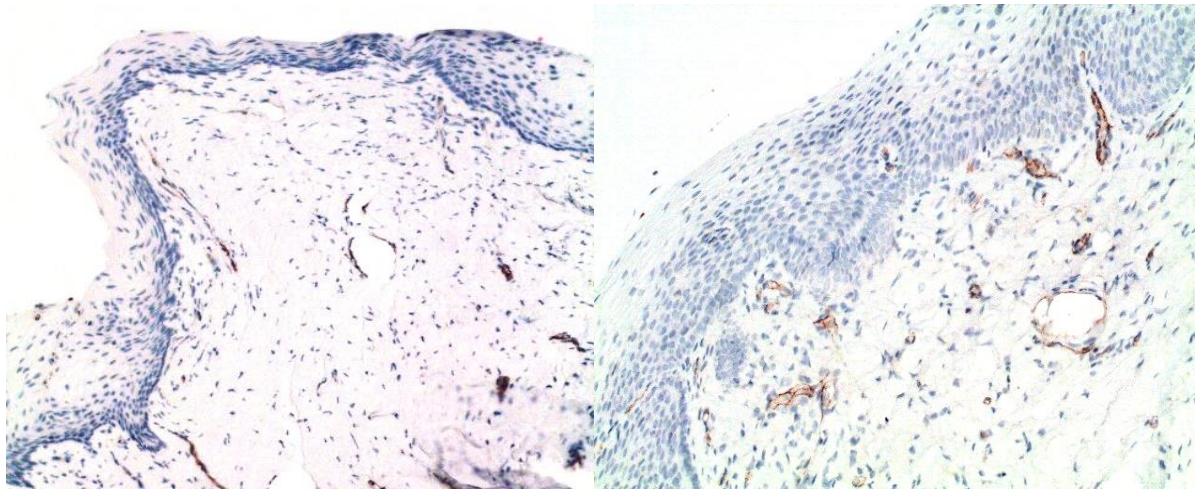
Рисунок 24 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-31, докрасивание гематоксилином,  $\times 200$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 25 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-31, докрасивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии б – 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 26 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-31, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями экспрессии CD-31 до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{CD-31 через 3 мес.}} = 0,727 \times X_{\text{CD-31 до процедуры}} + 6,903$$

Так, при увеличении показателя экспрессии CD-31 до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,727. Полученная модель объясняет 71,6% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 27).

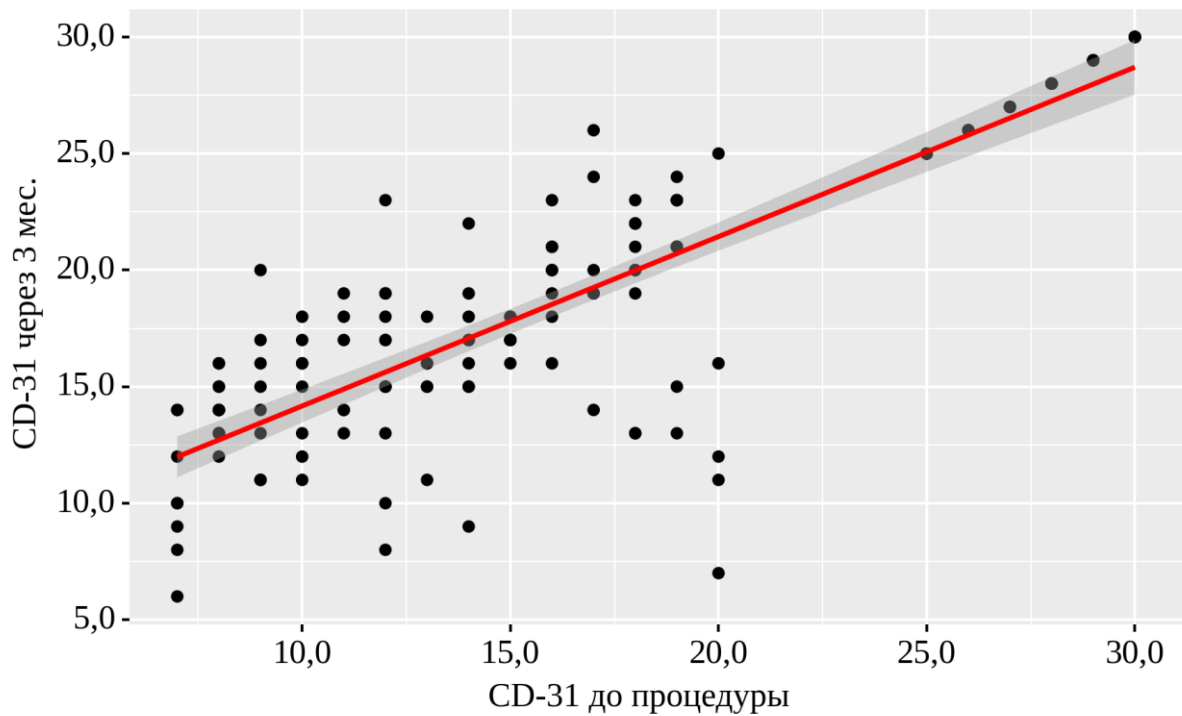


Рисунок 27 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "CD-31 через 3 мес." от показателя "CD-31 до процедуры"

В ходе исследования биоптатов пациенток изучаемой когорты крайне важной являлась оценка пролиферативного потенциала клеток вагинальной стенки, который неуклонно «угасает» ввиду отсутствия стимулирующего воздействия эстрогенов. С этой точки зрения важно упомянуть о крайне перспективном маркере пролиферативного потенциала цитологического пула вульвовагинальной зоны, а именно о Ki-67, экспрессия которого у пациенток без урогенитальной атрофии составила  $33 \pm 1,88$  (Рисунок 28). Вместе с тем экспрессия данного маркера до лечения в экспериментальных группах отличалась в меньшую сторону и составила  $12,05 \pm 9$  (Рисунок 29) и  $14,43 \pm 9,63$  (Рисунок 30) в I и II группах соответственно. После проведенной терапии в обеих группах отмечалось повышение пролиферативного потенциала в 2,67 ( $12,05 \pm 9$  против  $32,23 \pm 6,4$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 29) и 2,21 раза ( $14,43 \pm 9,63$  против  $31,87 \pm 6,73$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 30) в I и II исследуемых группах соответственно (Таблица 33). При этом в ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия при сравнении показателей экспрессии Ki-67 до лечения, экспериментальными

группами и группой морфологического сравнения ( $p < 0,001$ ). Однако при сравнении показателей экспрессии через 3 месяца после проведенной терапии между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p = 0,401$ ) (Таблица 33).

Таблица 33 – Экспрессия Ki-67 до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

Ki-67	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55		III группа (группа морфологическ ого сравнения), n=30		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До лечения	12,05± 9	4,5- 17,1	14,43± 9,63	5,7- 20,6	33±1,8 8	31-35	P <sub>III-I</sub> <0,00 1 P <sub>III-II</sub> <0,00 1
Через 3 месяца после лечения	32,23± 6,4	27,1- 37,2	31,87± 6,73	26,3- 38,7			0,401



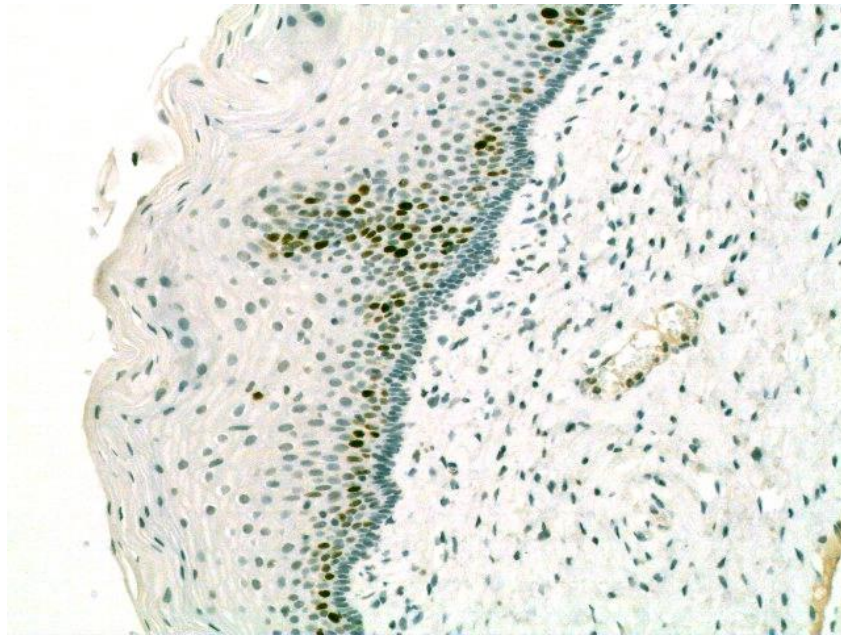
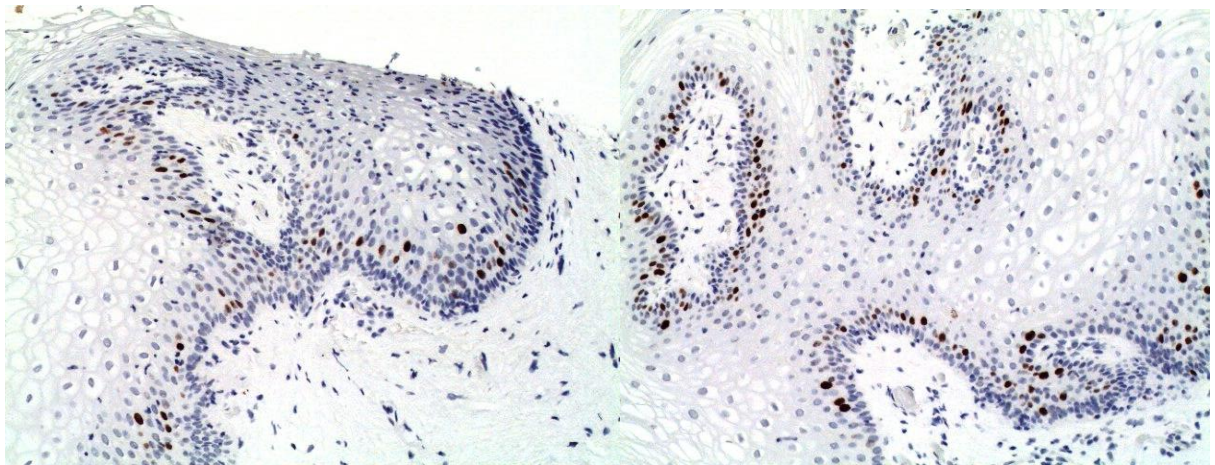


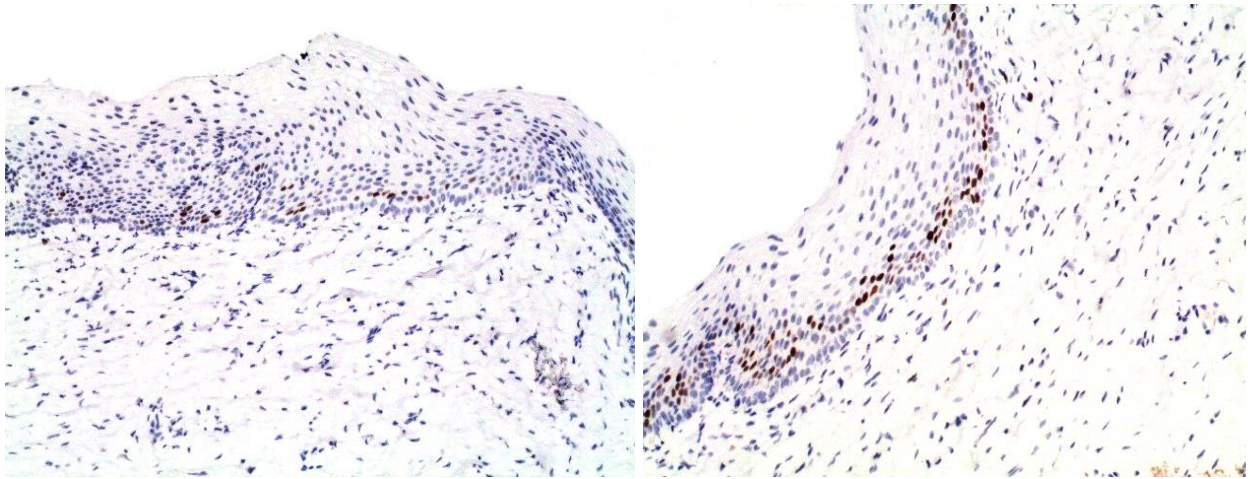
Рисунок 28 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к Ki-67, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 29 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к Ki-67, докрашивание гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии, б – 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 30 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к КІ 67, докрасивание — гематоксилином,  $\times 200$ ): а — до лазерной терапии, б — 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями экспрессии Кі-67 до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Кі67 через 3 мес.}} = 0,048 \times X_{\text{Кі67 до процедуры}} + 30,79$$

Так, при увеличении показателя экспрессии Кі-67 до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,048. Полученная модель объясняет 0,8% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 31).



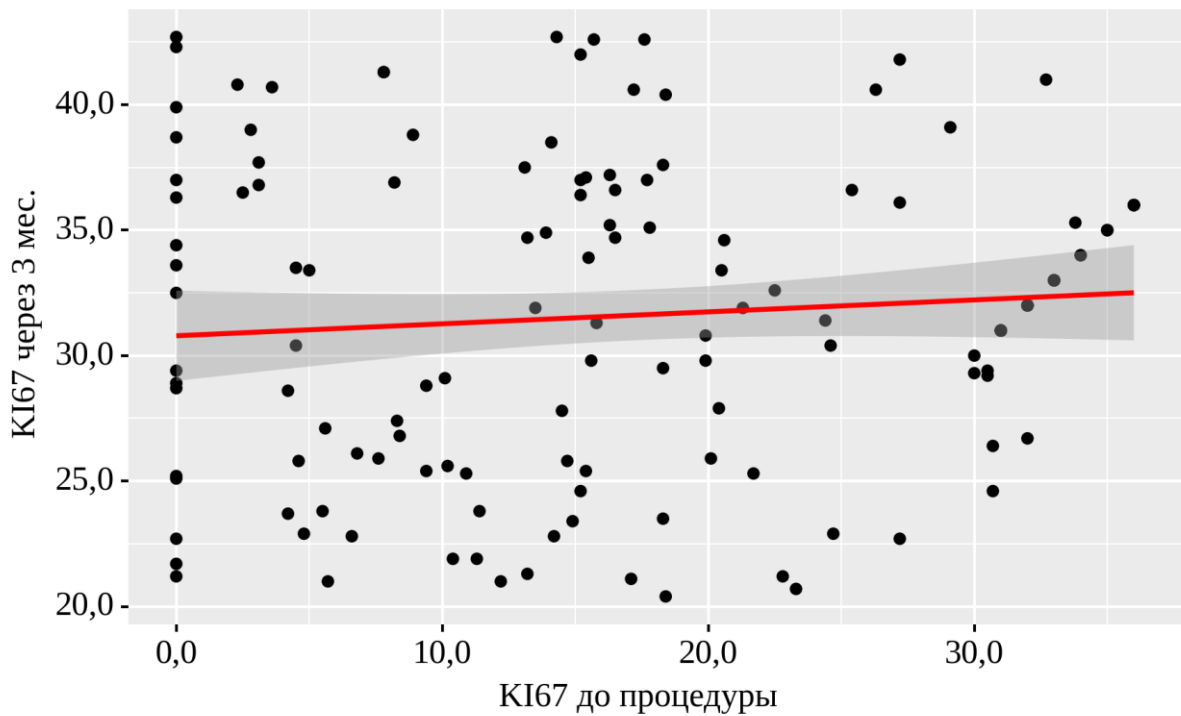


Рисунок 31 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "Ki-67 через 3 мес." от показателя "Ki-67 до процедуры"

Однако важно отметить, что в основе патогенетического каскада вульвовагинальной атрофии кроме ангиогенных и пролиферативных нарушений лежат негативные изменения и соединительнотканного и мышечного компартмента вагинальной стенки. В связи с этим нами были отобраны наиболее удачные с точки зрения показательности и оценки результативности терапии ПМАВ в исследуемых группах, такие как альфа-актин гладкомышечных филаментов ( $\alpha$ -SMA), виментин, десмин, а также коллаген IV типа.

С помощью ИГХ метода нами была измерена экспрессия  $\alpha$ -SMA, которая у пациенток без вульвовагинальной атрофии составила  $3 \pm 0,3$  (Рисунок 32). Вместе с тем средний уровень экспрессии гладкомышечных филаментов до процедуры в I и II исследуемых группах составлял  $2,28 \pm 0,54$  (Рисунок 33) и  $2,31 \pm 0,61$  (Рисунок 34), соответственно. Через 3 месяца после терапии экспрессия данного маркера достоверно увеличилась в 1,15 ( $2,28 \pm 0,54$  против  $2,62 \pm 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 35) и 1,12 раза ( $2,31 \pm 0,61$  против  $2,58 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 34) в I и II исследуемых группах соответственно (Таблица 34). При этом в ходе анализа

нами были выявлена статистически значимые различия экспрессии  $\alpha$ -SMA между исследуемыми группами и группой контроля как до терапии, так и через 3 месяца после нее ( $p_1$  до процедуры  $<0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $<0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $<0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $<0,001$ , соответственно) (Таблица 34).

Таблица 34 – Экспрессия  $\alpha$ -SMA до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

SMA	I группа, локальная гормональн ая терапия, $n=59$		II группа, лазерное ремонделиро вание, 40/1000/100 0/1 ST/DP, $n=55$		III группа (группа контроля), ( $n=30$ )		P
	M $\pm$ $\sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M $\pm$ $\sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M $\pm$ $\sigma$	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	2,28 $\pm$ 0,54	2 – 2	2,31 $\pm$ 0,61	2 – 3	3 $\pm$ 0,3	3-3	< 0,001 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Через 3 месяца после терапии	2,62 $\pm$ 0,49	1 – 2	2,58 $\pm$ 0,5	1 – 2			< 0,001 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$

Таблица 35 – Анализ корреляционной связи экспрессии VEGF до терапии и через 3 месяца после процедуры

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
SMA до процедуры – SMA через 3 мес.	0,516	Заметная	< 0,001

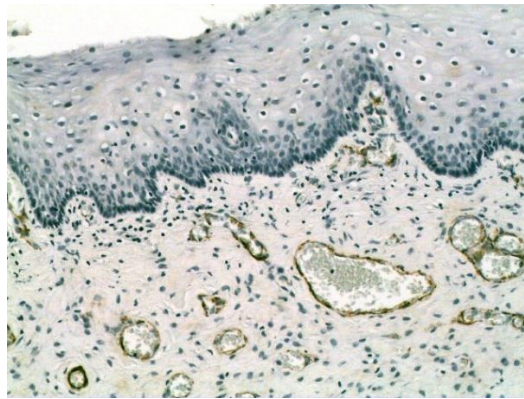
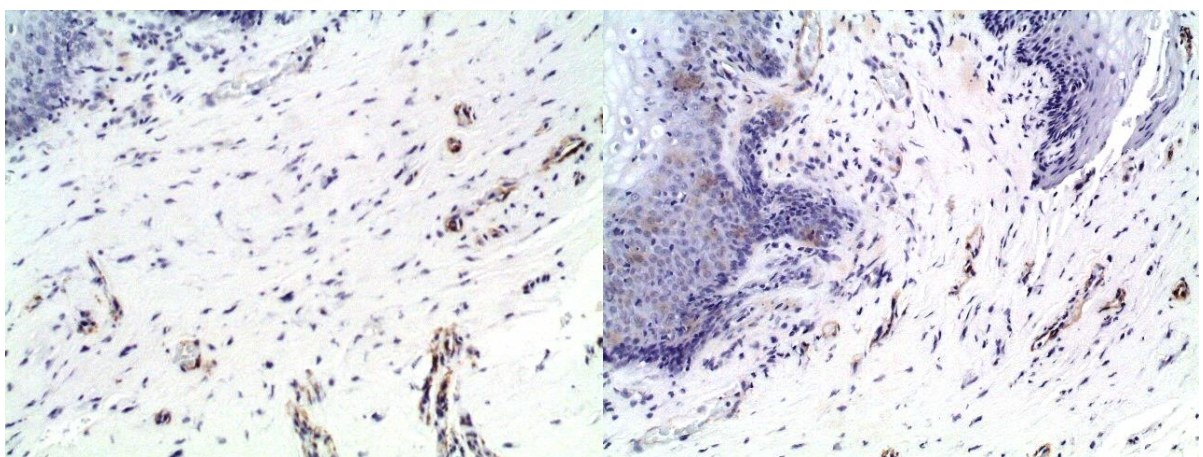


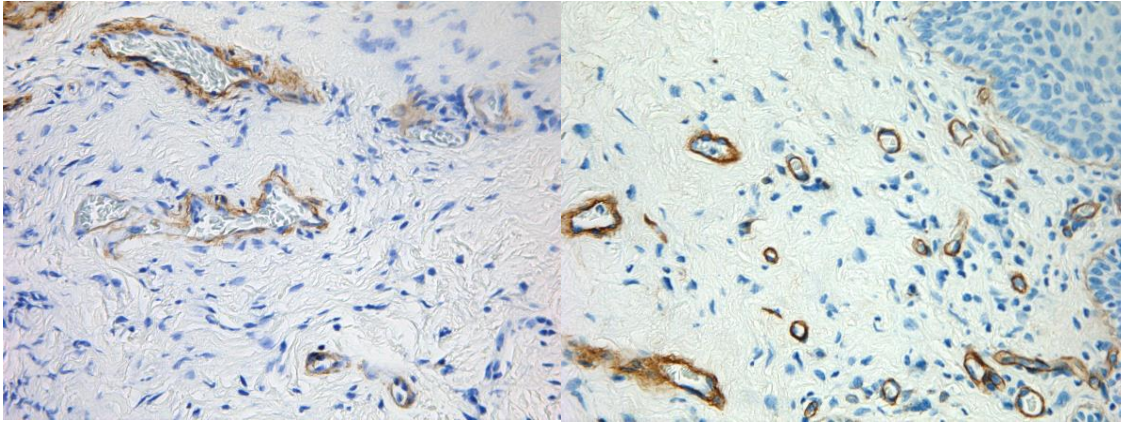
Рисунок 32 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к  $\alpha$ -SMA, докрашивание – гематоксилином,  $\times 200$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 33 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к  $\alpha$ -SMA, докрашивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии б – 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 34 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к  $\alpha$ -SMA, докрасивание – гематоксилином,  $\times 400$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями экспрессии гладкомышечных филаментов до терапии и через 3 месяца после нее (Таблица 35), которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{SMA через 3 мес.}} = 0,454 \times X_{\text{SMA до процедуры}} + 1,591$$

Так, при увеличении показателя экспрессии  $\alpha$ -SMA до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,454. Полученная модель объясняет 26,6% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 35).

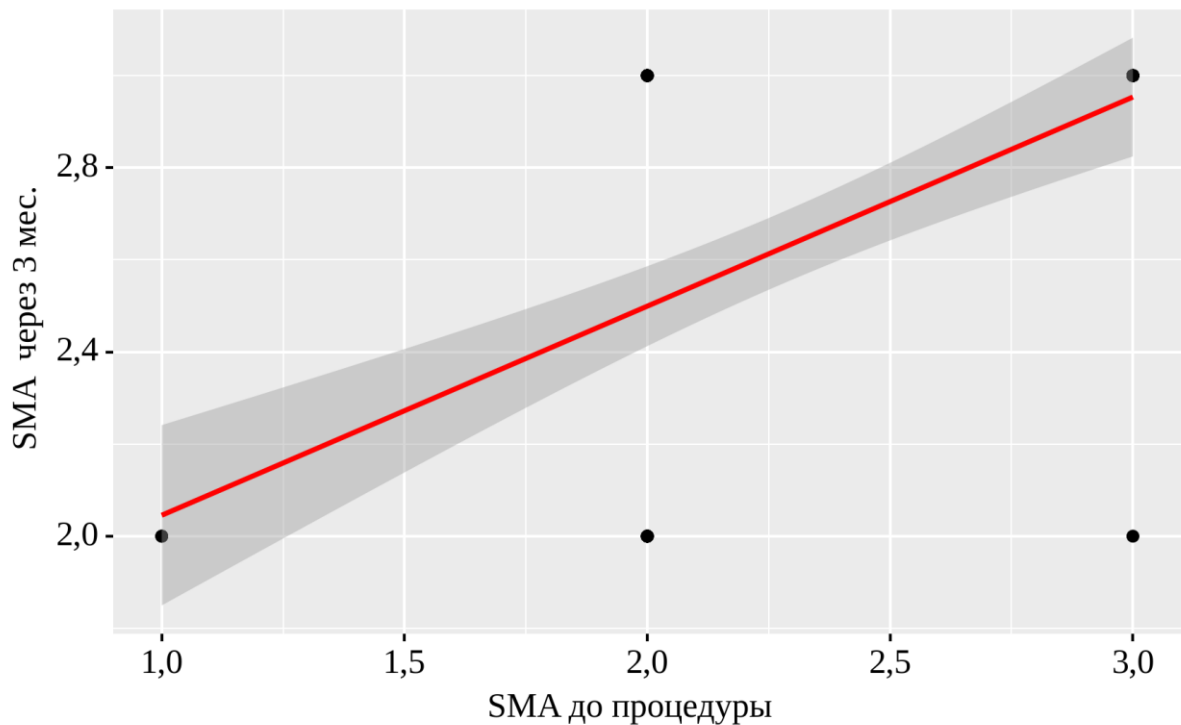


Рисунок 35 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии SMA до процедуры и через 3 месяца

Не менее важным промежуточным филаментом является белок виментин, играющий отнюдь не последнюю роль в формировании цитоплазматического каркаса клеток. Данное свойство характеризует виментин как один из потенциальных предикторов развития вульвовагинальной атрофии, а нарушение его экспрессии, в свою очередь, может являться специфическим звеном столь обширного патогенетического каскада генитоуринарного менопаузального синдрома. Исходя из всего вышесказанного, мы оценили показатель экспрессии виментина у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии, который составил  $2,97 \pm 0,18$  (Рисунок 36). При этом показатели экспрессии вышеуказанного маркера до процедуры в I и II исследуемых группах оказались существенно ниже и составили  $1,86 \pm 0,66$  (Рисунок 37) и  $1,69 \pm 0,66$  (Рисунок 38). Однако после терапии ПМАВ в обеих группах отмечалась позитивная тенденция в отношении показателя экспрессии виментина. Так, у пациенток I и II исследуемых групп отмечается увеличение экспрессии данного маркера в 1,27 ( $1,86 \pm 0,66$  против  $2,36 \pm 0,73$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 37) и 1,43 раза ( $1,69 \pm 0,66$  против

2,41±0,69,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 38), соответственно. При этом в ходе статистического анализа нами были установлены статистически значимые различия между экспрессией промежуточных филаментов как до, так и после лечения между I и II исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 36).

Таблица 36 – Экспрессия промежуточных филаментов до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

<i>Виментин</i>	<i>I группа, локальная гормональная терапия, n=59</i>		<i>II группа, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55</i>		<i>III группа (группа морфологическ ого сравнения), n=30</i>		<i>P</i>
	<i>M ± σ</i>	<i>95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub></i>	<i>M ± σ</i>	<i>95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub></i>	<i>M ± σ</i>	<i>95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub></i>	
<i>До лечения</i>	<i>1,86±0 ,66</i>	<i>1-2</i>	<i>1,69±0 ,66</i>	<i>1-2</i>	<i>2,97±0 ,18</i>	<i>3-3</i>	<i>P<sub>III-I</sub> &lt;0,00 1</i>
<i>Через 3 месяца после лечения</i>	<i>2,36±0 ,73</i>	<i>2-3</i>	<i>2,41±0 ,69</i>	<i>2-3</i>			<i>P<sub>III-II</sub> &lt;0,00 1</i>



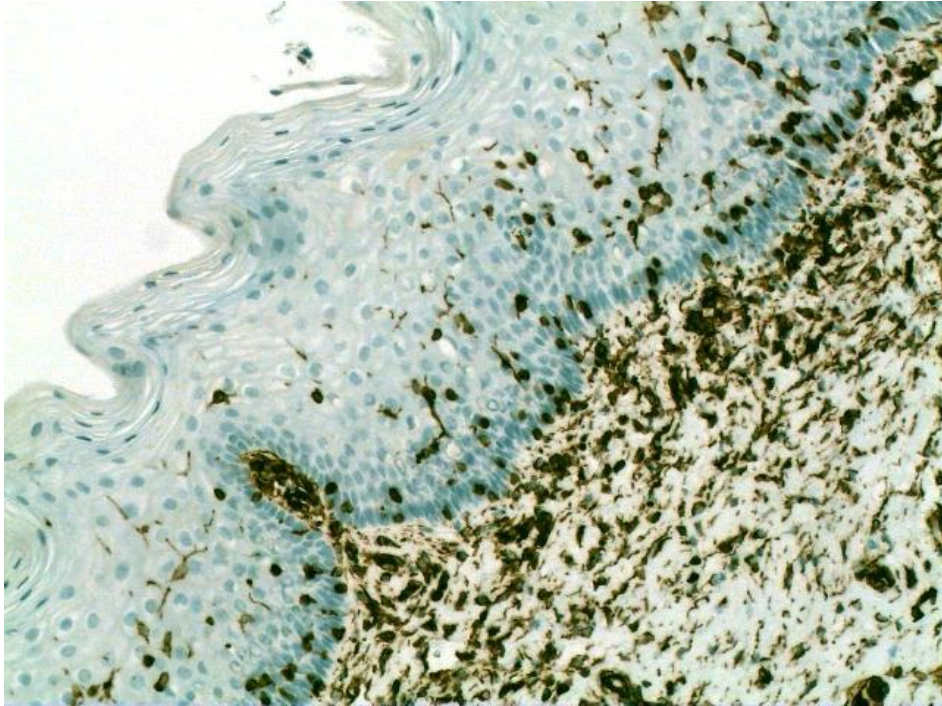
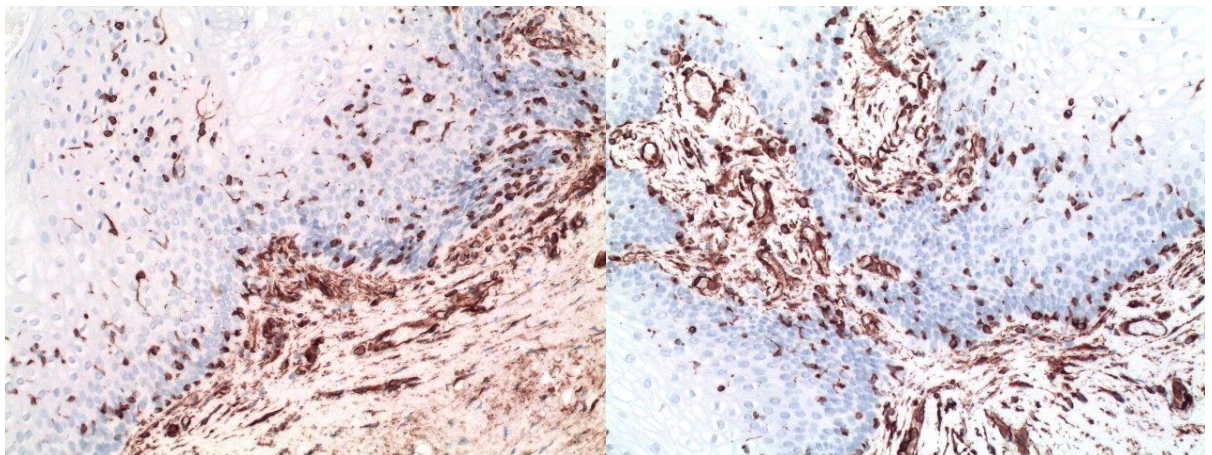


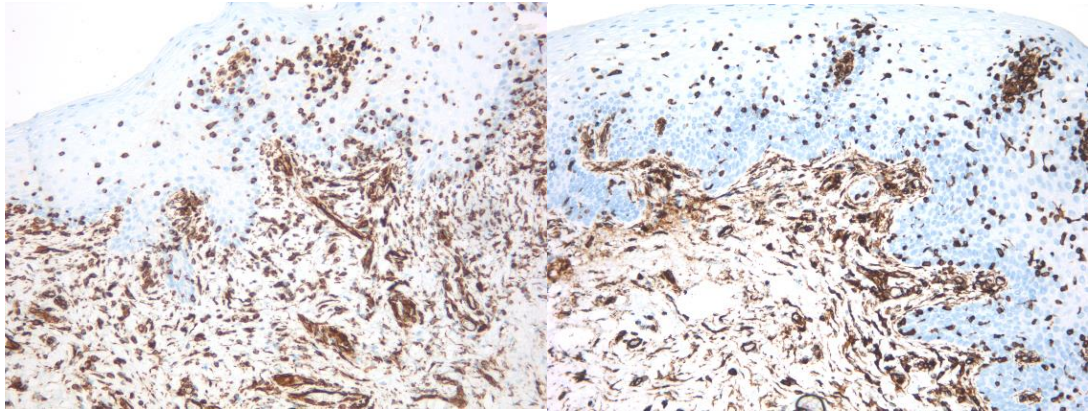
Рисунок 36 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к виментину, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 37 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к виментину, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии  
б – 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 38 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к виментину, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями экспрессии виментина до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Виментин через 3 мес.}} = 0,226 \times X_{\text{Виментин до процедуры}} + 2,048$$

Так, при увеличении показателя экспрессии виментина до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,226. Полученная модель объясняет 6,5% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 39).



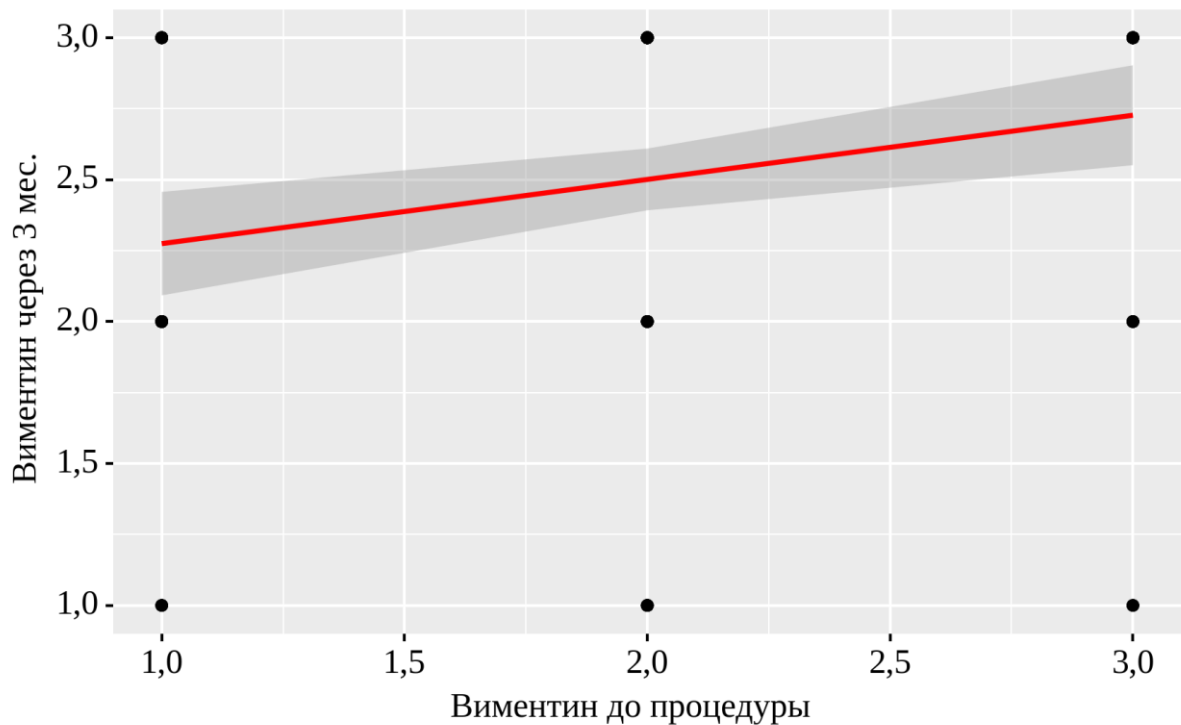


Рисунок 39 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии виментина до процедуры и через 3 месяца

В качестве дополнительного маркера оценки состояния цитоскелета клеток вульвовагинальной зоны была проведена оценки экспрессии промежуточного филамента десмина, снижение которой также потенциально играет важную роль в развитии вульвовагинальной атрофии. Так, экспрессия десмина у пациенток без верифицированного ПМАВ составила  $2,97 \pm 0,18$  (Рисунок 40). При этом показатели экспрессии вышеуказанного маркера до процедуры в I и II исследуемых группах оказались ниже и составили  $2,07 \pm 1,16$  (Рисунок 41) и  $1,87 \pm 1,30$  (Рисунок 42). Однако после терапии ПМАВ в обеих группах отмечалась позитивная тенденция в отношении показателя экспрессии десмина. Так, у пациенток I и II исследуемых групп отмечается увеличение экспрессии данного маркера в 1,32 ( $2,07 \pm 1,16$  против  $2,73 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 41) и 1,49 раза ( $1,87 \pm 1,30$  против  $2,78 \pm 1,91$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 42), соответственно. При этом в ходе статистического анализа нами были установлены статистически значимые различия между экспрессией десмина как до, так и после лечения между I и II исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до

процедуры <0,001;  $p_1$  через 3 мес. <0,001,  $p_2$  до процедуры <0,001;  $p_2$  через 3 мес. <0,001, соответственно, Таблица 37).

Таблица 37 – Экспрессия десмина до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

Десмин	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55		III группа (группа морфологическ ого сравнения), n=30		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До лечения	2,07±1, 16	1-3	1,87±1 ,30	1-3	4,53±0 ,68	4-5	P <sub>III-I</sub> <0,00 1 P <sub>III-II</sub> <0,00 1
Через 3 месяца после лечения	2,73±1, 6	2-4	2,78±1 ,91	1-4			P <sub>III-I</sub> <0,00 1 P <sub>III-II</sub> <0,00 1

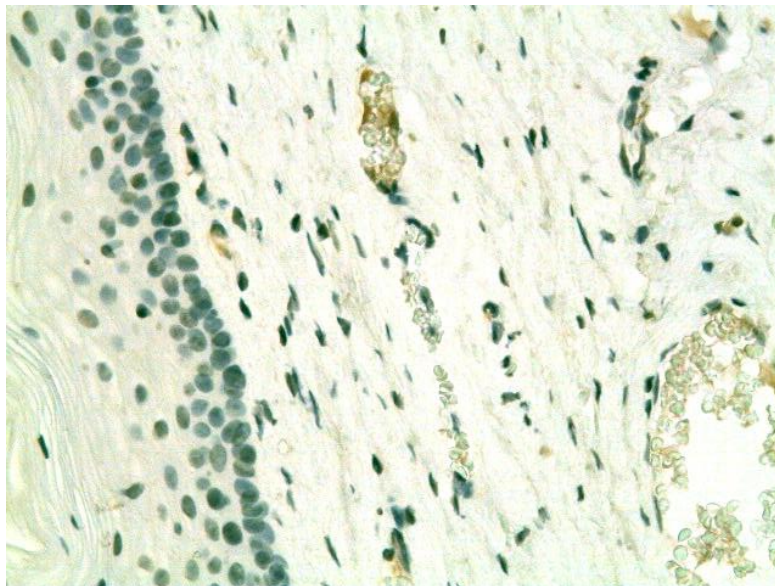
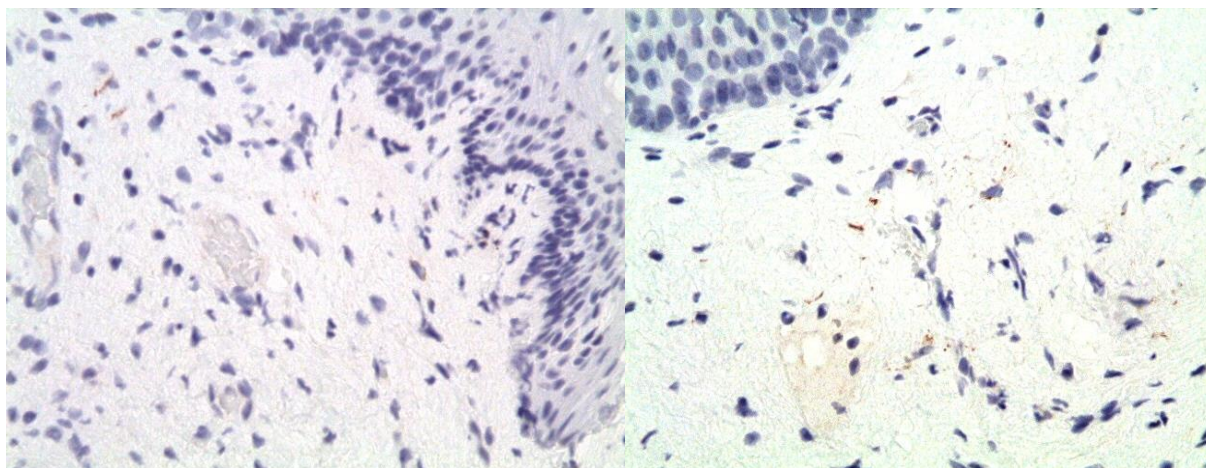


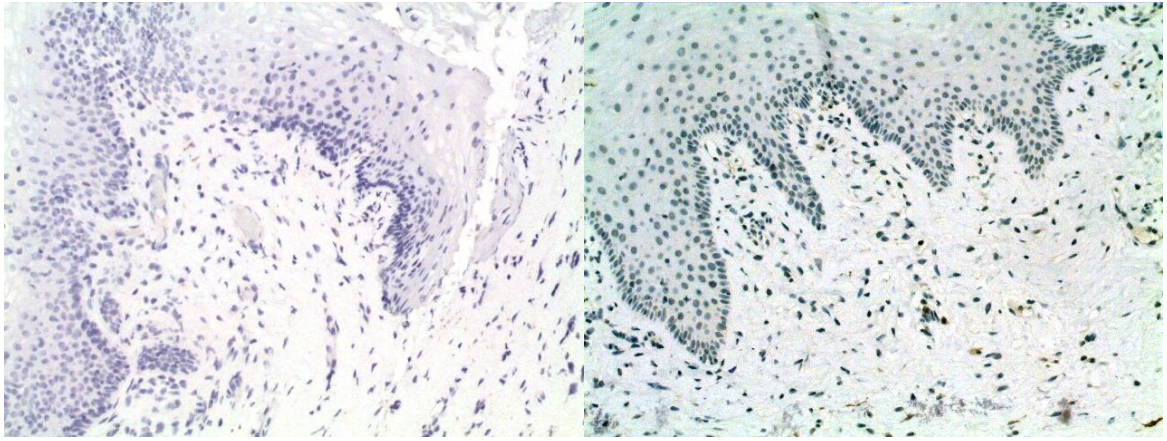
Рисунок 40 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к десмину, докрасивание — гематоксилином,  $\times 400$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 41 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к десмину, докрасивание — гематоксилином,  $\times 400$ ): а — до локальной гормональной терапии б — 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 42 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к десмину, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями экспрессии десмина до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Десмин через 3 мес.}} = 0,803 \times X_{\text{Десмин до процедуры}} + 1,113$$

Так, при увеличении показателя экспрессии десмина до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,803. Полученная модель объясняет 50,3% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 43).

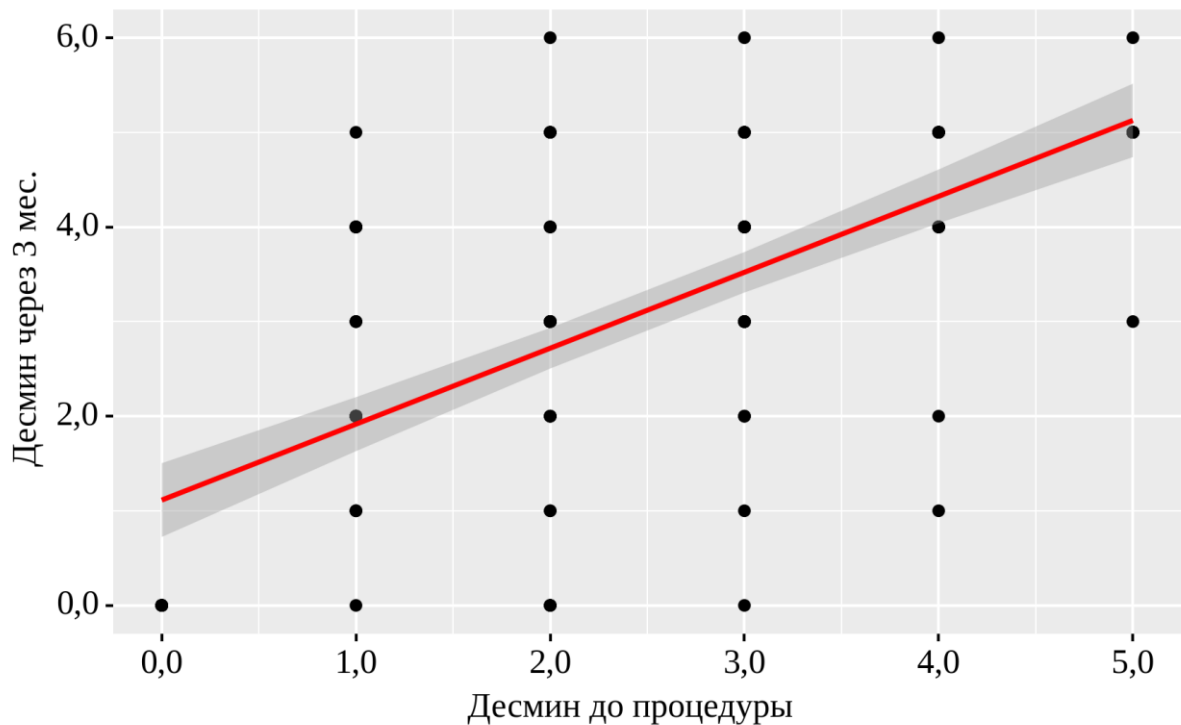


Рисунок 43 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии десмина до процедуры и через 3 месяца

Кроме всех вышеперечисленных патогенетических стигм ГУМС, в основе развития вульвовагинальной атрофии ключевую роль играет дезорганизация базальной мембраны на границе эпителиального и соединительнотканного компартмента вагинальной стенки. В этой связи нами была проведена оценка экспрессии ключевого маркера, составляющего основу базальной мембраны, а именно коллагена IV типа. Так, экспрессия данного маркера у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $35 \pm 2,62$  (Рисунок 44). При этом показатели экспрессии вышеуказанного маркера в I и II исследуемых группах оказались ниже и составили  $14,63 \pm 9,01$  (Рисунок 45) и  $16,78 \pm 10,13$  (Рисунок 46). Однако после терапии ПМАВ в обеих группах отмечалась позитивная тенденция в отношении показателя экспрессии коллагена IV типа. Так, у пациенток I и II исследуемых групп отмечается увеличение экспрессии данного маркера в 1,25 ( $14,63 \pm 9,01$  против  $18,33 \pm 10,83$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 45) и 1,22 раза ( $16,78 \pm 10,13$  против  $20,51 \pm 11,50$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 46), соответственно. При этом в ходе статистического анализа нами были установлены статистически значимые

различия между экспрессией коллагена IV типа как до, так и после лечения между I и II исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $<0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $<0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $<0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $<0,001$ , соответственно) (Таблица 38).

Таблица 38 – Экспрессия коллагена IV типа до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

Коллаген IV	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, 40/1000/1000/1 ST/DP, n=55		III группа (группа морфологическ ого сравнения), n=30		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До лечения	14,63± 9,01	7-21	16,78± 10,13	7-27	35±2,6 2	32- 37,25	P <sub>III-I</sub> $<0,001$ 1 P <sub>III-II</sub> $<0,001$ 1
Через 3 месяца после лечения	18,33± 10,83	7-21	20,51± 11,50	11-31			P <sub>III-I</sub> $<0,001$ 1 P <sub>III-II</sub> $<0,001$ 1



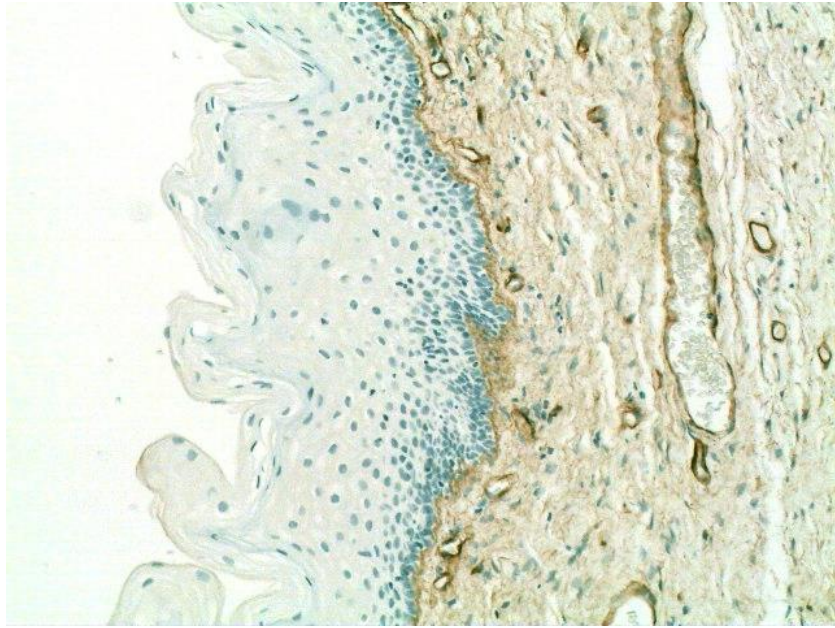
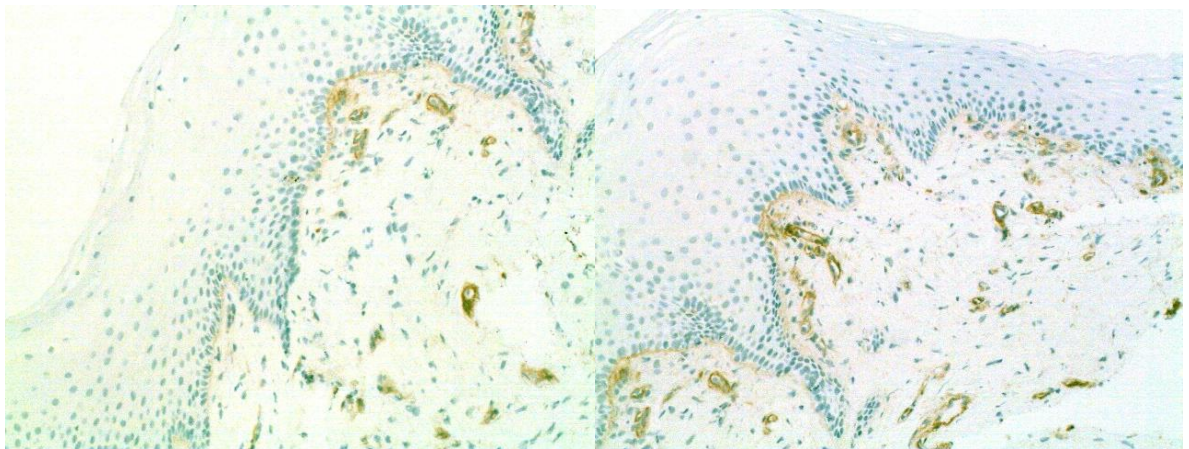


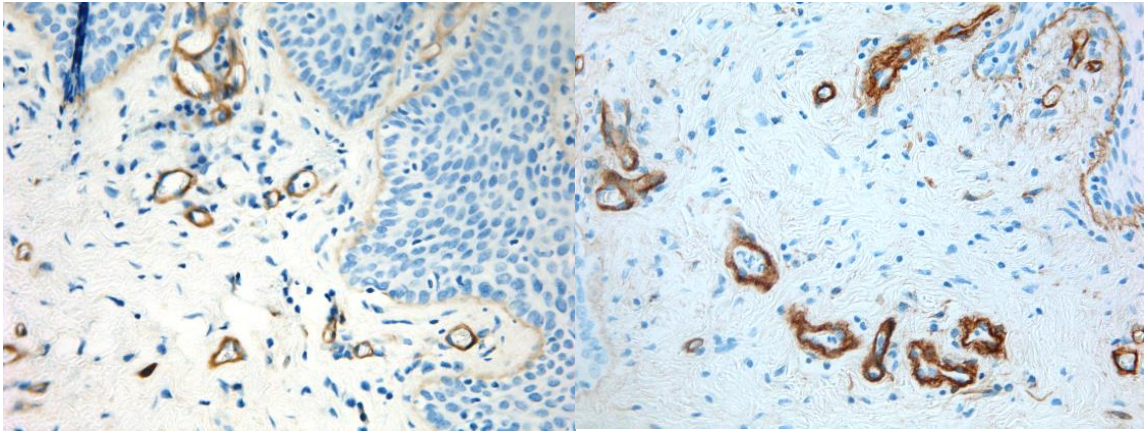
Рисунок 44— Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к коллагену IV типа, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 45 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к коллагену IV типа, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии  
б – 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 46 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к коллагену IV типа, докрасивание – гематоксилином,  $\times 400$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями экспрессии коллагена IV типа до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Коллаген IV типа через 3 мес.}} = 0,967 \times X_{\text{Коллаген IV типа до процедуры}} + 3,617$$

Так, при увеличении показателя экспрессии коллагена IV типа до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,967. Полученная модель объясняет 91,0% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 47).



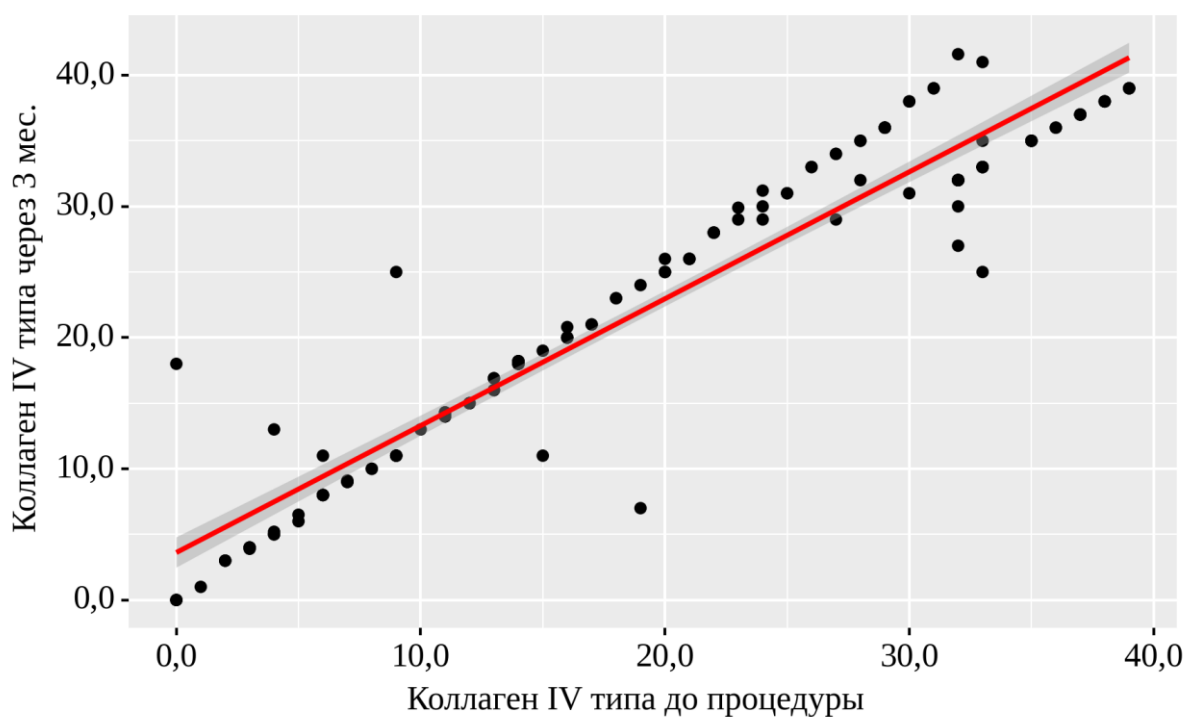


Рисунок 47 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии коллагена IV типа до процедуры и через 3 месяца

В связи с тем, что в основе патогенеза ПМАВ кроме вышеперечисленных механизмов также лежит и нарушение локального иммунного гомеостаза, в ходе проведенного исследования мы оценили динамические изменения экспрессии спектра провоспалительных агентов как в стромальном, так и эпителиальном компартментах вагинальной стенки, среди которых отмечаются CD-4, CD-8, CD-20, CD-138, а также CD-56.

В ходе анализа нами была оценена экспрессия CD-4 в строме, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,37 \pm 0,33$  (Рисунок 48). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $5,04 \pm 2,80$  (Рисунок 49) и  $4,82 \pm 2,77$  (Рисунок 50), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии стромального CD-4 в 1,31 ( $5,04 \pm 2,80$  против  $3,86 \pm 1,48$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 49) и 1,2 ( $4,82 \pm 2,77$  против  $4,03 \pm 1,27$ ,  $p < 0,001$ ) раза (Рисунок 50, Таблица 39) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически



		$\sigma$	ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	$\sigma$	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	$\sigma$	ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Строма	До лечения	5,04± 2,80	2,6 – 7,8	4,82 ±2, 77	2-7,6	0,37 ±0, 33	0- 0,6	R <sub>III</sub> - I<0,001  R <sub>III</sub> - II<0,001
	Через 3 месяца после лечения	3,86± 1,48	2,8 – 5,2	4,03 ±1, 27	3-4,9			R <sub>III</sub> - I<0,001  R <sub>III</sub> - II<0,001
Эпителий	До лечения	4,31± 2,43	2- 6,3	4,91 ±2, 84	2-8	0,36 ±0, 28	0,1- 0,63	R <sub>III</sub> - I<0,001  R <sub>III</sub> - II<0,001
	Через 3 месяца после лечения	2,14± 1,19	1,2 – 3,2	1,94 ±1, 20	0,9- 2,8			R <sub>III</sub> - I<0,001  R <sub>III</sub> - II<0,001

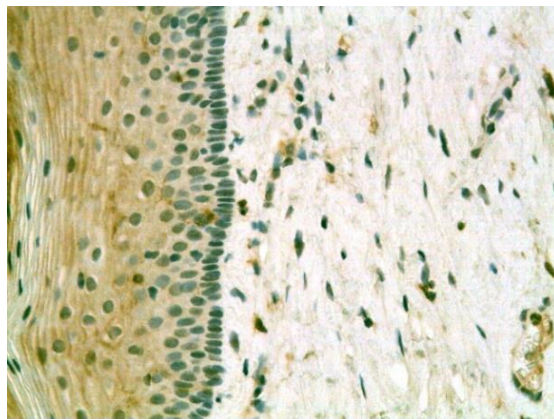
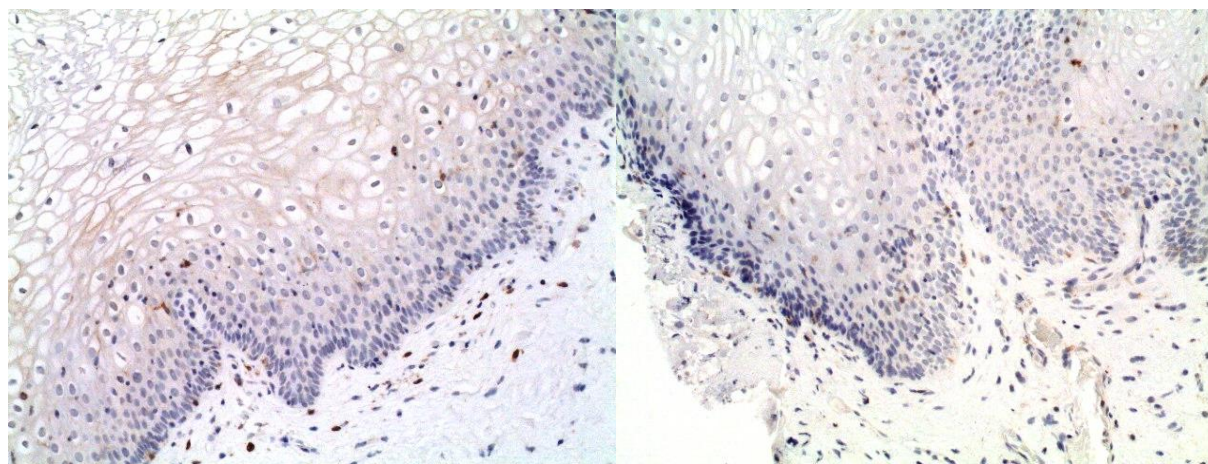


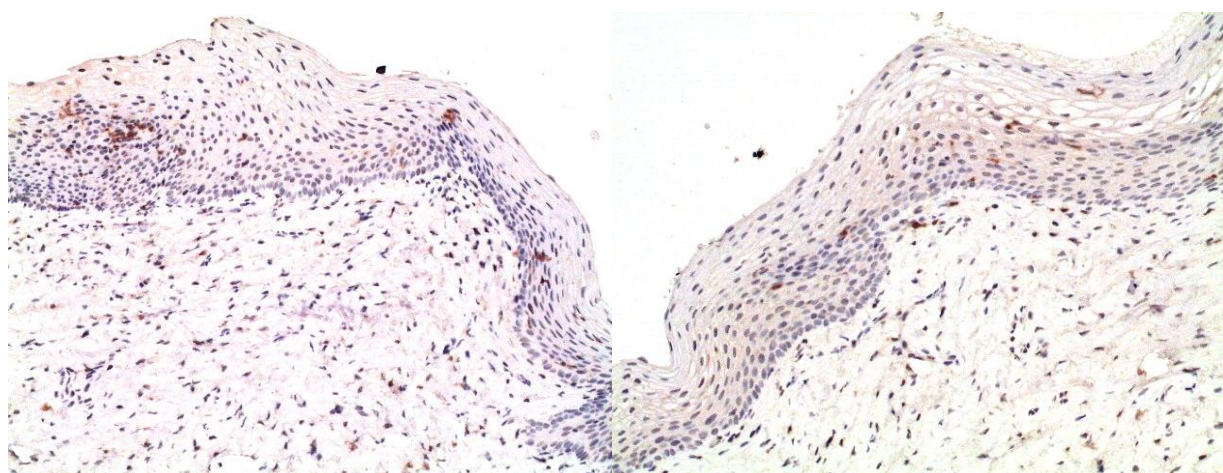
Рисунок 48 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-4, докрасивание – гематоксилином, ×400) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 49 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-4, докрасивание — гематоксилином,  $\times 200$ ): а — до локальной гормональной терапии б — 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 50 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-4, докрасивание — гематоксилином,  $\times 400$ ): а — до лазерной терапии б — 3 мес. после лазерной терапии

В ходе анализа нами была оценена экспрессия CD-8 в строме, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,37 \pm 0,33$  (Рисунок 51). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $6,71 \pm 3,52$  (Рисунок 52) и  $6,75 \pm 3,36$  (Рисунок 53), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии стромального CD-8 в  $1,07$

( $6,71 \pm 3,52$  против  $6,3 \pm 1,50$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 52) и 1,03 ( $6,75 \pm 3,36$  против  $6,55 \pm 1,56$ ,  $p < 0,001$ ) раза (Рисунок 53, Таблица 40) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии стромального CD-8 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 40).

Также нами была проведена оценка экспрессии CD-8 в эпителиальном компартменте вагинальной стенки, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,36 \pm 0,28$  (Рисунок 51). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $16,90 \pm 8,11$  (Рисунок 52) и  $19,25 \pm 8,96$  (Рисунок 53), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии эпителиального CD-8 в 2,18 ( $16,90 \pm 8,11$  против  $7,74 \pm 3,47$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 52) и 2,1 ( $19,25 \pm 8,96$  против  $9,21 \pm 3,52$ ,  $p < 0,001$ ) раза (Рисунок 53, Таблица 40) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии эпителиального CD-8 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 40).

Таблица 40 – Экспрессия CD-8 в эпителии и строме до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

CD-8		I группа, локальная гормональн ая терапия, $n=59$	II группа, лазерное ремоделир ование, 40/1000/10 00/1 ST/DP,	III группа (группа контроля , ( $n=30$ ))	P
------	--	---	--	--	---

				<i>n=55</i>				
		<i>M ± σ</i>	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	<i>M ± σ</i>	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	<i>M ± σ</i>	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Строма	До лечения	6,71 ±3,52	3,2-9,2	6,75 ±3,36	3,6-9,8	0,9 ±0,88	0-2	<i>P</i> <sub>III</sub> - I<0,001
	Через 3 месяца после лечения	6,3±1,50	4,9-7,5	6,55 ±1,56	5,1-8,2			<i>P</i> <sub>III</sub> - I<0,001
Эпителий	До лечения	16,90 ±8,11	10,2-23,7	19,25 ±8,96	11,7-25,8	1,27 ±1,1	0-2	<i>P</i> <sub>III</sub> - I<0,001
	Через 3 месяца после лечения	7,74 ±3,47	4,7-11	9,21 ±3,52	6,2-12,6			<i>P</i> <sub>III</sub> - I<0,001



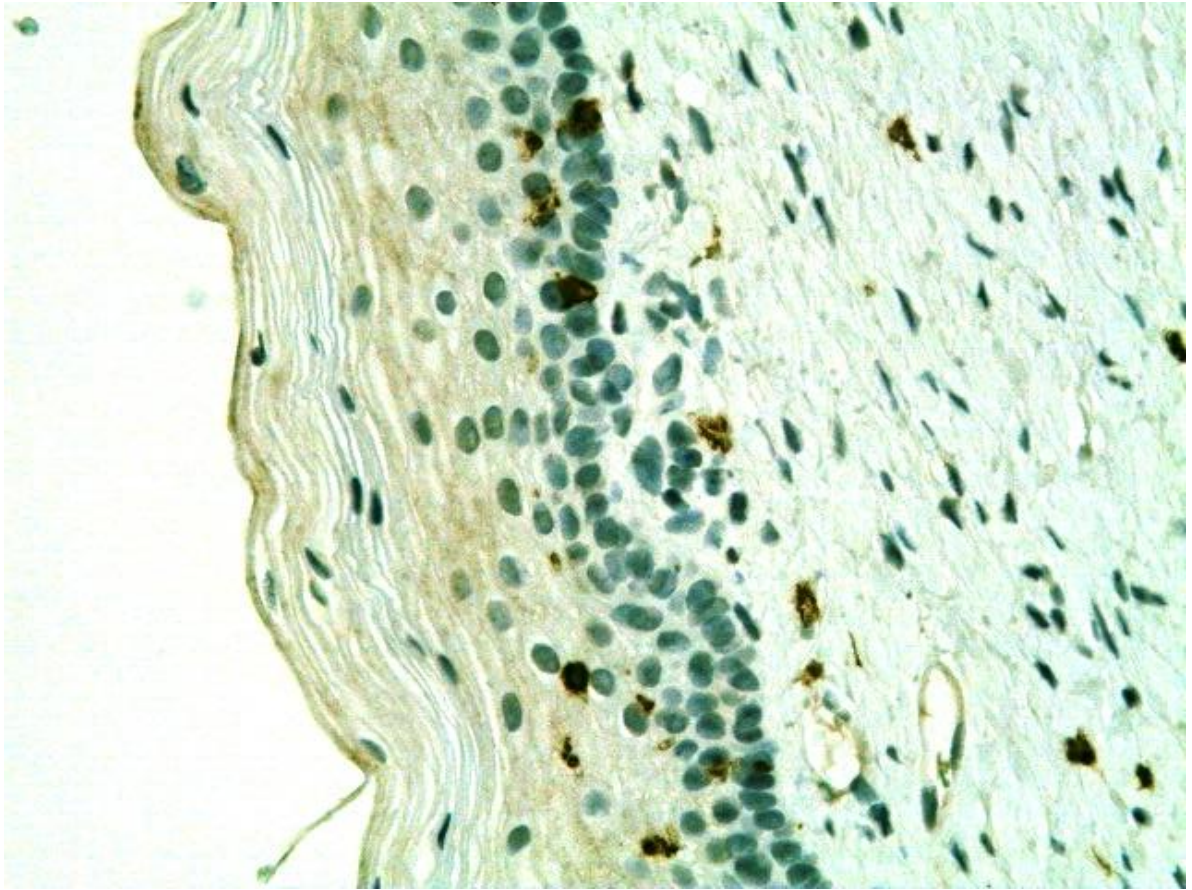
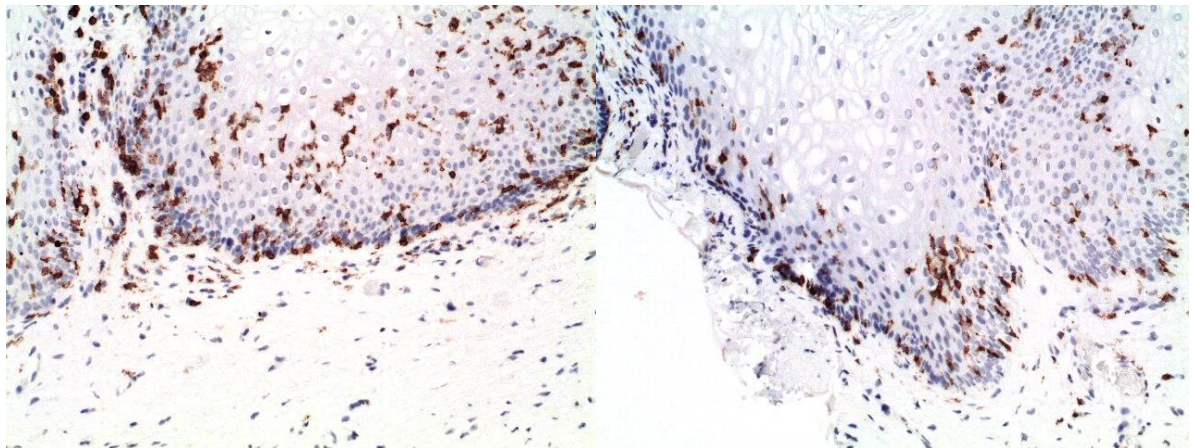


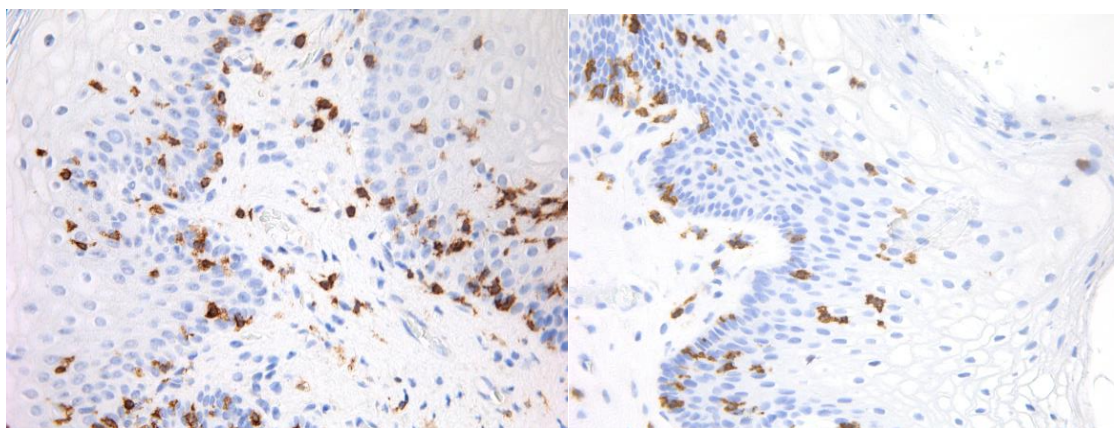
Рисунок 51 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-8, докрасивание — гематоксилином,  $\times 400$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 52 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-8, докрасивание — гематоксилином,  $\times 200$ ): а — до локальной гормональной терапии б — 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 53 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-8, докрасивание – гематоксилином,  $\times 400$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

Также нами была оценена экспрессия CD-20 в строме, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,05 \pm 0,14$  (Рисунок 54). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $1,20 \pm 0,69$  (Рисунок 55) и  $1,04 \pm 0,77$  (Рисунок 56), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии стромального CD-20 в 1,56 ( $1,20 \pm 0,69$  против  $0,77 \pm 0,46$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 55) и 1,18 ( $1,04 \pm 0,77$  против  $0,88 \pm 0,64$ ,  $p < 0,001$ ) раза (Рисунок 56, Таблица 41) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии стромального CD-20 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 41).

В ходе исследования биоптатов пациенток без вульвовагинальной атрофии нами не был обнаружен провоспалительный маркер CD-20 в эпителиальном компартменте вагинальной стенки (Рисунок 54). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $0,72 \pm 0,99$  (Рисунок 55) и  $0,30 \pm 0,16$  (Рисунок 56), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии эпителиального CD-20 в 1,44 ( $0,72 \pm 0,99$  против  $0,5 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 55) и



1,2 (0,30±0,16 против 0,25±0,12,  $p<0,001$ ) раза (Рисунок 56, Таблица 41) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии эпителиального CD-20 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $<0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $<0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $<0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $<0,001$ , соответственно) (Таблица 41).

Таблица 41 – Экспрессия CD-20 в эпителии и строме до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

CD-20		I группа, локальная гормональн ая терапия, n=59		II группа, лазерное ремоделир ование, 40/1000/10 00/1 ST/DP, n=55		III группа (группа контроля , (n=30)		P
		M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95 % ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95 % ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Строма	До лечения	1,20 ±0,69	0,7- 1,8	1,04 ±0,7 7	0,3 -1,7	0,0 5±0 ,14	0-0	P <sub>III</sub> - I<0,001
	Через 3 месяца после лечения	0,77 ±0,46	0,4- 1,2	0,88 ±0,6 4	0,3 -1,4			P <sub>III</sub> - I<0,001

								$\Pi < 0,001$
Эпителий	До лечения	0,72 $\pm 0,99$	0,1- 0,8	0,30 $\pm 0,1$ 6	0,2 -0,4	0	0-0	$P_{III-}$ $I < 0,001$ $P_{III-}$ $\Pi < 0,001$
	Через 3 месяца после лечения	0,5± 0,7	0,1- 0,7	0,25 $\pm 0,1$ 2	0,2 -0,3			$P_{III-}$ $I < 0,001$ $P_{III-}$ $\Pi < 0,001$

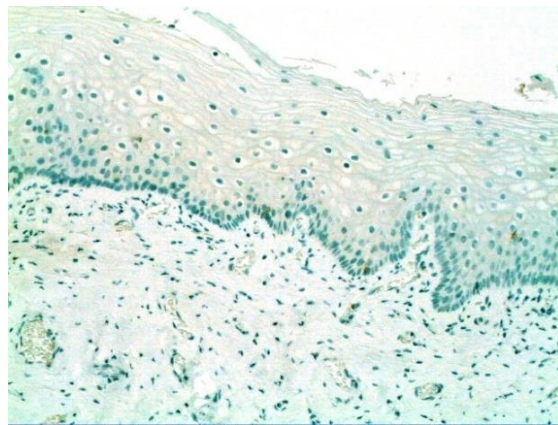
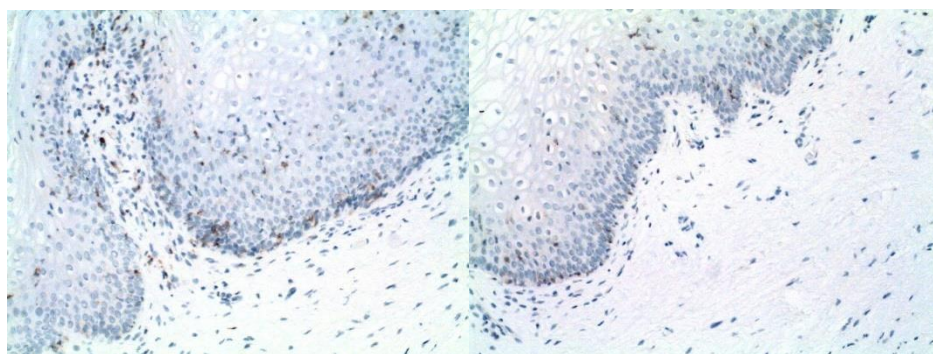


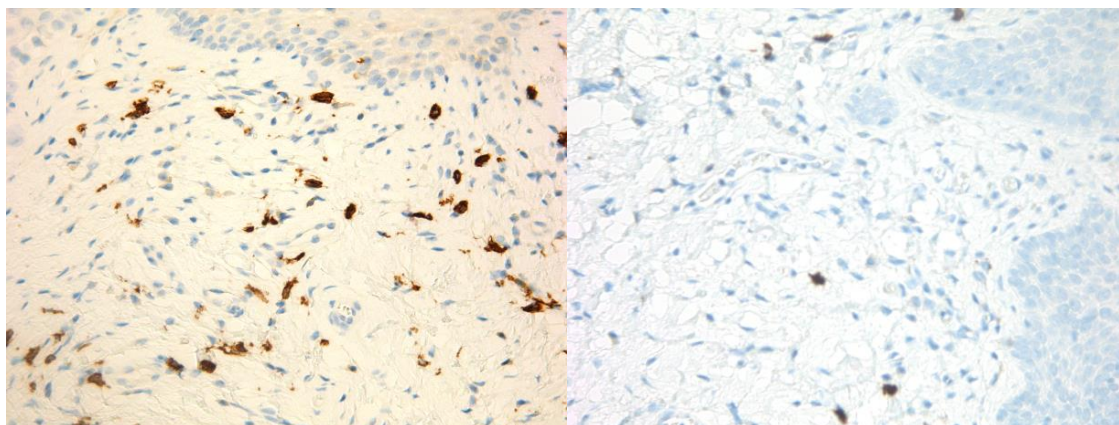
Рисунок 54 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-20, докрашивание – гематоксилином,  $\times 200$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии



А

Б

Рисунок 55 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-20, докрашивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до локальной гормональной терапии б – 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 56 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-20, докрасивание — гематоксилином,  $\times 400$ ): а — до лазерной терапии б — 3 мес. после лазерной терапии

В ходе исследования нами была оценена экспрессия CD-138 в строме, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,17 \pm 0,18$  (Рисунок 57). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $3,85 \pm 3,15$  (Рисунок 58) и  $5,78 \pm 4,06$  (Рисунок 59), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии стромального CD-138 в 1,56 ( $3,85 \pm 3,15$  против  $2,51 \pm 1,85$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 58) и 1,18 ( $5,78 \pm 4,06$  против  $4,97 \pm 3,50$ ,  $p < 0,001$ ) раза (Рисунок 59, Таблица 42) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии стромального CD-138 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения как до, так и после лечения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно), а также между исследуемыми группами при сравнении показателей экспрессии CD-138 через 3 месяца после лечения ПМАВ ( $p = 0,03$ ) (Таблица 42).

Также нами была проведена оценка экспрессии CD-138 в эпителиальном компартменте вагинальной стенки, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,02 \pm 0,06$  (Рисунок 57). При этом



Строма	До лечения	3,85± 3,15	1,1- 6,5	5,78± 4,06	2-9,5	0,17 ±0, 18	0- 0,33	P <sub>III</sub> - I<0,001 P <sub>III</sub> - II<0,001
	Через 3 месяца после лечения	2,51± 1,85	0,8- 4,2	4,97± 3,50	1,7- 8,3			P <sub>II</sub> - I=0,003 P <sub>III</sub> - I<0,001 P <sub>III</sub> - II<0,001
Эпителий	До лечения	0,10± 0,20	0-0	0,06± 0,19	0-0	0,02 ±0, 06	0-0	0,101
	Через 3 месяца после лечения	0,03± 0,13	0-0	0,30± 0,82	0-0			P <sub>II</sub> - I=0,031

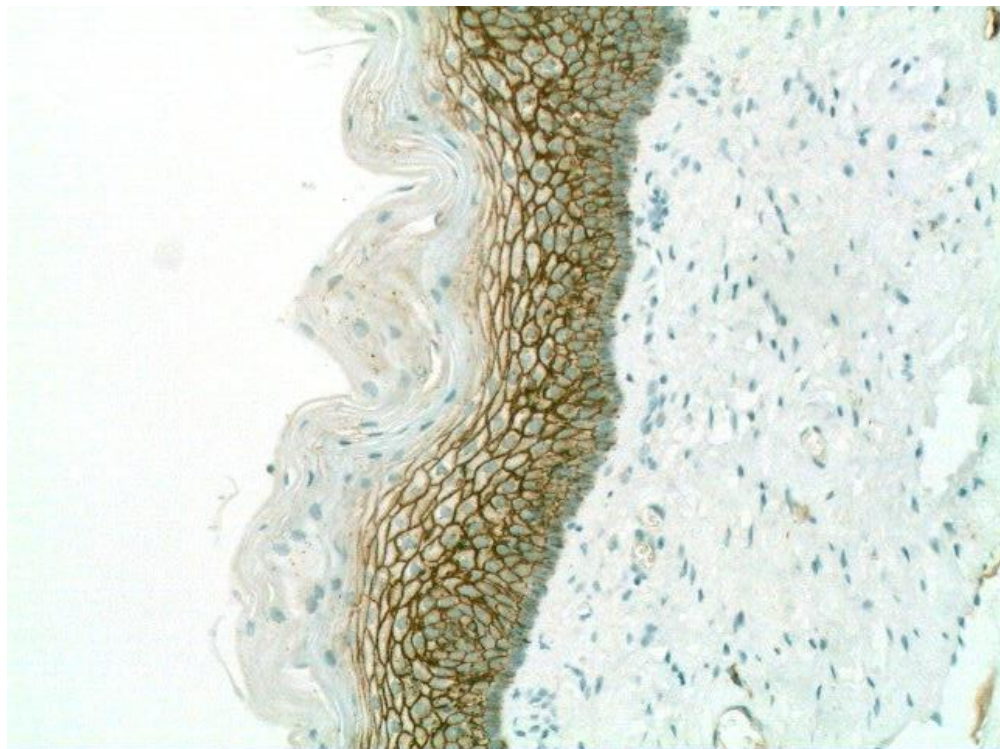
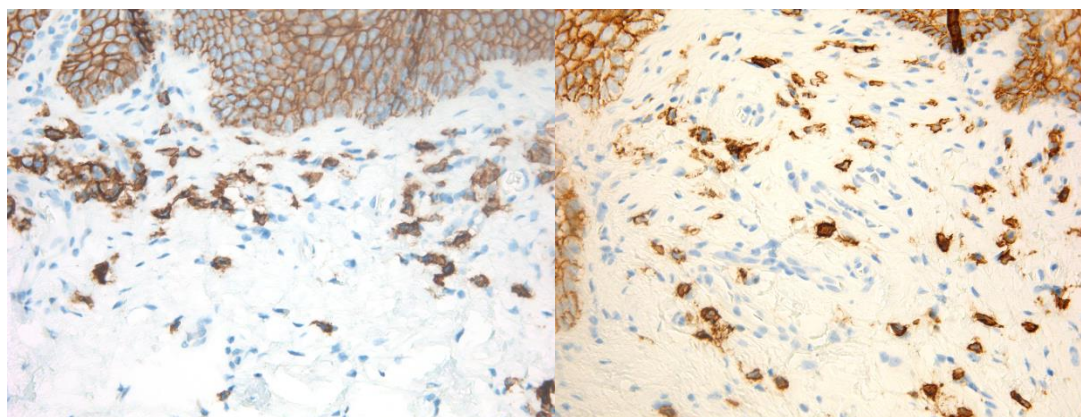


Рисунок 57 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-138, докрасивание — гематоксилином, ×400) без признаков вульвовагинальной атрофии

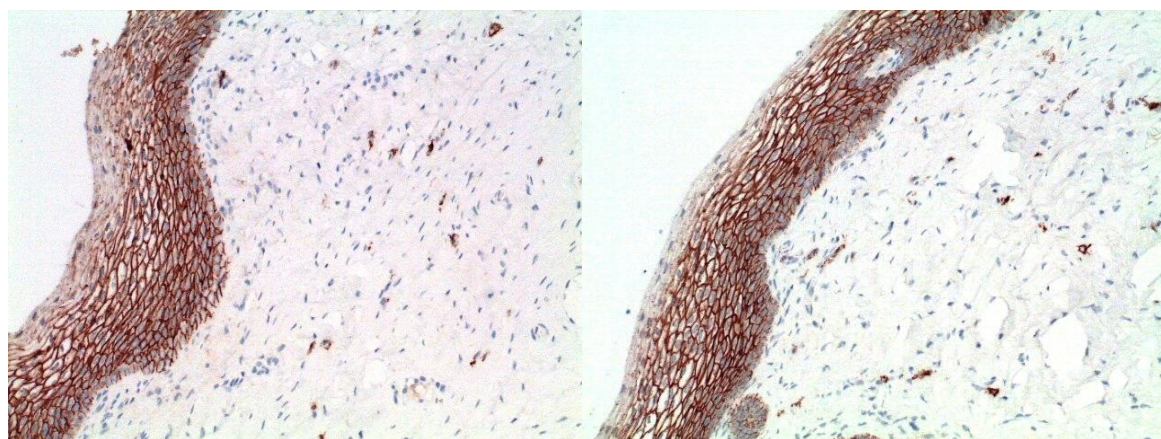




А

Б

Рисунок 58 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-138, докрашивание — гематоксилином,  $\times 400$ ): а — до локальной гормональной терапии б — 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 59 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-138, докрашивание — гематоксилином,  $\times 200$ ): а — до лазерной терапии б — 3 мес. после лазерной терапии

«Заключительным» провоспалительным маркером, оцененным нами в ходе исследования, является CD-56, экспрессия которого у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,06 \pm 0,13$  (Рисунок 60). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $0,47 \pm 0,28$  (Рисунок 61) и  $0,60 \pm 0,29$  (Рисунок 62), соответственно. При этом после проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии стромального CD-56 в 1,27 ( $0,47 \pm 0,28$  против  $0,37 \pm 0,29$ ,

$p < 0,001$ ) (Рисунок 61) и 1,15 ( $0,60 \pm 0,29$  против  $0,52 \pm 0,24$ ,  $p < 0,001$ ) раза (Рисунок 62, Таблица 43) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии стромального CD-56 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 43).

Также нами была проведена оценка экспрессии CD-56 в эпителиальном компартменте вагинальной стенки, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,1 \pm 0,04$  (Рисунок 60). При этом показатели экспрессии данного маркера у пациенток в I и II исследуемых группах до процедуры составили  $0,84 \pm 0,56$  (Рисунок 61) и  $0,97 \pm 0,56$  (Рисунок 62), соответственно. После проведенной терапии отмечалось достоверное снижение экспрессии эпителиального CD-56 в I исследуемой группе в 1,68 ( $0,84 \pm 0,56$  против  $0,5 \pm 0,34$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 61), при этом экспрессия данного маркера повысилась во II исследуемой группе в 1,03 ( $0,97 \pm 0,56$  против  $1 \pm 0,74$ ) раза (Рисунок 62, Таблица 43) в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия между показателями экспрессии эпителиального CD-56 между исследуемыми группами и группой морфологического сравнения ( $p_1$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_1$  через 3 мес.  $< 0,001$ ,  $p_2$  до процедуры  $< 0,001$ ;  $p_2$  через 3 мес.  $< 0,001$ , соответственно) (Таблица 43).

Таблица 43 – Экспрессия CD-56 в эпителии и строме до процедуры и через 3 месяца после терапии пациенток изучаемых групп

CD-56		I группа, локальная гормональн ая терапия, n=59	II группа, лазерное ремоделир ование, 40/1000/1 000/1 ST/DP,	III группа (группа контроля , (n=30)	P
-------	--	---	--	---	---

				<i>n=55</i>				
		$M \pm \sigma$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	$M \pm \sigma$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	$M \pm \sigma$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	
Строма	До лечения	0,47 $\pm 0,28$	0,2- 0,7	0,60 $\pm 0,29$	0,4 - 0,9	0,0 6 $\pm$ 0, 13	0-0	$P_{II-}$ $r=0,032$
	Через 3 месяца после лечения	0,37 $\pm 0,29$	0,2- 0,5	0,52 $\pm 0,24$	0,3 - 0,8			$P_{III-}$ $r < 0,001$
Эпителий	До лечения	0,84 $\pm 0,56$	0,3- 1,3	0,97 $\pm 0,56$	0,5 - 1,5	0,1 $\pm 0,$ 04	0-0	$P_{III-}$ $r < 0,001$
	Через 3 месяца после лечения	0,5 $\pm$ 0,34	0,2- 0,7	1 $\pm$ 0, 74	0,4 - 1,3			$P_{III-}$ $r < 0,001$



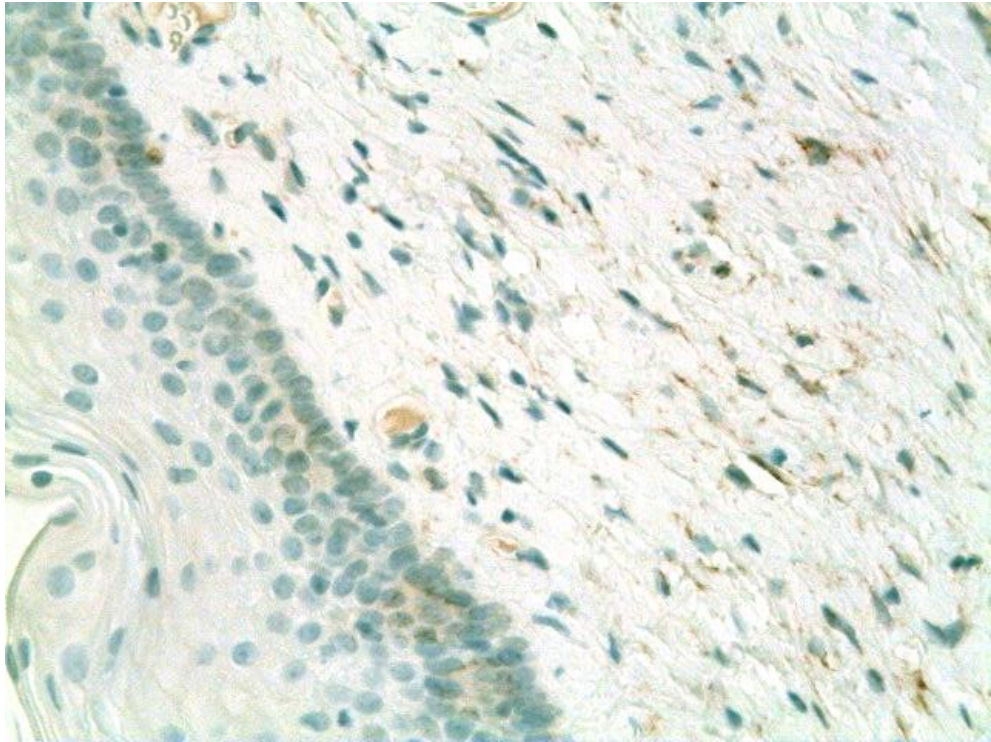
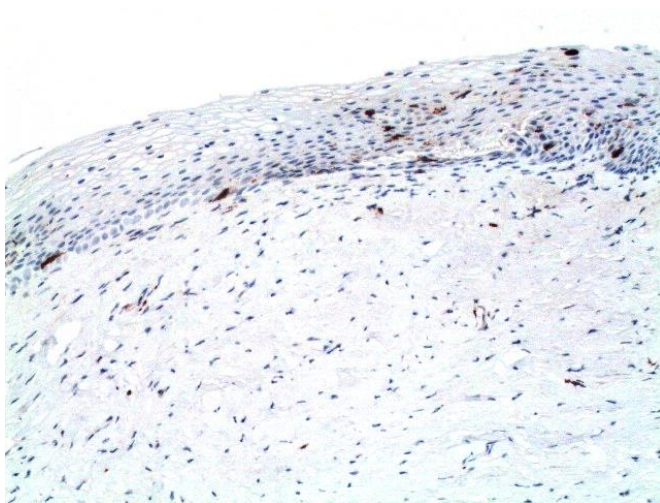
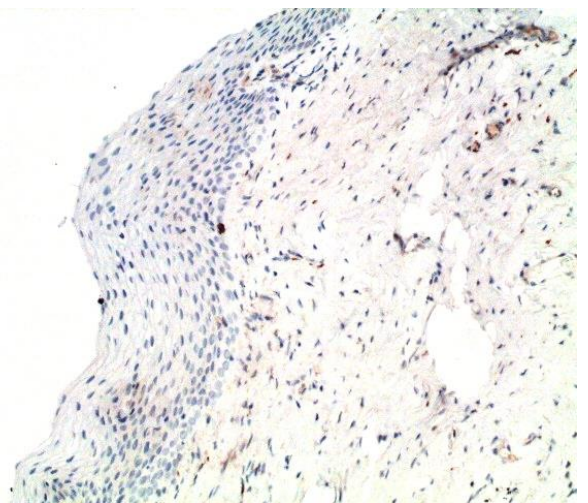


Рисунок 60 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-56, докрасивание — гематоксилином,  $\times 400$ ) без признаков вульвовагинальной атрофии

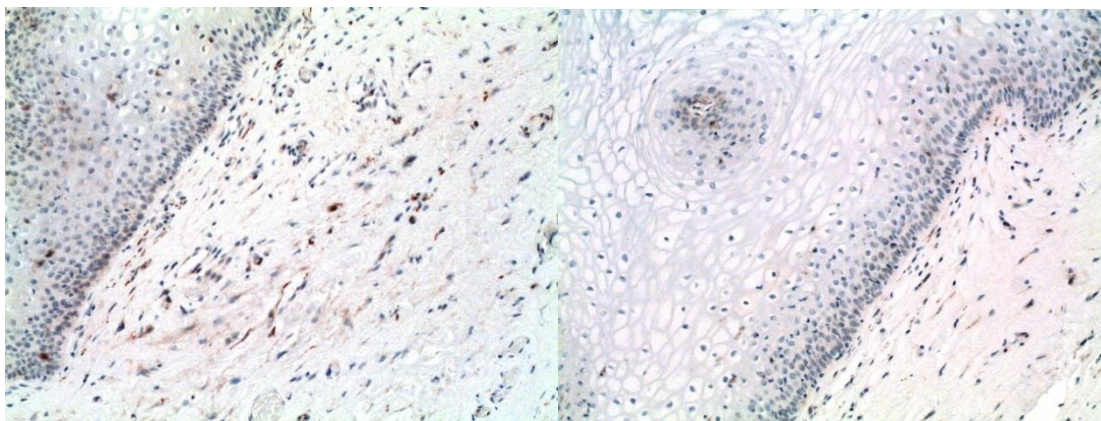


А



Б

Рисунок 61 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-56, докрасивание — гематоксилином,  $\times 200$ ): а — до локальной гормональной терапии б — 3 мес. после локальной гормональной терапии



А

Б

Рисунок 62 — Стенка влагалища (метод ИГХ; антитела к CD-56, докрасивание – гематоксилином,  $\times 200$ ): а – до лазерной терапии б – 3 мес. после лазерной терапии

### Резюме

Таким образом, результатами исследования установлено, что в основе патогенеза ПМАВ лежит нарушение механизмов ангиогенеза и васкулогенеза (трофики тканей) эпителиального компартмента вульвовагинальной зоны. На это указывает достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение экспрессии VEGF-A в 1,4 раза ( $2,19 \pm 0,57$  против  $3 \pm 0,35$  усл.ед.,  $p < 0,001$ ), проангиогенного маркера CD-31 в 2,3 раза ( $13,6 \pm 3,8$  против  $27,67 \pm 1,95$  усл.ед,  $p < 0,001$ ) и Ki-67 в 2,7 раза ( $12,05 \pm 8$  против  $33 \pm 1,88$  усл.ед.,  $p < 0,001$ ), в сравнении с биоптатами группы морфологического контроля.

В ходе исследования уточнена экспрессия ключевых маркеров ремоделирования мышечного компартмента (альфа-актин гладкомышечных филаментов ( $\alpha$ -SMA), виментин, десмин) и коллагеногенеза (Coll IV) в биоптатах влагалищного эпителия пациенток изучаемой когорты и выявлены ее отличия у женщин без вульвовагинальной атрофии.

Результатами исследования установлено, что в биоптаты пациенток изучаемой когорты, в сравнении женщинами без вульво-вагинальной атрофии отличает достоверно ( $p < 0,001$ ) более низкая в 1,3 раза экспрессия альфа-актина гладкомышечных филаментов  $\alpha$ -SMA (соответственно  $2,28 \pm 0,54$  против  $3 \pm 0,3$  усл.ед,  $p = 0,001$ ), виментина (соответственно  $1,69 \pm 0,66$  против  $2,97 \pm 0,18$  усл.ед,

$p = 0,001$ ), филамента десмина в 1,5 раза (соответственно  $1,87 \pm 1,30$  против  $2,97 \pm 0,18$  усл.ед,  $p = 0,001$ ), а также коллагена IV типа в 2,4 раза (Coll IV соответственно  $14,63 \pm 9,01$  против  $35 \pm 2,62$  усл.ед,  $p = 0,001$ ).

Заключительным этапом диссертационного исследования явилась иммуногистохимическая оценка эффективности лазерной ремоделирующей терапии на морфофункциональное состояние эпителия влагалища у пациенток изучаемой когорты.

Итак, в ходе морфологического и иммуногистохимического исследования установлено, что лазерная ремоделирующая терапия вследствие  $\text{CO}_2$  абляции эпителия слизистой стенки влагалища способствуют значимому ( $p < 0,001$ ) снижению экспрессии провоспалительных цитокинов: CD-20 в 1,4 раза ( $0,72 \pm 0,99$  против  $0,5 \pm 0,7$  усл.ед, соответственно  $p = 0,001$ ), экспрессии стромального CD-138 в 1,5 раза ( $3,85 \pm 3,15$  против  $2,51 \pm 1,85$ , усл.ед, соответственно  $p < 0,001$ ), CD-56 в 1,27 раза ( $0,47 \pm 0,28$  против  $0,37 \pm 0,29$ , усл.ед, соответственно  $p < 0,001$ ), а также повышению экспрессии коллагена IV типа 1,22 раза ( $16,78 \pm 10,13$  против  $20,51 \pm 11,50$ ,  $p < 0,001$ ), белка десмина 1,49 раза ( $1,87 \pm 1,30$  против  $2,78 \pm 1,91$ ,  $p < 0,001$ ) и промежуточного филамента виментина 1,43 раза ( $1,69 \pm 0,66$  против  $2,41 \pm 0,69$ ,  $p < 0,001$ ).

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОК ИЗУЧАЕМОЙ КОГОРТЫ

У всех пациенток изучаемой когорты с целью оценки сексуальной дисфункции был подсчитан индекс женской сексуальности (ИЖС). Так, средняя величина данного показателя до терапии в I и II группе составила  $19,76 \pm 6,4$  и  $21,4 \pm 6,76$ , соответственно. Через 3 месяца после терапии вульвовагинальной атрофии показатели женской сексуальности в I и II группе достоверно увеличились в 1,2 ( $19,76 \pm 6,4$  против  $23,72 \pm 6,42$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,27 раза ( $21,4 \pm 6,76$  против  $27,2 \pm 4,7$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 44), а через 6 месяцев - в 1,09 ( $19,76 \pm 6,4$  против  $21,56 \pm 5,9$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,15 раза ( $21,4 \pm 6,76$  против  $24,7 \pm 4,25$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 45), соответственно. При этом в ходе анализа между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия показателей сексуальной дисфункции через 3 месяца ( $23,72 \pm 6,42$  против  $27,2 \pm 4,7$ ;  $p < 0,001$ ). Также нами были выявлены достоверные различия между показателями ИЖС исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $19,76 \pm 6,4$  и  $21,4 \pm 6,76$  против  $34,4 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $23,72 \pm 6,42$  и  $27,2 \pm 4,7$  против  $34,4 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $21,56 \pm 5,9$  и  $24,7 \pm 4,25$  против  $34,4 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ) после нее (Таблица 46).

Таблица 44 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи индекса женской сексуальности до процедуры и через 3 месяца

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс женской сексуальности до лечения – Индекс женской сексуальности через 3 мес.	0,939	Весьма высокая	< 0,001

Таблица 45 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи индекса женской сексуальности до процедуры и через 6 месяцев

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Индекс женской сексуальности до лечения – Индекс женской сексуальности через 6 мес после отмены	0,939	Высокая	< 0,001

Таблица 46 – Индекс женской сексуальности пациенток изучаемых групп до процедуры, через 3 и через 6 месяцев после терапии

Индекс женской сексуальности (ИЖС)	I группа, локальная гормональная терапия, n=59		II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/100 0/1 ST/DP, n=55		III группа (группа контроля), (n=30)		P
	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	19,76 ± 6,4	16 – 24	21,4 ± 6,76	17 – 27	34,4 ± 2,4	34-36	< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001

							$p_{2-3} = 0,001$
Через 3 месяца после терапии	23,72 ± 6,42	19 – 28	27,2± 4,7	24 – 30			< 0,001 $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Через 6 месяцев после отмены терапии	21,56 ± 5,9	18 – 26	24,7 ± 4,25	22-27			< 0,001 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,013$

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями женской сексуальности болевого до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Индекс женской сексуальности через 3 мес.}} = 0,843 \times X_{\text{Индекс женской сексуальности до процедуры}} + 8,042$$

Так, при увеличении показателя ИЖС до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,843. Полученная модель объясняет 88,2% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 63).



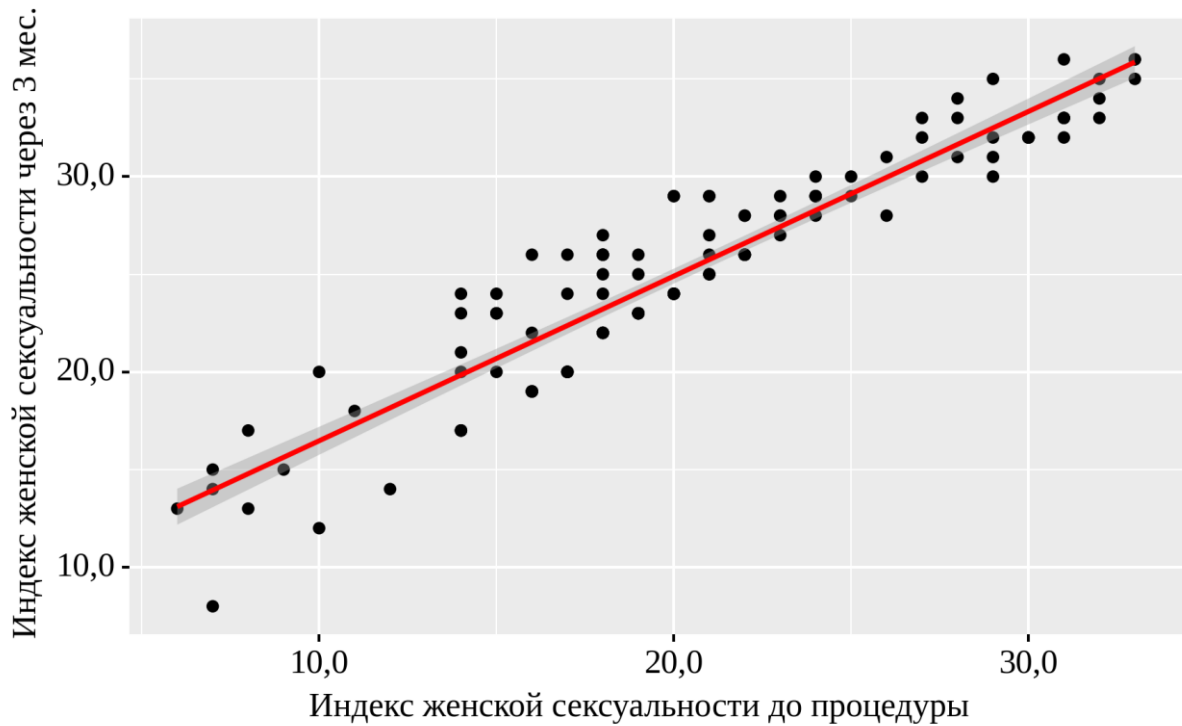


Рисунок 63 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса женской сексуальности до лечения и через 3 мес

Аналогичная тенденция изменения показателей женской сексуальности наблюдалась и через 6 месяцев после отмены терапии, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Индекс женской сексуальности через 6 мес.}} = 0,76 \times X_{\text{Индекс женской сексуальности до процедуры}} + 7,489$$

Так, при увеличении ИЖС до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 6 месяцев на 0,76. Полученная модель объясняет 88,1% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 64).

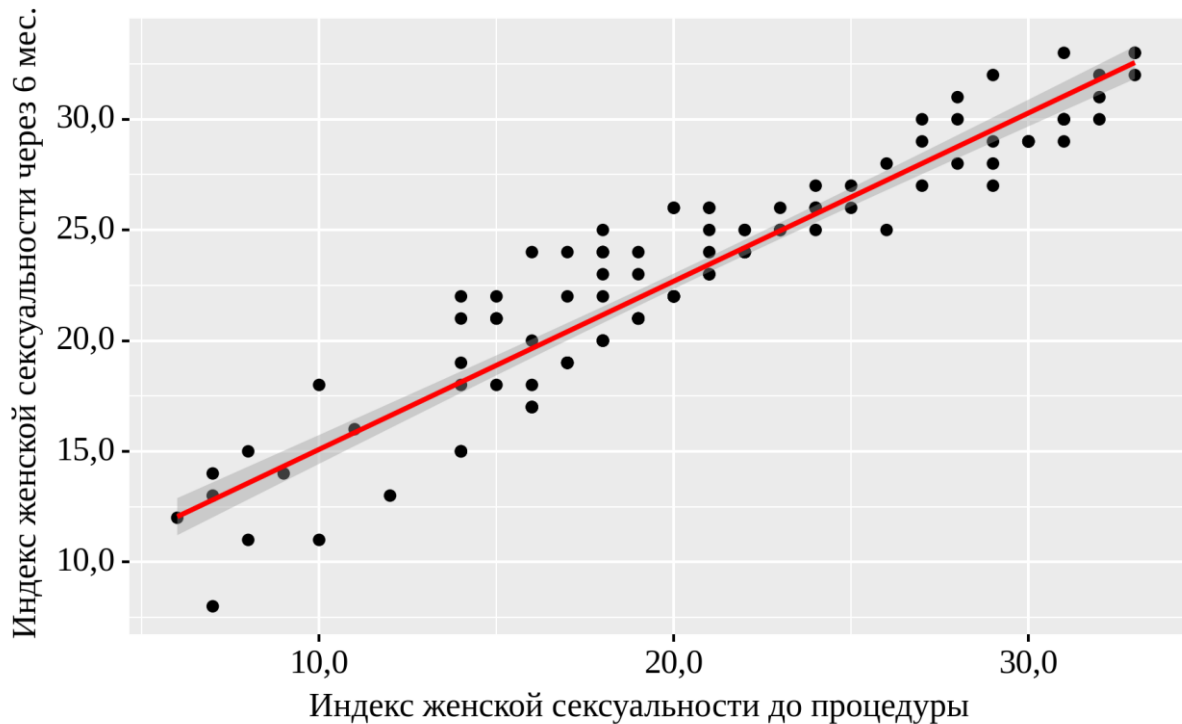


Рисунок 64 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса женской сексуальности до процедуры и через 3 мес

В качестве наиболее информативного показателя для оценки качества жизни у пациенток изучаемой когорты использовался подсчет баллов с помощью опросника SF-36. Так, средняя величина данного показателя до терапии в I и II группе составила  $48,12 \pm 18,5$  и  $53,2 \pm 21,1$ , соответственно. Через 3 месяца после терапии ПМАВ качество жизни пациенток в I и II группе достоверно увеличилось в 1,36 ( $48,12 \pm 18,5$  против  $65,3 \pm 22,2$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,32 раза ( $53,2 \pm 21,1$  против  $70,07 \pm 23,18$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 47), а через 6 месяцев - в 1,23 ( $48,12 \pm 18,5$  против  $59,37 \pm 20,18$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,2 раза ( $53,2 \pm 21,1$  против  $63,84 \pm 21,21$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 48), соответственно. При этом в ходе анализа между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия показателей качества жизни через 3 месяца ( $65,3 \pm 22,2$  против  $70,07 \pm 23,18$ ;  $p < 0,001$ ) и через 6 месяцев ( $59,37 \pm 20,18$  против  $63,84 \pm 21,21$ ;  $p < 0,001$ ) после терапии вульвовагинальной атрофии. Также нами были выявлены достоверные различия между показателями качества жизни исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $48,12 \pm 18,5$  и  $53,2 \pm 21,1$  против  $94,93 \pm 16,76$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $65,3 \pm 22,2$  и  $70,07 \pm$



23,18 против 94,93±16,76;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев (59,37 ± 20,18 и 63,84± 21,21 против 94,93±16,76;  $p < 0,001$ ) после нее (Таблица 49).

Таблица 47 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи баллов по шкале SF-36 до процедуры до процедуры и через 3 месяца

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
SF-36 до процедуры – SF-36 через 3 мес.	0,975	Весьма высокая	< 0,001

Таблица 48 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи баллов по шкале SF-36 до процедуры до процедуры и через 6 месяцев

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
SF-36 до процедуры – SF-36 через 6 мес.	0,977	Высокая	< 0,001

Таблица 49 – Баллы по шкале SF-36 пациенток изучаемых групп до процедуры, через 3 мес лечения и через 6 месяцев после отмены терапии

SF-36	<i>I группа, локальная гормональная терапия, n=59</i>	<i>II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/100 0/1 ST/DP,</i>	<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>	<i>P</i>
-------	---	--	---	----------

			<i>n=55</i>				
	<i>M ± σ</i>	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	<i>M ± σ</i>	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	<i>M ± σ</i>	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	48,1 ± 2 18,5	40 – 51	53,2 ± 21,1	39 – 72	94,9 3±16, 76	97- 100	< 0,001* p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001
Через 3 месяца после терапии	65,3 ± 22,2	53 – 71	70,0 7 ± 23,18	55 – 96			< 0,001* p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001
Через 6 месяцев после отмены терапии	59,3 7 ± 20,18	51 - 65	63,8 4± 21,21	50 – 87			< 0,001* p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями качества жизни до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{SF-36 через 3 мес.}} = 1,114 \times X_{\text{SF-36 до процедуры}} + 11,284$$

Так, при увеличении показателя SF-36 до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 1,114. Полученная модель объясняет 95,1% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 65).

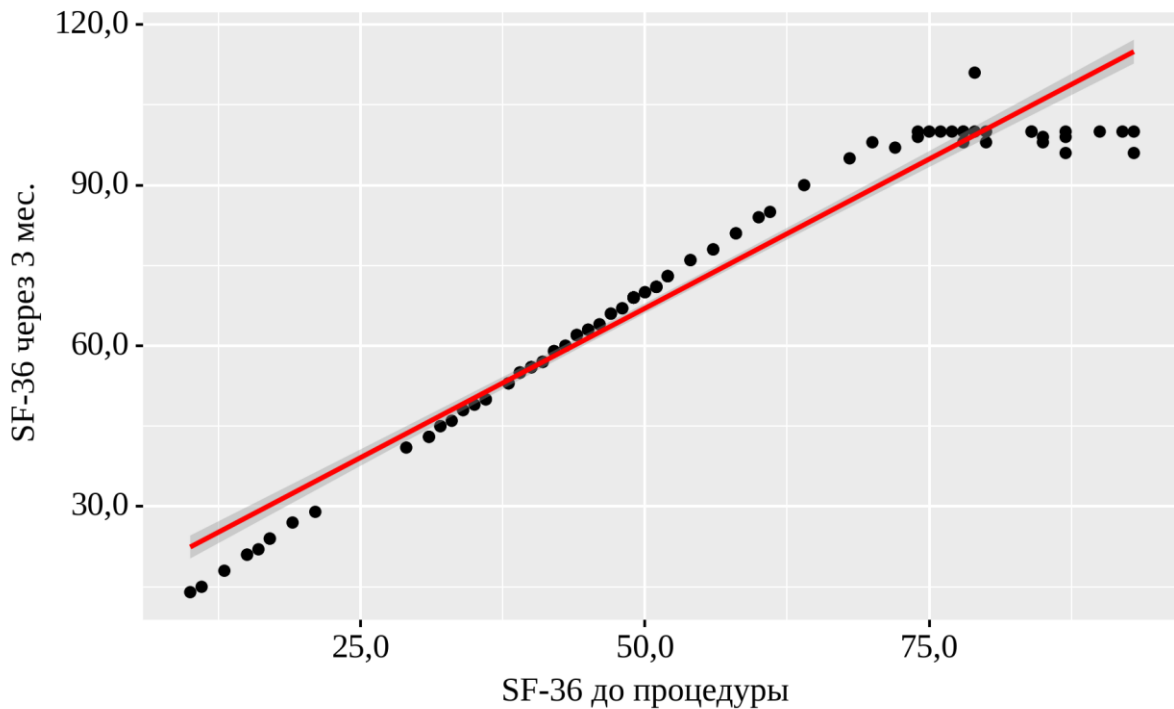


Рисунок 65 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость баллов по шкале SF-36 до процедуры и через 3 месяца

Аналогичная тенденция изменения показателей качества жизни наблюдалась и через 6 месяцев после терапии, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{SF-36 через 6 мес.}} = 1,018 \times X_{\text{SF-36 до процедуры}} + 10,019$$

Так, при увеличении показателя SF-36 до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 6 месяцев на 1,018. Полученная модель объясняет 95,4% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 66).

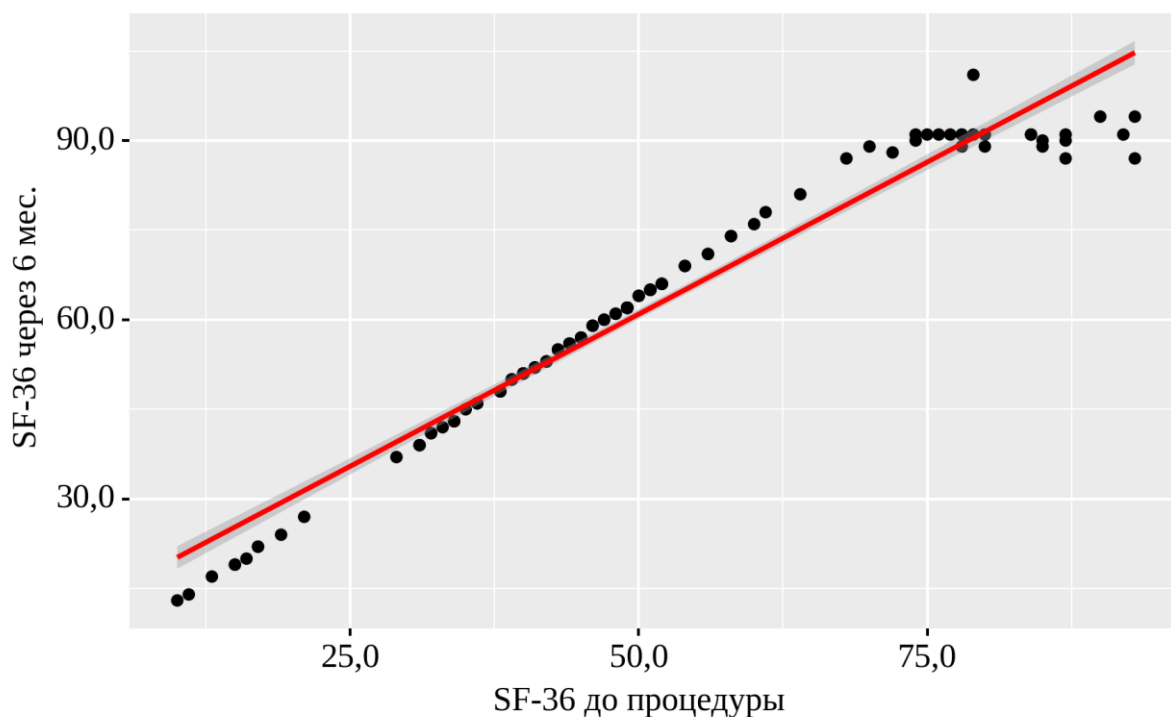


Рисунок 66 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость баллов по шкале SF-36 до процедуры и через 6 месяцев

В качестве дополнительного уточняющего показателя качества жизни у всех пациенток были подсчитаны баллы по 5-балльной шкале Лайкерта. Так, средняя величина данного показателя до терапии в I и II группе составила  $2,83 \pm 0,97$  и  $2,62 \pm 0,87$ , соответственно. Через 3 месяца после терапии ПМАВ балл по шкале Лайкерта у пациенток в I и II группе достоверно снизился в 1,64 ( $2,83 \pm 0,97$  против  $1,73 \pm 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,9 раза ( $2,62 \pm 0,87$  против  $1,38 \pm 0,65$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 50), а через 6 месяцев - в 1,11 ( $2,83 \pm 0,97$  против  $2,55 \pm 1,23$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,16 раза ( $2,62 \pm 0,87$  против  $2,26 \pm 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) (Таблица 51), соответственно. При этом в ходе анализа нами были выявлены достоверные различия между показателями качества жизни исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $2,83 \pm 0,97$  и  $2,62 \pm 0,87$  против  $0,13 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $1,73 \pm 0,85$  и  $1,38 \pm 0,65$  против  $0,13 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $2,55 \pm 1,23$  и  $2,26 \pm 0,82$  против  $0,13 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) после нее (Таблица 52).

Таблица 50 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи баллов по Лайкерта SF-36 до процедуры до процедуры и через 3 месяца

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Шкала Лайкерта до процедуры – Шкала Лайкерта через 3 мес.	0,667	Высокая	< 0,001

Таблица 51 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи баллов по Лайкерта SF-36 до процедуры до процедуры и через 6 месяцев

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$r_{xy}$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Шкала Лайкерта до процедуры – Шкала Лайкерта через 6 мес.	0,679	Заметная	< 0,001

Таблица 52 – Баллы по шкале Лайкерта пациенток изучаемых групп до процедуры, через 3 мес лечения и через 6 месяцев после отмены терапии

<i>Шкала Лайкерта</i>	<i>I группа, локальная гормональная терапия, n=59</i>	<i>II группа, лазерное ремоделирование, 40/1000/100 0/1 ST/DP, n=55</i>	<i>III группа (группа контроля), (n=30)</i>	<i>P</i>
-----------------------	---	---	---	----------

	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	M ± σ	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
До терапии	2,83 ± 0,97	2 – 3	2,62 ± 0,87	2 – 3	0,13± 0,51	0-0	< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 3 месяца после терапии	1,73 ± 0,85	1 – 2	1,38 ± 0,65	1 – 2			< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001
Через 6 месяцев после отмены терапии	2,55 ± 1,23	2-3	2,26 ± 0,82	2-3			< 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,001

В ходе статистического анализа нами была установлена заметной тесноты прямая связь между показателями шкалы Лайкерта до терапии и через 3 месяца после нее, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Шкала Лайкерта через 3 мес.}} = 0,569 \times X_{\text{Шкала Лайкерта до процедуры}} - 0,001$$

Так, при увеличении показателя по шкале Лайкерта до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 3 месяца на 0,569. Полученная модель объясняет 44,5% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 67).

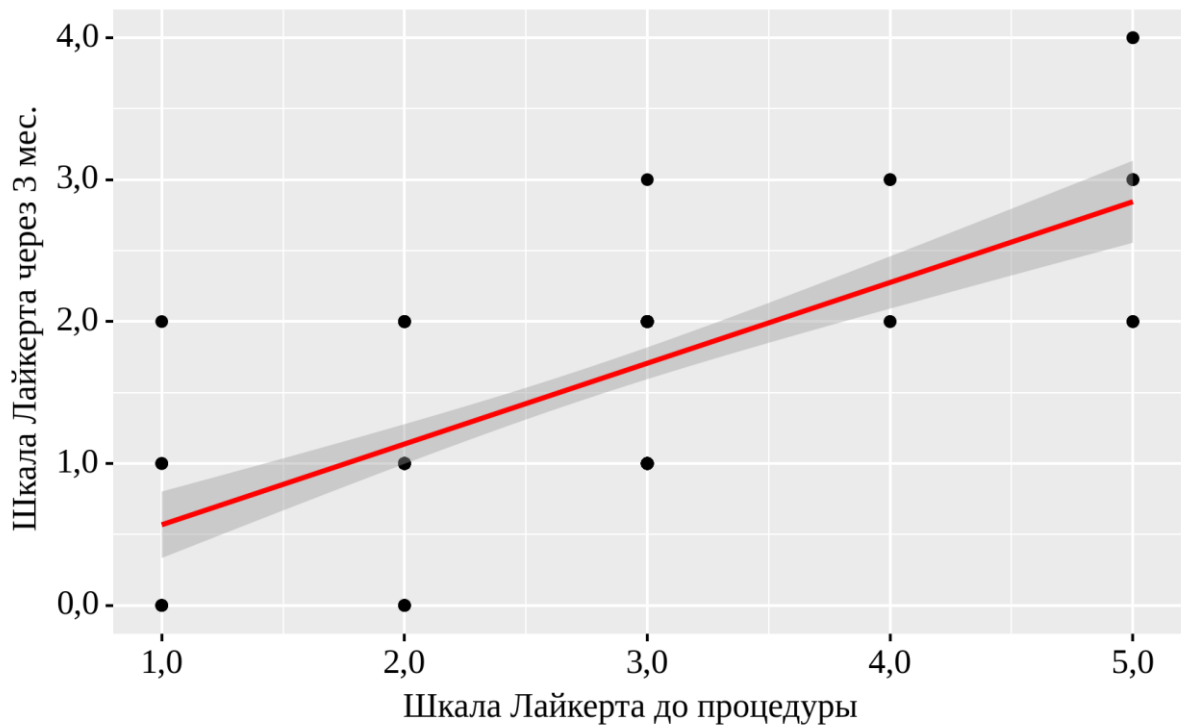


Рисунок 67 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость баллов по шкале Лайкерта до процедуры и через 3 месяца

Аналогичная тенденция изменения показателей качества жизни по шкале Лайкерта наблюдалась и через 6 месяцев после терапии, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Шкала Лайкерта через 6 мес.}} = 0,777 \times X_{\text{Шкала Лайкерта до процедуры}} + 0,375$$

Так, при увеличении показателя по шкале Лайкерта до терапии на 1 следует ожидать его увеличение через 6 месяцев на 0,777. Полученная модель объясняет 46,2% наблюдаемой дисперсии данного показателя (Рисунок 68).

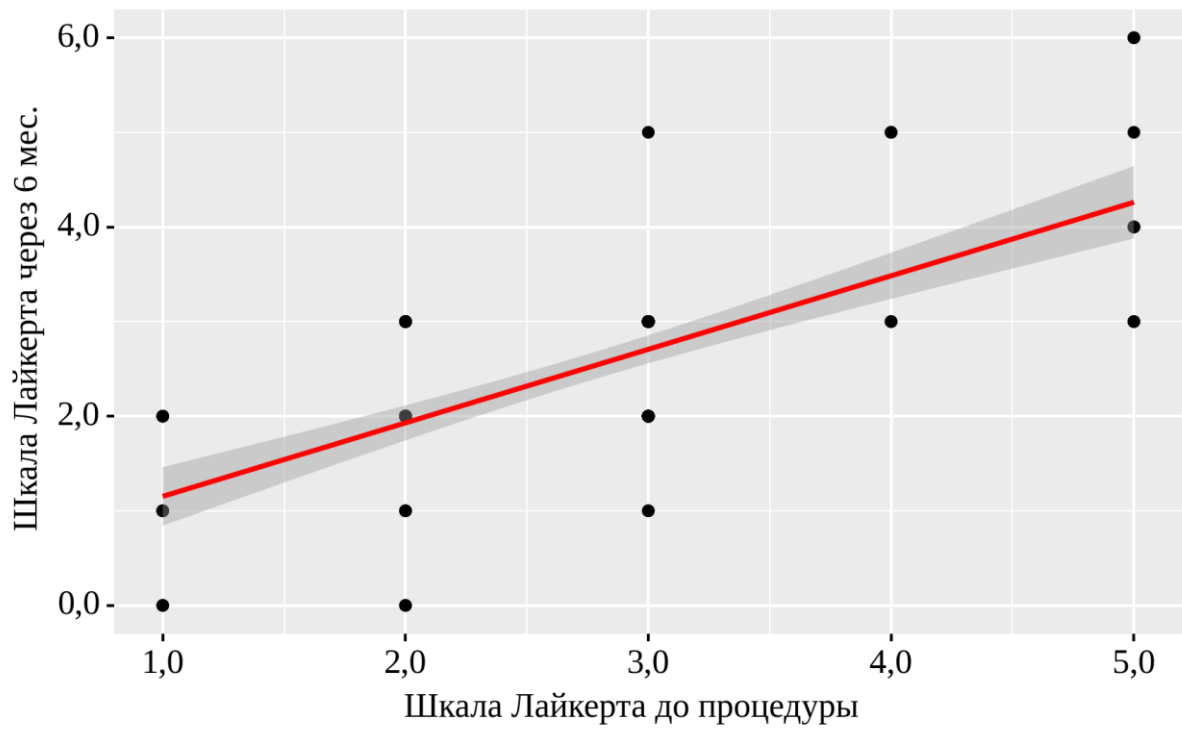


Рисунок 68 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость баллов по шкале Лайкерта до процедуры и через 3 месяца



## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным североамериканского общества по менопаузе-постменопаузальный атрофический вагинит является крайне распространенным патологическим состоянием и имеет широкий диапазон встречаемости среди женщин в перименопаузе и в постменопаузе: от 24% до 84% женщин по всему миру [80, 95]. Важно подчеркнуть, что по данным крупных исследований было установлено, что наличие симптомов урогенитальной атрофии, а также степени их проявлений зависят от этнических, географических и индивидуальных факторов [80].

Однако кроме высокой частоты встречаемости ПМАВ имеет другую крайне негативную особенность- его выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациенток [176]. Ведь если другие (вазомоторные!) расстройства постменопаузы имеют тенденцию к угасанию, то урогенитальная атрофия имеет четкую тенденцию к прогрессированию по мере старения женского организма, что не просто снижает качество жизни пациентки ввиду ежедневного дискомфорта как в повседневной деятельности, так и в сексуальной функции, но и способствует развитию эмоционального дистресса или вовсе полной эмоциональной депривации. Именно поэтому ПМАВ- является крайне важной и часто встречаемой проблемой, для полного разрешения которой требуется поиск новых эффективных терапевтических подходов для эффективного купирования ее симптомов. Вне сомнений абсолютно оправдано, что патогенетически обоснованной терапией при любых атрофических расстройствах, связанных с климактерием, является использование локальных форм эстрогенов. Локальная гормонотерапия с использованием эстрогенов демонстрирует высокую эффективность за счет индукции ангио- и иммуногенеза, результатом которого является повышение индекса вагинального здоровья за счет восстановления репаративного потенциала эпителия влагалища [121].

Несмотря на высокую эффективность локальной гормонотерапии, к большому сожалению, имеется огромный спектр противопоказаний со стороны различных нозологий к ее использованию или принципиальное несогласие

пациенток по собственным соображениям из-за боязни гормональной терапии [99]. Все вышеизложенное определяет не просто актуальность данной темы, но и острую необходимость поиска негормональных корректоров ПМАВ высокой степени эффективности и доказательности [14]. Вместе с тем, сегодня актуальна терапия, основанная на различных аблационных энергиях, клинικο-морфологическая эффективность и безопасность которой обосновывает необходимость в проведении исследований высокого качества.

Вместе с тем столь высокая частота встречаемости данного состояния отображает высокую актуальность научных исследований в этой области, направленных на разработку новых методов лечения и улучшения качества жизни пациенток. Именно поэтому целью настоящего исследования явилось улучшение исходов лечения и качества жизни пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом.

Согласно выбранной цели, в настоящем в исследовании приняли участие 114 пациенток в возрасте  $52,04 \pm 1,48$  лет, проходившие лечение на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН с установленным диагнозом «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит» и давшие добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Важно отметить, что исследуемая когорта пациенток в зависимости от получаемой терапии была стратифицирована на две исследуемые группы. Пациенткам I группы (n=59) в качестве терапии вульвовагинальной атрофии использовалось традиционная локальная гормонотерапия на основании действующей инструкции: интравагинальное введение суппозитория, содержащего 0,5 мг эстриола, по 1 суппозиторию в сутки первые 4 недели, а затем по 1 суппозиторию 2 раза в неделю в течение 8 недель. Напротив, во II группе (n=55) всем исследуемым проводилась процедура лазерного ремоделирования вульвовагинальной зоны на аппарате SmartXide2 V2LR Monalisa Touch; DEKA (Флоренция, Италия) в режиме 40/1000/1000/1 ST/DP. С целью необходимости анализа клинικο-анамнестических и объективных данных гинекологического, морфологического исследования была сформирована группа контроля, в

которую вошли (n=30) женщин аналогичного возраста, не имеющие верифицированный диагноз «N95.2 постменопаузальный атрофический вагинит».

Анализ возрастного ценза пациенток изучаемой когорты показал, что средний возраст исследуемых (n=114) составил  $52,04 \pm 1,48$  лет, при этом средний возраст у пациенток в I и II исследуемых группах составил  $51,85 \pm 1,37$  и  $52,1 \pm 1,26$  лет, соответственно. В ходе исследования статистически значимых различий между исследуемыми группами и группой контроля (средний возраст =  $51,17 \pm 1,62$ ) выявлено не было ( $p=0,212$ ).

Анализ стратификации данных в зависимости от показателя индекса массы тела показало, что нормальная масса тела отмечалась у 32,2% и 20% пациенток, ожирение I степени были выявлены у 27,1% и 38,2% пациенток, ожирение II степени - у 23,7% и 25,4% и ожирение III степени - у 17% и 16,4% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. Следует отметить, что в группе контроля женщин, страдающих 2 и 3 степенью ожирения, выявлено не было.

Таким образом, принимая во внимание изложенные выше данные, на основании анализа расчета отношения шансов можно заключить о том, что ожирение является достоверным фактором риска ПМАВ - (ОШ=11,2; 95% ДИ:14,17-30,05).

Интересно, что сегодня в доступной литературе к ключевым факторам риска реализации ПМАВ относят продолжительность постменопаузы [66, 163]. Анализ длительности постменопаузы у пациенток изучаемой когорты показала, что средняя продолжительность для I группы составила  $2,44 \pm 0,86$  лет и  $2,26 \pm 0,84$  лет во второй исследуемой группе. В настоящем исследовании статистически значимых различий между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от длительности постменопаузы выявлено не было ( $p=0,285$ ).

Анализ пациенток изучаемой когорты в зависимости от характера постменопаузы продемонстрировал, что естественная менопауза отмечалась у подавляющего большинства исследованных (79,7% и 78,2% пациенток в I и II группах), соответственно. Интересно, что на втором месте по частоте оказалась хирургическая менопауза, которая регистрировалась у 16,9% и 18,2% пациенток,

соответственно. Преждевременная менопауза была выявлена у наименьшего числа пациенток: 3,4% и 3,6%, соответственно. Следует подчеркнуть, что в ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля у пациенток с естественной (79,7% и 78,2% против 96,7%;  $p=0,022$ ), а также с хирургической менопаузой (16,9% и 18,2% против 3,3%;  $p=0,046$ ), однако достоверных различий между группами в зависимости от преждевременной менопаузы выявлено не было ( $p=0,580$ ).

Таким образом, на основании анализа расчета отношения шансов можно заключить о том, что хирургическая менопауза является достоверным фактором риска ПМАВ (ОШ=6,1; 95% ДИ:0,79-47,98).

ПМАВ характеризуется как вялотекущая нозология, оказывающая крайне негативное влияние на качество жизни пациенток за счет выраженности симптомов. Исходя из всего вышесказанного, крайне важным остается вопрос верификации атрофии уrogenитального тракта, который не представляет сложности и основывается на тщательном сборе анамнеза, анализе жалоб пациентки, а также на гинекологическом осмотре, позволяющем провести дифференциальную диагностику между другими заболеваниями, способными проявляться идентичными ПМАВ симптомами.

Анализ жалоб пациенток изучаемой когорты продемонстрировал, что сочетание всех 3-х признаков (раздражение, зуд, сухость) было выявлено у 44,1% и 36,4% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе настоящего исследования нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от общего числа вагинальных жалоб (100% и 100% против 6,7%;  $p<0,001$ ), а также от наличия всех трёх вышеописанных доменов (44,1% и 36,4% против 0%;  $p<0,001$ ). Аналогичные данным придерживаются исследователи Kiesel, M. et al [169].

Следует подчеркнуть, что кроме вышперечисленных классических вагинальных жалоб практически у половины пациенток изучаемой когорты (45,8% и 47,3%, соответственно) отмечались мочевые симптомы ПМАВ.

Так, у трети пациенток (30,5% и 32,7%) была выявлена дизурия, недержание мочи отмечалось у 16,9% и 10,9% пациенток, а рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей- у 11,9% и 18,2% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно. При этом в ходе анализа нами были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от общего числа мочевого симптомов (46,5% против 13,3%;  $p=0,005$ ), а также дизурии (30,5% и 32,7% против 6,7%;  $p=0,022$ ). При этом различий между группами в зависимости от наличия рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и недерхания мочи выявлено не было (11,9% и 18,2% против 6,7%;  $p=0,301$ ; 16,9% и 10,9% против 0%;  $p=0,164$ ), соответственно.

Обнаруженные различия согласуются с данными литературы [140].

Следует отметить, что симптомы ПМАВ не только снижают качество жизни женщин в целом, но негативно влияют на сексуальную функцию. И так, по результатам крупного исследования было установлено, что абсолютное большинство женщин (62%) стало избегать сексуальных контактов, 58% женщин отметили снижение частоты половых актов на фоне вульвовагинальной атрофии [163].

В настоящем исследовании установлено, что у половины пациенток (50,8%; 52,7% пациенток, соответственно) верифицированы признаки сексуальной дисфункции. При этом, диспареуния выявлена у 47,5% и 38,2% пациенток, дизоргазмию регистрировали у- 42,4% и 40% пациенток, снижение либидо- 23,7% и 27,3% пациенток в I и II исследуемых группах, соответственно. В ходе анализа нами были выявлены достоверные различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от общего числа пациенток, страдающих сексуальной дисфункцией (50,8% и 52,7 против 6,7%;  $p<0,001$ ), а также всех перечисленных сексуальных жалоб ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ , соответственно). В исследованиях зарубежных коллег получены сопоставимые данные [51].

Важно было проанализировать данные в отношении продолжительности клинических проявлений вульво-вагинальной атрофии у пациенток изучаемой

когорты. В ходе исследования было установлено, что средняя длительность клинических проявлений вульвовагинальной атрофии составила  $2,32 \pm 0,84$  лет в I группе и  $2,26 \pm 0,84$  лет во II. При этом статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ( $p=0,827$ ). Это согласуется с мнением итальянских коллег Salvatore S., et al, (2021) [110].

В исследованиях разной степени доказательности к значимым факторам риска реализации ПМАВ относят половое воздержание или резкое ограничение сексуальных контактов, отсутствие родов *per vias naturales*, наличие вредных привычек, угнетающих биосинтез эстрогенов (табакокурение и злоупотребление спиртным) [66, 163].

Между тем, нами было установлено, что клинико-анамнестическими факторами риска вагинальной атрофии, в сравнении женщинами аналогичного возраста без нее следует считать: чрезмерное потребление алкоголя (ОШ=2,1; 95% ДИ:0,59-7,74), отсутствие вагинальных родов в анамнезе (ОШ=1,5; 95% ДИ:0,33-7,52), курение (ОШ=1,3; 95% ДИ:0,28-6,44).

Патогенез менопаузальных расстройств, в том числе и ПМАВ, основаны на естественном возраст-ассоциированном гипоэстрогенном состоянии, обусловленным истощением овариального резерва. В этой связи необходимо упомянуть и о биологических эффектах, оказываемых эстрогенами на женский организм и нарушение реализации которых и приводит к развитию целого ряда патологических состояний у женщин в периоде постменопаузы, что нашло отражение в исследованиях [45].

Так, эстрогены являются биологически активными веществами, вырабатываемыми в основном гранулезными клетками созревающего фолликула. Реализация основных биологических эффектов осуществляется путем связывания эстрогенов со специфическими рецепторами (ERs), которые подразделяются на два основных подвида: ядерные рецепторы, ответственные за экспрессию генов,  $\alpha$ - и  $\beta$ - эстрогеновые рецепторы (ER $\alpha$  и ER $\beta$ , соответственно), а также рецепторы, локализованные на плазматической мембране, ER $\alpha$ , ER $\beta$  и рецепторы, связанный с G-белком, GPER. Вместе с тем важно отметить, что данные рецепторы

расположены практически во всех органах и тканях, однако уровень их экспрессии различается в зависимости от локализации [83]. Так, наибольший уровень экспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  рецепторов отмечается в урогенитальной зоне (уретра, мышцы тазового дна, влагалище, вульва), а также в связочном аппарате органов малого таза [168]. Что же касается рецепторов GPER, то их распространенность в женском организме существенно отличается от вышеуказанных «классических» рецепторов. Так, данные рецепторы можно обнаружить в молочной железе, матке, яичниках, органах сердечно-сосудистой системы, легких и костной ткани. Именно поэтому в развитии патологических состояний, в частности вульвовагинальной атрофии, обусловленных эстрогенодефицитом, первичным является рецепторный паттерн патогенетического каскада, который запускает «цепную» реакцию развития менопаузальных расстройств. На основании результатов общеморфологического исследования нами было установлено, что в биоптатах, полученных у пациенток, страдающих ПМАВ, визуализировались следующие структуры: многослойный плоский неороговевающий эпителий, стратифицированный на 3 слоя (базальный, промежуточный, поверхностный), с выраженными структурными нарушениями (снижение толщины эпителиального компартмента, атрофия мальпигиева слоя, дезорганизация шиповатых клеток с признаками кариопикноза и кариорексиса, а также кератиноциты с выраженными вакуольными изменениями цитоплазмы). В ходе морфологического исследования установлены выраженные фиброзные изменения собственной пластинки слизистой оболочки, а также нарушения гистоархитектоники со структурной дезорганизацией мышечных и соединительнотканых волокон на фоне интенсивной коллагенизации.

В патогенетическом каскаде ПМАВ имеет место целый ряд молекулярных нарушений экспрессии предикторов развития атрофических изменений эпителиального компартмента урогенитальной зоны. Так, одним из наиболее важных маркеров является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF-A), предупреждающий развитие эндотелиальной дисфункции и гипоперфузии тканей вульвовагинальной зоны. VEGF-A, связываясь с VEGFR-2 рецептором реализует

ряд важных биологических эффектов: повышение проницаемости сосудистой стенки, активация пролиферации эндотелиоцитов, а также усиление их резистентности к активным формам кислорода, обладающих выраженным цитотоксическим действием [115].

Результатами ИГХ исследования было установлено, что биоптатах пациенток изучаемой когорты достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение экспрессии VEGF-A в 1,4 раза ( $2,19 \pm 0,57$  против  $3 \pm 0,35$  усл.ед.,  $p < 0,001$ ), в сравнении с биоптатами группы морфологического контроля, что свидетельствует о нарушении механизмов ангиогенеза.

Вместе с тем в реализации механизмов развития вульво-вагинальной атрофии не менее важным маркером васкулогенеза служит CD-31 или молекула адгезии эндотелиальных клеток-1 (PECAM-1). Данный маркер является рецептором плазматической мембраны эндотелиоцитов, что характеризует его как молекулярно-специфичный предиктор, определение содержания которого потенциально отражает состояние перфузии тканей уrogenитальной зоны [29].

В биоптатах стенки влагалища пациенток изученной когорты нами установлена дефектная экспрессия проангиогенного маркера CD-31 в 2,3 раза ( $13,6 \pm 3,8$  против  $27,67 \pm 1,95$  усл.ед,  $p < 0,001$ ), в сравнении с морфологическим контролем, что свидетельствует о нарушении механизмов васкулогенеза.

Не менее важным является и определение пролиферативного потенциала клеток слизистых оболочек вульвовагинальной зоны. С этой точки зрения наиболее прогностически важным является определение экспрессии белка Ki-67, высокое содержание которого отмечается на всех стадиях деления соматических клеток [60, 144]. Именно поэтому данный маркер является крайне информативным для определения степени пролиферации клеток уrogenитальной зоны в условиях ее атрофии.

В ходе исследования было установлено, что в биоптатах слизистой влагалища пациенток изучаемой когорты достоверное ( $p < 0,05$ ) Ki-67 в 2,7 раза ( $12,05 \pm 8$  против  $33 \pm 1,88$  усл.ед.,  $p < 0,001$ ), в сравнении с биоптатами группы



морфологического контроля, что свидетельствует о низкой пролиферативной активности клеток вагинального эпителия.

Не менее важным звеном патогенетического каскада реализации вульво-вагинальной атрофии является нарушение физиологического состояния соединительнотканного и мышечного компартмента тазового дна. В этой связи важно упомянуть о прогностически важном маркере, а именно об альфа-актин гладкомышечном филаменте ( $\alpha$ -SMA), экспрессия которого существенно снижается на фоне дефицита эстрогенов, что играет немаловажную роль в развитии вульвовагинальной атрофии [53, 175, 180]

В ходе настоящего исследования было установлено, что в биоптатах влагалища пациенток изучаемой когорты, в сравнении женщинами без вульво-вагинальной атрофии отличается достоверно ( $p < 0,001$ ) более низкая в 1,3 раза экспрессия альфа-актина гладкомышечных филаментов  $\alpha$ -SMA (соответственно  $2,28 \pm 0,54$  против  $3 \pm 0,3$  усл.ед,  $p = 0,001$ ).

Представлял научный интерес определение ИГХ экспрессии промежуточного миофиламента виментина, представляющего прогностически ценным для определения состояния мышечного компартмента, ввиду его высокой специфичности. Данный белок совместно с другими филаментами составляет остов цитоскелета и играет важную роль в образовании межклеточных контактов и регуляции биосинтеза белка [180].

Нами было установлено, что в биоптатах слизистой влагалища пациенток изучаемой когорты, в сравнении женщинами без вульво-вагинальной атрофии отличается достоверно ( $p < 0,001$ ) более низкая в 1,3 раза экспрессия промежуточного филамента виментина (соответственно  $1,69 \pm 0,66$  против  $2,97 \pm 0,18$  усл.ед,  $p = 0,001$ ).

Аналогично вышеизложенному интересным маркером, также представляющим из себя промежуточный миофиламент, является белок десмин, который наряду с виментином формирует цитоплазматический опорный клеточный каркас, но, кроме этого, регулирует взаимодействие цитоскелета с другими клеточными органеллами [47].

Десмин является основным промежуточным миофиламентом, который представляет из себя белок с массой 53 кДа, экспрессируемый во всех типах мышечных тканей. Десмин взаимодействует и с другими промежуточными филаментами, образуя внутрицитоплазматическую пространственную сеть, которая поддерживает отношения между сократительным аппаратом и другими структурными элементами клетки [47].

В ходе ИГХ анализа было установлено, что в биоптатах слизистой влагалища у пациенток изучаемой когорты, в сравнении женщинами без вульво-вагинальной атрофии отличается достоверно ( $p < 0,001$ ) более низкая в 1,5 раза белка- десмина (соответственно  $1,87 \pm 1,30$  против  $2,97 \pm 0,18$  усл.ед,  $p = 0,001$ ).

Вместе с тем, важно отметить и другие патогенетические триггеры реорганизации внеклеточного матрикса вагинальной стенки на фоне ПМАВ, такие как коллаген IV типа, экспрессия которого также была достоверно низкой в 2, 4 раза (Coll IV соответственно  $14,63 \pm 9,01$  против  $35 \pm 2,62$  усл.ед,  $p = 0,001$ ), у пациенток изучаемой когорты, в сравнении женщинами без вульво-вагинальной атрофии.

Полученные данные свидетельствуют о дезорганизации архитектоники эпителиального компартмента влагалища на фоне прогрессирующей вагинальной атрофии.

Важно отметить, что адекватная эстрогеновая депривация у женщин ассоциирована с высоким уровнем иммунной защиты влагалища. Так, достаточная концентрация эстрадиола способствует созреванию дендритных клеток и дифференцировке наивных CD4<sup>+</sup> Th1 клеток в Т-хелперные клетки типа 2 (Th2) [105]. В свою очередь, хронический воспалительный процесс способствует морфофункциональным изменениям не только в слизистых оболочках урогенитального тракта, но и в более глубоких слоях тканей. Так, отмечаются выраженные изменения структуры эластических волокон, а также количественных соотношений коллагена I и III типов [155].

В связи с тем, что в основе патогенеза ПМАВ кроме вышперечисленных механизмов также лежит и нарушение локального иммунного гомеостаза, в ходе

проведенного исследования мы оценили динамические изменения экспрессии спектра провоспалительных агентов как в стромальном, так и эпителиальном компартментах вагинальной стенки, среди которых отмечаются CD-4, CD-8, CD-20, CD-138, а также CD-56.

В ходе анализа результатов ИГХ исследования нами была оценена экспрессия CD-4 в строме, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,37 \pm 0,33$  против  $5,04 \pm 2,80$  и  $4,82 \pm 2,77$  с ПМАВ, соответственно.

Практически аналогичные данные были получены при оценке экспрессии CD-8 в эпителиальном компартменте вагинальной стенки, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,36 \pm 0,28$  против  $16,90 \pm 8,11$  и  $19,25 \pm 8,96$  с ПМАВ, соответственно.

Небезынтересными оказались данные анализа экспрессии CD-20 в строме, которая у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,05 \pm 0,14$  против  $1,20 \pm 0,69$  и  $1,04 \pm 0,77$  с ПМАВ, соответственно.

И, наконец, заключительным провоспалительным маркером, оцененным нами в ходе исследования, явилась CD-56, экспрессия которого у пациенток без признаков вульвовагинальной атрофии составила  $0,06 \pm 0,13$  против  $0,47 \pm 0,28$  и  $0,60 \pm 0,29$ , у пациенток в I и II исследуемых группах соответственно.

Верификация/ объективизация вульво-вагинальной атрофии сегодня не представляет сложностей. Так, при осмотре наружных половых органов отмечается уменьшение объема малых и больших половых губ, деформацией вульварного кольца. При осмотре с помощью зеркал слизистая оболочка влагалища сухая, блестящая и гладкая, с потерей складчатости и с участками петехиальных кровоизлияний [156].

Анализ в зависимости от степени вульвовагинальной атрофии по классификации G. Waschmann показал, что атрофия легкой степени отмечалась у 30,5% и 25,5% пациенток, умеренная атрофия- у подавляющего большинства пациенток (57,6% и 67,3%), а атрофия тяжелой степени- у 11,9% и 7,3% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе анализа нами

установлены достоверные различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от наличия легкой и умеренной атрофии (30,5% и 25,5% против 0%,  $p < 0,001$ ; 57,6% и 67,3% против 0%,  $p < 0,001$ , соответственно), при этом различий между группами в зависимости от наличия тяжелой атрофии выявлено не было (11,9% и 7,3% против 0%;  $p = 0,136$ ).

Анализ результатов кольпоскопического исследования показал, что нормальная кольпоскопическая картина с верифицированными атрофическими изменениями отмечалась у подавляющего большинства пациенток (72,9% и 80%), а другие кольпоскопические картины были выявлены у 27,1% и 20% пациенток в I и II исследуемых группах соответственно. В ходе исследования нами были выявлены достоверные различия между исследуемыми группами и группой контроля в зависимости от нормальной (72,9% и 80% против 93,3%;  $p = 0,008$ ) и других (27,1% и 20% против 6,7%;  $p = 0,008$ ) кольпоскопических картин.

Справедливости ради следует отметить, что патогенетически обоснованной терапией ПМАВ, является использование локальных форм эстрогенов, в частности – эстриола.

На основании исследований высокого качества и большой статистической выборки демонстрирует не только доказанную эффективность, но и безопасность использования эстриола в терапии ПМАВ [34]. Справедливости ради следует отметить использование местных препаратов на основе эстриола снижает частоту не только вагинальных симптомов, но и риски повторного обострения инфекций мочевых путей и инконтиненции в постменопаузе (1А, ОР 1,65) [116, 143]. В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка результативности локального гормонального лечения с лазерной аблацией слизистой влагалища с целью коррекции симптомов ПМАВ.

У всех пациенток изучаемой когорты была проведена объективизация степени выраженности вульвовагинальной атрофии с помощью подсчета индекса вагинального здоровья (ИВЗ) [25]. Так, величина данного показателя до терапии соответствовала  $2,98 \pm 0,75$  и  $3,14 \pm 0,65$  в I и II исследуемых группах соответственно. Через 3 месяца после терапии ПМАВ показатели вагинального

здоровья в I и II группе достоверно увеличились в 1,27 ( $2,98 \pm 0,75$  против  $3,78 \pm 1,15$ ;  $p=0,006$ ) и 1,17 раза ( $3,14 \pm 0,65$  против  $3,66 \pm 1,58$ ;  $p=0,006$ ), а через 6 месяцев - в 1,06 ( $2,98 \pm 0,75$  против  $3,17 \pm 0,79$ ;  $p=0,013$ ) и 1,0032 раза ( $3,14 \pm 0,65$  против  $3,15 \pm 1,04$ ;  $p=0,013$ ), соответственно. В ходе анализа между исследуемыми группами были выявлены достоверные различия показателей ИВЗ через 3 месяца ( $3,78 \pm 1,15$  против  $3,66 \pm 1,58$ ;  $p=0,001$ ) и через 6 месяцев ( $3,17 \pm 0,79$  против  $3,15 \pm 1,04$ ;  $p=0,001$ ). Аналогичные достоверные различия были получены между показателями вагинального здоровья исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $2,98 \pm 0,75$  и  $3,14 \pm 0,65$  против  $4,93 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ), так и через 3 ( $3,78 \pm 1,15$  и  $3,66 \pm 1,58$  против  $4,93 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ) и 6 месяцев ( $3,17 \pm 0,79$  и  $3,15 \pm 1,04$  против  $4,93 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ) после нее. Полученные результаты согласуются с данными иностранных коллег [24, 160].

Аналогичная позитивная динамика в восстановлении вагинального здоровья была выявлена по шкале D.Barlow. Если, величина данного показателя до терапии в I и II группе составила  $2,95 \pm 1,24$  и  $2,93 \pm 1,14$ , соответственно, то через 3 месяца после терапии вульвовагинальной атрофии интенсивность клинических проявлений ПМАВ в I и II группе достоверно снизилась в 1,84 ( $2,95 \pm 1,24$  против  $1,6 \pm 1,04$ ;  $p<0,001$ ) и 2,15 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,36 \pm 0,91$ ;  $p<0,001$ ), а через 6 месяцев - в 1,48 ( $2,95 \pm 1,24$  против  $2 \pm 0,8$ ;  $p<0,001$ ) и 1,97 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,49 \pm 0,96$ ;  $p<0,001$ ), соответственно. Статистический анализ между исследуемыми группами установил достоверные различия по интенсивности клинических проявлений ПМАВ через 3 месяца ( $1,6 \pm 1,04$  против  $1,36 \pm 0,91$ ;  $p<0,001$ ) и через 6 месяцев ( $2 \pm 0,8$  против  $1,49 \pm 0,96$ ;  $p<0,001$ ). Вместе с тем, выявлены достоверные различия по шкале D.Barlow между пациентками изучаемой когорты и контрольной группой как до терапии ( $2,95 \pm 1,24$  и  $2,93 \pm 1,14$  против  $0,07 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ), так и через 3 ( $1,6 \pm 1,04$  и  $1,36 \pm 0,91$  против  $0,07 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ) и 6 месяцев ( $2 \pm 0,8$  и  $1,49 \pm 0,96$  против  $0,07 \pm 0,25$ ;  $p<0,001$ ) после нее. Похожие результаты были получены в исследованиях иностранных коллег Politano SA et al. [71].

Анализ интенсивности болевого синдрома, обусловленного диспареунией, у всех пациенток изучаемой когорты на основании визуальной аналоговой шкалы показал, что через 3 месяца после терапии алгологические показатели в I и II группе достоверно снизились в 1,86 ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,46 \pm 1,32$ ;  $p < 0,001$ ) и 2,3 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $1,84 \pm 1,18$ ;  $p < 0,001$ ), а через 6 месяцев - в 1,57 ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,92 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,68 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $2,53 \pm 1,63$ ;  $p < 0,001$ ), соответственно. Установлены достоверные различия между алгологическими показателями исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $4,58 \pm 2,06$  и  $4,24 \pm 2,08$  против  $0,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $2,46 \pm 1,32$  и  $1,84 \pm 1,18$  против  $0,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $2,92 \pm 1,3$  и  $2,53 \pm 1,63$  против  $0,1 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) после нее. Это согласуется с данными Paraiso, M.F.R, et al (2020) [24].

Анализ частоты возврата объективных симптомов *de novo* через 6 мес после отмены терапии постменопаузального атрофического вагинита оцененный на основании индекса вагинального здоровья по шкале G.Vachmann был достоверно ниже в 1,45 раза ( $4,16 \pm 0,79$  против  $2,86 \pm 0,71$ , соответственно) у пациенток, получивших лазерную ремоделирующую терапию, в сравнении локальной гормонотерапией. Аналогичная динамика была зарегистрирована на основании оценки по шкале D.Barlow: в группе лазерного ремоделирования оказался ниже в 2,74 раза по сравнению с группой, использовавшей локальную гормональную терапию ( $0,96 \pm 0,88$  против  $2,63 \pm 1,0$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Примерно аналогичные результаты были получены в исследованиях Dutra, P.F.S.P, et al (2021) [43].

Анализ сексуальной функции пациенток изученной когорты оцененный на основании индекса женской сексуальности показал, что через 3 месяца после терапии вульвовагинальной атрофии показатели женской сексуальности в I и II группе достоверно увеличились в 1,2 ( $19,76 \pm 6,4$  против  $23,72 \pm 6,42$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,27 раза ( $21,4 \pm 6,76$  против  $27,2 \pm 4,7$ ;  $p < 0,001$ ), а через 6 месяцев - в 1,09 ( $19,76 \pm 6,4$  против  $21,56 \pm 5,9$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,15 раза ( $21,4 \pm 6,76$  против  $24,7 \pm 4,25$ ;  $p < 0,001$ ), соответственно. В ходе исследования выявлены достоверные различия между показателями ИЖС исследуемых групп и группы контроля как до терапии

( $19,76 \pm 6,4$  и  $21,4 \pm 6,76$  против  $34,4 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $23,72 \pm 6,42$  и  $27,2 \pm 4,7$  против  $34,4 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $21,56 \pm 5,9$  и  $24,7 \pm 4,25$  против  $34,4 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ) после нее. Изложенное выше нашло отражение в результатах исследования Garzon, S., et al (2021) [121].

Анализ качества жизни оцененный на основании шкалы Лайкерта показал, что через 3 месяца после терапии ПМАВ у пациенток в I и II группе достоверно снизился в 1,64 ( $2,83 \pm 0,97$  против  $1,73 \pm 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,9 раза ( $2,62 \pm 0,87$  против  $1,38 \pm 0,65$ ;  $p < 0,001$ ), а через 6 месяцев- в 1,11 ( $2,83 \pm 0,97$  против  $2,55 \pm 1,23$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,16 раза ( $2,62 \pm 0,87$  против  $2,26 \pm 0,82$ ;  $p < 0,001$ ), соответственно. В ходе статистического анализа нами были выявлены достоверные различия между показателями качества жизни исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $2,83 \pm 0,97$  и  $2,62 \pm 0,87$  против  $0,13 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $1,73 \pm 0,85$  и  $1,38 \pm 0,65$  против  $0,13 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $2,55 \pm 1,23$  и  $2,26 \pm 0,82$  против  $0,13 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) после нее, что свидетельствует о достижении хорошего качества жизни.

Финальным этапом диссертационного исследования явился анализ качества жизни у пациенток изучаемой когорты оцененный на основании опросника SF-36, продемонстрировал, что через 3 месяца после терапии ПМАВ качество жизни пациенток в I и II группе достоверно увеличилось в 1,36 ( $48,12 \pm 18,5$  против  $65,3 \pm 22,2$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,32 раза ( $53,2 \pm 21,1$  против  $70,07 \pm 23,18$ ;  $p < 0,001$ ), а через 6 месяцев- в 1,23 ( $48,12 \pm 18,5$  против  $59,37 \pm 20,18$ ;  $p < 0,001$ ) и 1,2 раза ( $53,2 \pm 21,1$  против  $63,84 \pm 21,21$ ;  $p < 0,001$ ), соответственно. Нами установлены статистически значимые различия показателей качества жизни через 3 месяца ( $65,3 \pm 22,2$  против  $70,07 \pm 23,18$ ;  $p < 0,001$ ) и через 6 месяцев ( $59,37 \pm 20,18$  против  $63,84 \pm 21,21$ ;  $p < 0,001$ ) после терапии вульвовагинальной атрофии. Аналогично вышеизложенным нами были выявлены достоверные различия между показателями качества жизни исследуемых групп и группы контроля как до терапии ( $48,12 \pm 18,5$  и  $53,2 \pm 21,1$  против  $94,93 \pm 16,76$ ;  $p < 0,001$ ), так и через 3 ( $65,3 \pm 22,2$  и  $70,07 \pm 23,18$  против  $94,93 \pm 16,76$ ;  $p < 0,001$ ) и 6 месяцев ( $59,37 \pm 20,18$  и  $63,84 \pm 21,21$  против  $94,93 \pm 16,76$ ;  $p < 0,001$ ) после нее.

Таким образом, можно заключить о том, что ПМАВ - является одним из главных постменопаузальных расстройств, связанных с естественной возраст-индуцированной гипоестрогенией и имеет крайне широкий диапазон распространения ключевых клинических фенотипов. Клинические проявления вульвовагинальной атрофии крайне негативно влияют не только на качество жизни и сексуальную функцию, но и на ментальный портрет пациенток изучаемой когорты. Выполненное исследование показало, что эффективность лечения постменопаузального атрофического вагинита с использованием лазерного фототермолиза и локальной гормональной терапии сопоставима: через 3 месяца индекс вагинального здоровья (ИВЗ) (G.Bachmann) достоверно повысился (в 1,27 ,  $p=0,006$  и 1,17 раза,  $p=0,006$ ); интенсивность клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита по шкале D.Barlow достоверно снизилась в 1,84 ( $2,95 \pm 1,24$  против  $1,6 \pm 1,04$ ;  $p<0,001$ ) и 2,15 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,36 \pm 0,91$ ;  $p<0,001$ ), выраженность диспареунии по шкале ВАШ достоверно снизились в 1,86 ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,46 \pm 1,32$ ;  $p<0,001$ ) и 2,3 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $1,84 \pm 1,18$ ;  $p<0,001$ ) и повышению качества жизни в 1,36 (SF-36 :  $48,12 \pm 18,5$  против  $65,3 \pm 22,2$ ;  $p<0,001$ ) и 1,32 раза ( $53,2 \pm 21,1$  против  $70,07 \pm 23,18$ ;  $p<0,001$ ) и по шкале Лайкерта достоверно снизился в 1,64 ( $2,83 \pm 0,97$  против  $1,73 \pm 0,85$ ;  $p<0,001$ ) и 1,9 раза ( $2,62 \pm 0,87$  против  $1,38 \pm 0,65$ ;  $p<0,001$ ).

При этом, терапия лазером оказалась более благоприятна в отношении улучшения сексуальной функции пациенток изучаемой когорты (ИЖС  $27,2 \pm 4,7$  против  $23,72 \pm 6,42$ ,  $p < 0,05$ ) и приемлема для долгосрочного использования у пациенток, страдающих сексуальными дисфункциями на фоне ПМАВ.

Анализ частоты возврата субъективных симптомов *de novo* через 6 мес после отмены терапии постменопаузального атрофического вагинита составила: субъективных в 3,1 раза (ОШ=0,324; 95% ДИ:0,137-0,766) вагинальных (40,7% против 18,2%, $p=0,009$ ), в 3,0 раза (ОШ=0,329; 95% ДИ:0,118-0,916) сексологических (27,1% против 10,9%, $p=0,028$ ), в 5,4 раза (ОШ=0,185; 95% ДИ:0,039-0,886) мочевых (16,9% против 3,6%, $p=0,03$ ) и объективных в 1,45 раза



по шкале G.Vachmann ( $4,16 \pm 0,79$  против  $2,86 \pm 0,71$ , соответственно), а также в 2,74 раза по шкале D.Barlow ( $0,96 \pm 0,88$  против  $2,63 \pm 1,0$ , соответственно  $p < 0,001$ ) выше (чаще!) у пациенток, получивших локальную гормональную терапию, сравнении с лазерным ремоделирующим воздействием.

Таким образом, в ходе исследования установлена схожая клинимоρφологическая эффективность лазерной ремоделирующего воздействия по сравнению локальным гормональным лечением, на что указывает достоверное снижение клинической симптоматики и повышение показателей качества жизни, в том числе и сексуальной функции пациенток, страдающих ПМАВ. Результатами исследования расширены представления о патогенезе ПМАВ у пациенток в постменопаузе. Выявлены закономерности, дополняющие современную парадигму патогенетической роли лазерной ремоделирующей терапии ПМАВ с использованием технологии фракционного CO<sub>2</sub> лазера SmartXide2 V2LR Monalisa Touch. После данной процедуры мы не наблюдали побочных эффектов, связанных с ожогами от лазерного воздействия.

Таким образом, резюмируя изложенные выше данные следует заключить о том, что лазерная ремоделирующая терапия с помощью углекислого газа — один из многообещающих альтернативных способов лечения симптомов ПМАВ у пациенток с противопоказаниями к гормональной терапии и/или наличии гормонофобии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты проведенного диссертационного исследования, можно заключить, что патогенетическим триггером реализации постменопаузального атрофического вагинита служит нарушения ангиогенеза и васкулогенеза на фоне снижения пролиферативной активности эпителиальных клеток влагалища. Указанные изменения приводят выраженной деструкции архитектоники стенки влагалища. Разработанный дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита основанный на результатах клинико-сексологического тестирования позволяет не только улучшить исходы лечения, но и предотвратить частоту возврата субъективных и объективных симптомов у пациенток изучаемой когорты.

На основании выполненного исследования можно сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Клинико-anamnestическими факторами риска постменопаузального атрофического вагинита следует считать: нерегулярные половые контакты (ОШ=31,6; 95% ДИ: 7,13-140,03), ожирение (ОШ=11,2; 95% ДИ: 14,17-30,05), хирургическую менопаузу (ОШ=6,1; 95% ДИ: 0,79-47,98), потребление алкоголя более 3 раз в неделю (ОШ=2,1; 95% ДИ: 0,59-7,74), отсутствие вагинальных родов в анамнезе (ОШ=1,5; 95% ДИ: 0,33-7,52), курение (ОШ=1,3; 95% ДИ: 0,28-6,44).

2. Среди клинических проявлений постменопаузального атрофического вагинита преобладают вагинальные (зуд, сухость, раздражение – 100% против 6,7% в контрольной группе,  $p<0,001$ ). Мочевые симптомы имеют место в 47,0% наблюдений (в контроле - 13,3%,  $p=0,005$ ). Сексуальные дисфункции выявляются у 51,8% пациенток (в контроле - 16,7%,  $p<0,01$ ) среди них преобладают диспареуния (42,9%), дизоргазмия (41,2%) и снижение либидо (25,4%), что достоверно коррелирует со снижением ( $p<0,001$ ) сексуальной функции (средний балл FSFI –  $20,4\pm 6,76$  против  $34,4\pm 2,4$  в контроле) и качества жизни (средний балл по шкале Лайкерта -  $2,68\pm 0,87$  против  $0,13\pm 0,51$ ; по шкале SF-36 -  $50,2\pm 21,1$  против  $94,93\pm 16,76$ ).

3. В патогенезе постменопаузального атрофического вагинита значимую роль играют нарушения ангиогенеза, что проявляется значимым ( $p < 0,001$ ) снижением экспрессии VEGF-A ( $2,19 \pm 0,57$  усл.ед. против  $3,0 \pm 0,35$ ) и CD-31 ( $13,6 \pm 3,8$  усл.ед. против  $27,67 \pm 1,95$ ), которые лежат в основе уменьшения пролиферативной активности клеток эпителия влагалища (снижение экспрессии Ki-67 -  $12,05 \pm 8$  усл.ед. против  $33 \pm 1,88$ ,  $p < 0,001$ ).

4. У пациенток, страдающих постменопаузальным атрофическим вагинитом, имеет место выраженная деструкция архитектоники стенки влагалища, о чем свидетельствует значимое ( $p < 0,001$ ) снижение экспрессии альфа-актина гладких миоцитов ( $2,28 \pm 0,54$  усл.ед. против  $3,0 \pm 0,3$ ), виментина ( $1,69 \pm 0,66$  усл.ед. против  $2,97 \pm 0,18$ ), десмина ( $1,87 \pm 1,30$  усл.ед. против  $2,97 \pm 0,18$ ) и коллагена IV типа ( $14,63 \pm 9,01$  усл.ед. против  $35 \pm 2,62$ ).

5. Механизм воздействия CO<sub>2</sub>-лазера на влагалищный эпителий при постменопаузальном атрофическом вагините основан на постаблационной интенсификации регенеративных процессов. На это указывают ( $p < 0,001$ ) усиление ангиогенеза (повышение экспрессии CD-31 - в 1,3 раза, VEGF-A - в 1,2 раза), повышение пролиферативной активности эпителиоцитов (Ki-67 - в 2,3 раза), ускорение регенерации тканей (повышение экспрессии десмина - в 1,5 раза, виментина - в 1,4 раза, коллагена IV типа - в 1,2 раза), а также значимое снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (CD-20 - в 1,4 раза, CD-56 - в 1,3 раза).

6. Эффективность CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия в купировании симптомов постменопаузального атрофического вагинита через 3 месяца сопоставима с таковой после локальной терапии эстриолом. На это указывают ( $p < 0,01$ ): повышение индекса вагинального здоровья - соответственно в 1,3 раза ( $2,98 \pm 0,75$  против  $3,78 \pm 1,15$  баллов) и в 1,2 раза ( $3,14 \pm 0,65$  против  $3,66 \pm 1,58$  баллов); снижение интенсивности клинических проявлений по шкале D. Barlow - соответственно в 1,8 раза ( $2,95 \pm 1,24$  против  $1,6 \pm 1,04$  баллов) и в 2,1 раза ( $2,93 \pm 1,14$  против  $1,36 \pm 0,91$  баллов); уменьшение выраженности диспареунии по

шкале ВАШ - соответственно в 1,9 раз ( $4,58 \pm 2,06$  против  $2,46 \pm 1,32$  баллов) и в 2,3 раза ( $4,24 \pm 2,08$  против  $1,84 \pm 1,18$  баллов).

7. Уровень качества жизни по шкале SF-36 через 3 месяца терапии в группе леченных СО<sub>2</sub>-лазером повышается ( $p < 0,001$ ) в 1,4 раза ( $48,12 \pm 18,5$  баллов против  $65,3 \pm 22,2$ ), после локальной терапии эстриолом - в 1,3 раза ( $53,2 \pm 21,1$  баллов против  $70,07 \pm 23,18$ ), выраженность дискомфорта по шкале Лайкерта снижается ( $p < 0,001$ ) соответственно в 1,6 раза ( $2,83 \pm 0,97$  баллов против  $1,73 \pm 0,85$ ) и в 1,9 раза ( $2,62 \pm 0,87$  баллов против  $1,38 \pm 0,65$ ). Определена бо'льшая комплаентность к лазерному ремоделированию пациенток с проявлениями сексуальных дисфункций (индекс женской сексуальности -  $27,2 \pm 4,7$  баллов против  $23,72 \pm 6,42$ ,  $p < 0,05$ ).

8. После лечения СО<sub>2</sub>-лазером частота возврата субъективных и объективных симптомов через 6 месяцев после отмены терапии значимо реже ( $p < 0,05$ ) в сравнении с локальной терапией эстриолом: вагинальных – в 2,2 раза ( $18,2\%$  против  $41,0\%$ ), сексуальных – в 2,5 раза ( $11,0\%$  против  $27,1\%$ ), мочевых – в 5,4 раза ( $3,6\%$  против  $16,9\%$ ). Интенсивность возврата симптомов по шкале G. Bachmann ниже ( $p < 0,001$ ) в 1,4 раза ( $2,86 \pm 0,71$  баллов против  $4,16 \pm 0,79$ ), по шкале D. Barlow – в 2,7 раза ( $2,63 \pm 1,0$  против  $0,96 \pm 0,88$ ).

9. Дифференцированный подход к выбору терапии постменопаузального атрофического вагинита должен быть основан на стратификации пациенток с помощью клинико-сексологического тестирования. При доминировании в клинической симптоматике сексуальных дисфункций, снижающих качество жизни, следует отдать приоритет СО<sub>2</sub>-лазеру.

Полученные данные позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. Среди контингента женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе целесообразно выделять группу риска развития постменопаузального атрофического вагинита.

2. При установлении диагноза постменопаузального атрофического вагинита все пациентки должны подлежать клинико-сексологическому тестированию для своевременной верификации сексуальных нарушений.

3. Лазерное ремоделирование на аппарате SmartXide2 V2LR в технологии Monalisa Touch целесообразно рассматривать как метод выбора у пациенток, имеющих противопоказания или отказывающихся от терапии эстрогенами.

4. У женщин с преобладанием на фоне постменопаузального атрофического вагинита сексуальных симптомов также целесообразно отдать приоритет использованию CO<sub>2</sub>-лазерного воздействия на стенки влагалища.

5. Протокол CO<sub>2</sub>-лазерной ремоделирующей терапии не должен превышать традиционные параметры аблации 40/1000/1000/1 ST/DP, курс лечения должен предусматривать 3 процедуры, с интервалом 1 месяц.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Существует необходимость дальнейшего расширения представлений о патогенезе сексуальных дисфункций у пациенток с ВВА в репродуктивном возрасте, на фоне хирургической менопаузы. Представляют интерес исследования, посвященные использованию лазерной ремоделирующей терапии атрофического вагинита у пациенток с отягощённым онкологическим анамнезом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ПМАВ – постменопаузальный атрофический вагинит

ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром

НПО – наружные половые органы

КЖ - качество жизни

ИВЗ – индекс вагинального здоровья

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ЭМГ – электромиография

ШЛ – шкала Лайкерта

ИГХ – иммуногистохимия

FSFI - Female Sexual Function Index

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor)

Coll-IV типа – коллаген IV типа

CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)

Альфа SMA– альфа - актин гладких миоцитов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина, И. А. Первый российский опыт применения ND:YAG-лазера (неодимового лазера) для лечения симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома / И. А. Аполихина, М. О. Рамазанова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10, № 1(35). – С. 6-10.
2. Балан, В. Е. Генитоуринарный менопаузальный синдром (обзор современных клинических рекомендаций) / В. Е. Балан, Т. В. Ловыгина // Женская клиника. – 2021. – № 2. – С. 53-64.
3. Возможности негормональной терапии пациенток с вульвовагинальной атрофией / Е. В. Тихомирова, В. Е. Балан, Ю. П. Титченко, О. С. Фомина-Нилова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 58-64.
4. Вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе: актуальность проблемы и влияние на качество жизни / М. Р. Оразов, Е. С. Силантьева, В. Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 408-412.
5. Гаспар, Э. Вагинальный фракционный углекислый лазер – средство с минимальной инвазивностью для восстановления слизистой влагалища / Э. Гаспар, Г. Эддемо, Х. Бренди // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 89-93.
6. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения (краткие клинические рекомендации) / Е. И. Ермакова, В. Е. Балан, Е. В. Тихомирова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 89-95.
7. Есть ли место лазеротерапии в лечении вульвовагинальной атрофии? Анализ клинических рекомендаций по ведению женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом / М. Р. Оразов, Е. С. Силантьева, В. Е. Радзинский [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 100-106.

8. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (утв. Минздравом России) // — М.: 2021 — 80 с. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_390969/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_390969/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/)

9. Кровеносные сосуды в дерме человека в процессе старения / А. Г. Гунин, В. В. Петров, О. В. Васильева, Н. Н. Голубцова // Успехи геронтологии. — 2014. — Т. 27, № 1. — С. 54-61.

10. Круглова, Л. С. Использование лазерных технологий при генитоуринарном менопаузальном синдроме / Л. С. Круглова, С. И. Суркичин, М. Авин // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2023. — № 2. — С. 81-86.

11. Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома у онкогинекологических пациенток / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, М. Г. Венедиктова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2017. — Т. 25, № 26. — С. 1921-1925.

12. Оразов, М.Р. Альтернативная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома / М. Р. Оразов, Е. С. Силантьева, Е. А. Хрипач // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. — Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. — С. 57.

13. Оразов, М.Р. Вульвовагинальная атрофия: гормональные методы лечения и лазерная модулирующая терапия / М. Р. Оразов, Е. С. Силантьева, Е. А. Хрипач // Тезисы IX Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях», Санкт-Петербург, 16–18 февраля 2023 года. — Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — С. 38.

14. Оразов, М.Р. Ремоделирующая лазерная терапия влагалища при генитоуринарном менопаузальном синдроме / М. Р. Оразов, Г. А. Демяшкин, Л. Р. Токтар // Хирургическая практика. — 2018. — № 1(33). — С. 22-37.



15. Оразов, М.Р. Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: "ирония судьбы" или закономерная эволюция? / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Е. Д. Долгов // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 327-333.

16. Паузина, О. А. Возможности применения неодимового лазера (Nd:YAG) у пациенток с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей / О. А. Паузина, И. А. Аполихина, Д. А. Малышкина // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 75-81.

17. Пономарева, Н. А. Варианты лечения генитоуринарного менопаузального синдрома / Н. А. Пономарева, О. Ю. Иванова, Т. С. Иванова // Женское здоровье и репродукция. – 2018. – № 4(23). – С. 8-13.

18. Применение эрбиевого лазера в лечении генитоуринарного синдрома у пациенток после радикального лечения рака тела матки / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, М. Г. Венедиктова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 48-54.

19. Современные представления о диагностике и лечении стрессового недержания мочи у женщин / А. А. Михельсон, М. В. Лазукина, Е. В. Усова [и др.] // – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 52-62.

20. Современные принципы восстановления нарушенной антитромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки в период перименопаузы / А. С. Паневина, А. И. Давыдов, Т. С. Паневин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 5-14.

21. Терехов, М. А. Урогенитальные расстройства у женщин с вульвовагинальной атрофией: проблемы и подходы к терапии (обзор литературы) / М. А. Терехов, О. А. Пустотина // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 34. – С. 22-31.

22. Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме / М. Р. Оразов, Е. С. Силантьева, В. Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 465-470.

23. A clinical guide to the management of genitourinary symptoms in breast cancer survivors on endocrine therapy / M.S. Sousa, M. Peate, S. Jarvis [et al.] // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2017. – Vol. 9. – P. 269-285.
24. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial / M.F.R. Paraiso, C.A. Ferrando, E.R. Sokol [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27(1). – P. 50-56.
25. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Estradiol Vaginal Cream 0.003% in Postmenopausal Women with Vaginal Dryness as the Most Bothersome Symptom / D.F. Archer, T.D. Kimble, F.D.Y. Lin [et al.] // *Journal of Women's Health (Larchmt)*. – 2018. – Vol. 27(3). – P. 231-237.
26. Alexiades, M.R. Fractional Co2 Laser Treatment of the Vulva and Vagina and the Effect of Postmenopausal Duration on Efficacy / M.R. Alexiades // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2021. – Vol. 53(2). – P. 185-198.
27. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity / B. Hinz, G. Celetta, J.J. Tomasek [et al.] – Text: electronic // *Molecular Biology of the Cell*. – 2001. – Vol. 12(9). – P. 2730-2741.
28. Al-Saqi, S.H. Intravaginally applied oxytocin improves post-menopausal vaginal atrophy / S.H. Al-Saqi, K. Uvnäs-Moberg, A.F. Jonasson // *Post Reproductive Health*. – 2015. – Vol. 21(3). – P. 88-97.
29. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells / F.M. Marelli-Berg, M. Clement, C. Mauro, G. Caligiuri // *Journal of Cell Science*. – 2013. – Vol. 126(11). – P. 2343-2352.
30. Archer, D.F. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone) / D.F. Archer, F. Labrie, C. Bouchard // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22(9). – P. 950-963.
31. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women / C. Arroyo // *International Journal of Women's Health*. – 2017. – Vol. 9. – P. 591-595.

32. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy / R.M. Brotman, M.D. Shardell, P. Gajer, D. [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21. – pp. 450.
33. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein levels and gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease / Y. Liu, K. Hong, W. Weng [et al.] – Text : electronic // *Libyan Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 18(1). – P. 2156675.
34. Auriemma, R.S. The vaginal microbiome: a long urogenital colonization throughout woman life / R.S. Auriemma [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 613.
35. Azzimato, V. Desmin, desminopathy and the complexity of genetics / V. Azzimato, N. Gennebäck, A.M. Tabish // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2016. – Vol. 92. – P. 93-95.
36. Bachmann, G.A. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study / G.A. Bachmann, J.O. Komi // *Menopause*. – 2010. – Vol. 17(3). – P. 480-486.
37. Barlow, D.H. A study of European womens' experience of the problems of urogenital ageing and its management / D.H. Barlow, G. Samsioe, J.M. van Geelen // *Maturitas*. – 1997. – Vol. 27. – No. 3. – pp. 239-47.
38. Basic Structure, Physiology, and Biochemistry of Connective Tissues and Extracellular Matrix Collagens / M.J. Mienaltowski, N.L. Gonzales, J.M. Beall, M.Y. Pechanec // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 1348. – pp. 5-43.
39. Becorpi, A. Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects / A. Becorpi, G. Campisciano, N. Zanotta // *Lasers in Medical Science*. – 2018. – Vol. 33(5). – P. 1047-1054.
40. Briggs, P. Genitourinary syndrome of menopause / P. Briggs // *Post Reproductive Health*. – 2020. – Vol. 26. – No. 2. – pp. 111-114.

41. Cigarette smoking and the degree of maturation of the vaginal squamous epithelium in postmenopausal women / D. Karamanidis, D. Tamiolakis, G. Koutsougeras [et al.] // *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 28. – P. 274-276.
42. CO<sub>2</sub>-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? / S. Athanasiou, E. Pitsouni, M.E. Falagas [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 104. – P. 24-28.
43. Comparison of topical fractional CO<sub>2</sub> laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: a randomized controlled trial / P.F.S.P. Dutra, T. Heinke, S.C. Pinho [et al.] // *Menopause*. – 2021. – Vol. 28(7). – P. 756-763.
44. Cruff, J. A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause / J. Cruff, S. Khandwala // *Journal of Sexual Medicine*. – 2021. – Vol. 18. – P. 761-769.
45. Danielsson F. Vimentin Diversity in Health and Disease / F. Danielsson, M.K. Peterson, H. Caldeira Araújo [et al.] // *Cells*. – 2018. – Vol. 7. – No. 10
46. Desmin is essential for the tensile strength and integrity of myofibrils but not for myogenic commitment, differentiation, and fusion of skeletal muscle / Z. Li, M. Mericskay, O. Agbulut [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 1997. – Vol. 139(1). – P. 129-144.
47. Desmin myopathy / L.G. Goldfarb, P. Vicart, H.H. Goebel, M.C. Dalakas // *Brain*. – 2004. – Vol. 127(4). – P. 723-734.
48. Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin / D.J. Milner, G. Weitzer, D. Tran [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 1996. – Vol. 134(5). – P. 1255-1270.
49. Duffy A.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF / A.M. Duffy, D.J. Bouchier-Hayes, J.H. Harmey // *Madame Curie Bioscience Database* (formerly, Eureka Bioscience

Database). Angiogenesis. Landes Bioscience, Austin (TX), USA, 2000–2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482/>

50. Eder S.E. Early effect of fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in Post-menopausal women with vaginal atrophy / S.E. Eder // *Laser Therapy*. – 2018. – Vol. 27. – P. 41-47.

51. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs. Sham Treatment on Symptom Severity in Women with Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial / F.G. Li, S. Maheux-Lacroix, R. Deans [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 326. – P. 1381-1389.

52. Effect of the Fractional CO<sub>2</sub> Laser on the Quality of Life, General Health, and Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women With Vaginal Atrophy: A Prospective Cohort / K. Adabi, F. Golshahi, S. Niroomanesh [et al.] // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 11. – P. 65-69.

53. Effects of 17 $\beta$ -Estradiol on the Plasminogen Activator System in Vascular Smooth Muscle Cells Treated with Lysophosphatidylcholine / B.K. Yoon, Y.H. Kang, W.J. Oh [et al.] // *Journal of Menopausal Medicine*. – 2020. – Vol. 26(1). – P. 9.

54. Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up / L. Veron, D. Wehrer, G. Annerose-Zéphir [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2021. – Vol. 188(2). – P. 501-509.

55. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis / J. Shen, N. Song, C.J. Williams [et al.] – Text : electronic // *Scientific Reports* – 2016. – Vol. 6. – p. 24380.

56. Efficacy of Erbium: YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause / A. Gaspar, H. Brandi, V. Gomez, D. Luque // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2017. – Vol. 49. – P. 160-168.

57. Efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American Population: First Peruvian experience / J. Tovar-Huamani, F. Mercado-Olivares, J.A. Grandez-Urbina [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2019. – Vol. 51. – P. 509-515.

58. Efficacy of Fractional CO<sub>2</sub> Laser, Promestriene, and Vaginal Lubricant in the Treatment of Urinary Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial / L.B. Aguiar, C.A. Politano, L. Costa-Paiva, C.R.T. Juliato // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2020. – Vol. 52. – P. 713-720.
59. 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*. – 2016. – Vol. 23(3). – P. 243-256.
60. Endl E. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function / E. Endl, J. Gerdes // *Experimental Cell Research*. – 2000. – Vol. 257(2). – P. 231-237.
61. Enigmatic insight into collagen / S.N. Deshmukh, A.M. Dive, R. Moharil, P. Munde // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2016. – Vol. 20. – No. 2. – pp. 276-83.
62. Erbium laser in gynecology / Z. Vizintin, M. Lukac, M. Kazic [et al.] // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18(Suppl 1). – P. 4-8.
63. Estrogens, estrogen receptors effects on cardiac and skeletal muscle mitochondria / R. Ventura-Clapier, J. Piquereau, V. Veksler, A. Garnier // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 557.
64. Extracellular Matrix Stiffness and Composition Regulate the Myofibroblast Differentiation of Vaginal Fibroblasts / A.M. Ruiz-Zapata, A. Heinz, M.H. Kerkhof [et al.] – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(13). – P. 4762.
65. Fadare, O. Vaginal stromal sclerosis: a distinctive stromal change associated with vaginal atrophy / O. Fadare // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2011. – Vol. 30(3). – P. 295-300.
66. Farrell, A.E. Genitourinary syndrome of menopause / A.E. Farrell // *Australian Family Physician*. – 2017. – Vol. 46. – No. 7. – pp. 481-484.
67. Fisher, G.J. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications / G.J. Fisher, J. Varani, J.J. Voorhees // *Archives of Dermatology*. – 2008. – Vol. 144(5). – P. 666-672.

68. Fractional CO2 Laser for Treatment of Vulvovaginal Atrophy: A Short Time Follow-up / Z. Ghanbari, S. Sohbaty, T. Eftekhari [et al.] // *Journal of Family and Reproductive Health*. – 2020. – Vol. 14. – P. 68-73.
69. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors / A. Pieralli, M.G. Fallani, A. Becorpi [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2016. – Vol. 294. – P. 841-846.
70. Fractional CO2 laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors / A.M. Quick, F. Zvinovski, C. Hudson [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 3669-3677.
71. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: A randomized clinical trial / C.A. Politano, L. Costa-Paiva, L.B. Aguiar [et al.] // *Menopause*. – 2019. – Vol. 26. – P. 833-840.
72. Fractional CO2 vaginal laser for the genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors / G.P. Siliquini, V.E. Bounous, L. Novara [et al.] // *The Breast Journal*. – 2021. – Vol. 27. – P. 448-455.
73. Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: A retrospective study / T. Pagano, P.D. Rosa, R. Vallone [et al.] // *Menopause*. – 2016. – Vol. 23. – P. 1108-1113.
74. Fractional microablative CO2 laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: A retrospective study / T. Pagano, P.D. Rosa, R. Vallone [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25. – P. 657-662.
75. Gambacciani, M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors / M. Gambacciani, M. Levancini // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24(3). – P. 316-319.
76. Gardner, A.N. The short-term efficacy and safety of fractional CO2 laser therapy for vulvovaginal symptoms in menopause, breast cancer, and lichen sclerosus / A.N. Gardner, S.O. Aschkenazi // *Menopause*. – 2021. – Vol. 28. – P. 511-516.

77. Genitourinary Syndrome of Menopause Assessment Tools / E. Mension, I. Alonso, M. Tortajada [et al.] // *Journal of Midlife Health*. – 2021. – Vol. 12(2). – P. 99-102.
78. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study / E. Moral, J.L. Delgado, F. Carmona [et al.] // *Climacteric*. – 2018. – Vol. 21. – No. 2. – pp. 167-173.
79. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management / J. Gandhi, A. Chen, G. Dagur [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 215. – No. 6. – pp. 704-711.
80. Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update / L. Merlino, G. D'Ovidio, V. Matys [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16. – P. 550.
81. Genitourinary Syndrome of Menopause: Epidemiology, Physiopathology, Clinical Manifestation and Diagnostic / A.C.A Sarmiento, A.P.F Costa, P. Vieira-Baptista [et al.] – Text : electronic // *Frontiers in Reproductive Health*. – 2021. – Vol. 3. – №.779398.
82. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Mortality Collaborators // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – No. 10159. – pp. 1684-1735.
83. Hinz, B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell / B. Hinz // *Journal of Biomechanics*. – 2010. – Vol. 43(1). – P. 146-155.
84. Histological findings after non-ablative Er: YAG laser therapy in women with severe vaginal atrophy / A. Gaspar, J. Silva, A. Calderon [et al.] // *Climacteric*. – 2020. – Vol. 23. – P. S11-S13.
85. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study / S. Salvatore, U. Leone Roberti Maggiore, S. Athanasiou [et al.] // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22(8). – P. 845-9.



86. Hulmes, D.J. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures / D.J. Hulmes // *Journal of Structural Biology*. – 2002. – Vol. 137. – No. 1-2. – pp. 2-10.
87. Hulmes, D.J. Roles of the procollagen C-propeptides in health and disease / D.J. Hulmes // *Essays in Biochemistry*. – 2019. – Vol. 63. – No. 3. – pp. 313-323.
88. Hutchinson-Colas, J. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy / J. Hutchinson-Colas, S. Segal // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 82(4). – P. 342-5.
89. 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. – pp. 453–9.
90. Impaired wound healing in embryonic and adult mice lacking vimentin / B. Eckes, E. Colucci-Guyon, H. Smola [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 2000. – Vol. 113. – No. 13. – pp. 2455-62.
91. Intraurethral Erbium: YAG laser for the management of urinary symptoms of genitourinary syndrome of menopause: A pilot study / A. Gaspar, S. Maestri, J. Silva [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – P. 802-807.
92. Islam, R.M. Prevalence of sexual symptoms in relation to menopause in women in Asia: a systematic review / R.M. Islam, R.J. Bell, S.R. Davis // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25. – No. 2. – pp. 231-238.
93. Janas E. Functional role of lipid rafts in CD20 activity? / E. Janas, R. Priest, R. Malhotra // *Biochemical Society Symposium*. – 2005. – Vol. 72. – P. 165-175.
94. Kallak, T.K. Oxytocin stimulates cell proliferation in vaginal cell line Vk2E6E7 / T.K. Kallak, K. Uvnäs-Moberg // *Post Reproductive Health*. – 2017. – Vol. 23(1). – P. 6-12.
95. Karakoç, H. Genitourinary syndrome of menopause: effects on related factors, quality of life, and self-care power / H. Karakoç, A.K. Uçtu, N. Özerdoğan // *Przegląd Menopauzalny*. – 2019. – Vol. 18. – No. 1. – pp. 15-22.
96. Karsdal, M.A. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin* / M.A. Karsdal. – New York: Academic Press, 2016. – 272 p. ISBN 9780128170687

97. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women / D.J. Portman, F. Labrie, D.F. Archer [et al.] // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22(12). – P. 1289-1295.
98. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? / E.A. Miller, D.E. Beasley, R.R. Dunn, E.A. Archie – Text : electronic // *Frontiers in Microbiology* – 2016. – Vol. 7. – p. 1936.
99. Witkin S.S. The Medium Is the Message: Defining a "Normal" Vaginal Microbiome in Healthy Reproductive-Age Women / S.S. Witkin, I.M. Linhares // *Reproductive Sciences*. – 2023. – Vol. 30(2). – P. 722-727.
100. Lethaby, A. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women / A. Lethaby, R.O. Ayeleke, H. Roberts – Text : electronic // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2016(8). – CD001500.
101. Long-term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause / P. González Isaza, K. Jaguszewska, J.L. Cardona, M. Lukaszuk // *International Urogynecology Journal*. – 2018. – Vol. 29(2). – P. 211-215.
102. Long-Term Follow-Up of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors / A.M. Quick, A. Hundley, C. Evans [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11(3). – P. 774
103. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20. – P. 888-902; quiz 903-904.
104. Marin, J. The results of new low dose fractional CO2 Laser—A prospective clinical study in France / J. Marin, G. Lipa, E. Dunet // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2019. – Vol. 49. – P. 101614
105. Maseroli, E. Anti-inflammatory effects of androgens in the human vagina / E. Maseroli // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2020. – Vol. 65. – №. 3. – P. 109-124

106. Meijerink A.M. Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse / A.M. Meijerink, R.H. van Rijssel, P.J. van der Linden // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2013. – Vol. 75(1). – P. 21-7.
107. Melincovici C.S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2018. – Vol. 59(2). – P. 455-467.
108. Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype / E. Colucci-Guyon, M.M. Portier, I. Dunia [et al.] // *Cell*. – 1994. – Vol. 79. – No. 4. – pp. 679-94.
109. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? / E. Pitsouni, T. Grigoriadis, M. Falagas [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2017. – Vol. 32(8). – P. 1865-1872.
110. Microablative Fractional CO2 Laser for Vulvovaginal Atrophy in Women With a History of Breast Cancer: A Pilot Study at 4-week Follow-up / S. Salvatore, R.E. Nappi, A. Casiraghi [et al.] // *Clinical Breast Cancer*. – 2021. – Vol. 21. – P. e539-e546.
111. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study / E. Pitsouni, T. Grigoriadis, A. Tsiveleka [et al.] // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 94. – P. 131-136
112. Microablative fractional radiofrequency for the genitourinary syndrome of menopause: protocol of randomised controlled trial / A.C.A. Sarmiento, F.S. Fernandes, A.P.F. Costa [et al.] – Text : electronic // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11(7). – P. e046372.
113. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment / N. Zerbinati, M. Serati, M. Origoni [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2015. – Vol. 30(1). – P. 429-36.
114. Mitlak, B.H. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead / B.H. Mitlak, F.J. Cohen // *Drugs*. – 1999. – Vol. 57(5). – P. 653-63.
115. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2 / C.J. Peach, T.P. Mignone, I.R. Arruda [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19(4). – P. 1264.

116. Monteleone, P. Symptoms of menopause—global prevalence, physiology and implications / P. Monteleone // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14. – №. 4. – P. 199-215.
117. Mothes, A.R. An innovative dual-phase protocol for pulsed ablative vaginal Erbium: YAG laser treatment of urogynecological symptoms / A.R. Mothes, M. Runnebaum, I.B. Runnebaum // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – Vol. 229. – P. 167-171.
118. Murina, F. Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study / F. Murina, S. Di Francesco, S. Oneda // *Gynecological Endocrinology*. – 2018. – Vol. 34. – No. 7. – pp. 631-635.
119. Naumova, I. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy / I. Naumova, C. Castelo-Branco // *International Journal of Women's Health*. – 2018. – Vol. 10. – P. 387-395.
120. New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review / V. Benini, A.F. Ruffolo, A. Casiraghi [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58(6). – P. 770.
121. Non-oestrogenic modalities to reverse urogenital aging / S. Garzon, V. Apostolopoulos, L. Stojanovska [et al.] // *Prz Menopauzalny*. – 2021. – Vol. 20(3). – P. 140-147.
122. Oxytocin improves cytological and histological profiles of vaginal atrophy in postmenopausal women / S.H. Al-Saqi, A.F. Jonasson, T. Naessén, K. Uvnäs-Moberg // *Post Reproductive Health*. – 2016. – Vol. 22(1). – P. 25-33.
123. Palacios S. Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy / S. Palacios // *Climacteric*. – 2019. – Vol. 22(4). – P. 348-351.
124. Patient-reported sexual function of breast cancer survivors with genitourinary syndrome of menopause after fractional CO2 laser therapy / A.M. Quick, F. Zvinovski, C. Hudson [et al.] // *Menopause*. – 2021. – Vol. 28. – P. 642-649.
125. Pavlov V.N. Structural-morphological changes of the connective tissue of the vaginal mucosa and perineal skin in women with stress urinary incontinence / V.N. Pavlov, A.G. Yashchuk, A.A. Kazikhinurov // *Urologiia*. – 2017. – Oct(5). – P. 15-20.

126. Phillips, N.A. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments / N.A. Phillips, G.A. Bachmann // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 85. – No. 5. – pp. 390-398.

127. Pięta, W. Vaginal dehydroepiandrosterone compared to other methods of treating vaginal and vulvar atrophy associated with menopause / W. Pięta, R. Smolarczyk // *Prz Menopauzalny*. – 2020. – Vol. 19(4). – P. 195-199.

128. Pilot study of fractional CO2 laser therapy for genitourinary syndrome of menopause in gynecologic cancer survivors / A.M. Quick, T. Dockter, J. Le-Rademacher [et al.] // *Maturitas*. – 2022. – Vol. 144. – P. 37–44.

129. Portman, D.J. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society / D.J. Portman, M.L. Gass // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 79. – No. 3. – pp. 349-354.

130. Portman, D.J. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy / D.J. Portman, G.A. Bachmann, J.A. Simon // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20(6). – P. 623-30.

131. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study / F. Labrie, D.F. Archer, C. Bouchard [et al.] // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81(1). – P. 46-56.

132. Prignano, F. Fractional CO2 laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair / F. Prignano, P. Campolmi, P. Bonan [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2009. – Vol. 22(Suppl 1). – P. S8-S15.

133. Quantitative structure-activity relationship of various endogenous estrogen metabolites for human estrogen receptor alpha and beta subtypes: Insights into the structural determinants favoring a differential subtype binding / B.T. Zhu, G.Z. Han, J.Y. Shim [et al.] – Text : electronic // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – No. 9. – pp. 4132-50.

134. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women / V.L. Cruz, M.L. Steiner, L.M. Pompei [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25(1). – P. 21-28.

135. Rationale and design for fractional microablative CO<sub>2</sub> laser versus photothermal non-ablative erbium: YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial / R. Flint, L. Cardozo, T. Grigoriadis [et al.] // *Climacteric*. – 2019. – Vol. 22(3). – P. 307-311.

136. Review: vaginal health in menopausal women / S. Alvisi, G. Gava, I. Orsili [et al.] // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55. – No. 10. – p. 615.

137. Reyes, A.A. At least 27 alternatively spliced forms of the neural cell adhesion molecule mRNA are expressed during rat heart development / A.A. Reyes, S.J. Small, R. Akesson // *Molecular and Cellular Biology*. – 1991. – Vol. 11(3). – P. 1654-1661.

138. Role of topical oxytocin in improving vaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, controlled trial / H.A. Torkey, A. Taha, H. Marie [et al.] // *Climacteric*. – 2018. – Vol. 21(2). – P. 174-178.

139. Rosen L.S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers / L.S. Rosen // *Cancer Control*. – 2002. – Vol. 9(2 Suppl). – P. 36–44.

140. Rosner-Tenerowicz, A. The CO<sub>2</sub> ablative laser treatment in perimenopausal patients with vulvovaginal atrophy / A. Rosner-Tenerowicz, A. Zimmer-Stelmach, M. Zimmer // *Ginekologia Polska*. – 2021.

141. Salvatore, S. The use of pulsed CO<sub>2</sub> lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy / S. Salvatore, S. Athanasiou, M. Candiani // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 27(6). – P. 504-8.

142. Samuels, J.B. Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO<sub>2</sub> Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women / J.B. Samuels, M.A. Garcia // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2019. – Vol. 39. – P. 83-93.

143. Scavello, I. Sexual health in menopause / I. Scavello // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55. – №. 9. – P
144. Scholzen T. The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *Journal of Cellular Physiology*. – 2000. – Vol. 182(3). – P. 311-322.
145. Science of intracrinology in postmenopausal women / F. Labrie, A. Bélanger, G. Pelletier [et al.] // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24(6). – P. 702-712.
146. Selcen, D. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients / D. Selcen, K. Ohno, A.G. Engel // *Brain*. – 2004. – Vol. 127(Pt 2). – P. 439-451.
147. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks / C. Martel, F. Labrie, D.F. Archer [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 159. – P. 142-153.
148. Sexual function after fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in women with vulvovaginal atrophy / S. Salvatore, R.E. Nappi, M. Parma [et al.] // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18(2). – P. 219-225.
149. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies genes / M. Shibuya – Text : electronic // *Genes Cancer*. – 2011. – Vol. 2(12). – P. 1097-1105.
150. Shifren, J.L. Genitourinary Syndrome of Menopause / J.L. Shifren // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 61. – No. 3. – pp. 508-516.
151. Simon, J.A. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus / J.A. Simon, V.H. Lin, C. Radovich, G.A. Bachmann // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20(4). – P. 418-427.
152. Sokol, E.R. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO<sub>2</sub> laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy / E.R. Sokol, M.M. Karram // *Menopause*. – 2016. – Vol. 23. – P. 1102-1107.

153. Sokol, E.R. Use of a novel fractional CO<sub>2</sub> laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes / E.R. Sokol, M.M. Karram // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24(7). – P. 810-814.
154. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications / P. Monteleone, G. Mascagni, A. Giannini [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – Vol. 14. – No. 4. – pp. 199-215.
155. Tadir, Y. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies / Y. Tadir // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2017. – Vol. 49. – №. 2. – P. 137-159.
156. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27(9). – P. 976-992.
157. 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. – No. 5. – pp. 485-491.
158. The effect of oxytocin vaginal gel on vaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. Zohrabi, P. Abedi, S. Ansari [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 108.
159. The Er: YAG vaginal laser for management of women with genitourinary syndrome of menopause (GSM) / K.-L. Lin, S.-H. Chou, Z.-X. Loo [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2022. – Vol. 37. – P. 2203-2208.
160. The Fractional CO<sub>2</sub> Laser for the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Prospective Multicenter Cohort Study / J. Li, H. Li, Y. Zhou [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2021. – Vol. 53(5). – P. 647-653.
161. The function of intermediate filaments in cell shape and cytoskeletal integrity / R.D. Goldman, S. Khuon, Y.H. Chou [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 1996. – Vol. 134. – No. 4. – pp. 971-83.
162. The functional effects of cigarette smoking in women on the lower urinary tract / C. Madhu, D. Enki, M.J. Drake [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 2015. – Vol. 95. – P. 478-482.



163. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data / K. Angelou, T. Grigoriadis, M. Diakosavvas [et al.] – Text : electronic // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – No. 4. – pp. e7586.

164. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27(9). – P. 976-992.

165. The role of vascular adhesion molecules PECAM-1 (CD 31), VCAM-1 (CD 106), E-selectin (CD62E) and P-selectin (CD62P) in severe porcine pancreatitis / H. Kleinhans, J.T. Kaifi, O. Mann [et al.] // *Histology and Histopathology*. – 2009. – Vol. 24(5). – P. 551-557.

166. The use of laser in urogynaecology / A.A. Bhide, V. Khullar, S. Swift, G.A. Digesu // *International Urogynecology Journal*. – 2019. – Vol. 30(5). – P. 683-692.

167. The women's EMPOWER survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment / S.A. Kingsber, M. Krychman, S. Graham [et al.] // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2017. – Vol. 14. – pp. 413–24.

168. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review / A.O. Mueck, X. Ruan, V. Prasauskas [et al.] // *Climacteric*. – 2018. – Vol. 21(2). – P. 140-7.

169. Treatment of Vulvovaginal Atrophy with Fractional CO2 Laser: Evaluating Real-World Data / M. Kiesel, A. Wöckel, C. Zeller, H. Meden [et al.] // *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. – 2021. – Vol. 39. – P. 716-724.

170. TX-004HR Improves Sexual Function as Measured by the Female Sexual Function Index in Postmenopausal Women with Vulvar and Vaginal Atrophy: The REJOICE Trial / S.A. Kingsberg, L. Derogatis, J.A. Simon [et al.] // *Journal of Sexual Medicine*. – 2016. – Vol. 13(12). – P. 1930-1937.

171. Ultra-low dose - new approaches in menopausal hormone therapy / P. Stute, H.G. Becker, J. Bitzer [et al.] // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18(2). – P. 182-6.

172. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide / S. Palacios, C. Castelo-Branco, H. Currie [et al.] // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 82(3). – P. 308-313.

173. Vaginal CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study / A. Pearson, A. Booker, M. Tio, G. Marx // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 178. – P. 135-140.

174. Vaginal collagen I and III changes after carbon dioxide laser application in postmenopausal women with the genitourinary syndrome: a pilot study / T.L.B. Bretas, M.C.A. Issa, S.C.A.V. Fialho [et al.] // *Climacteric*. – 2022. – Vol. 25. – No. 2. – pp. 186-194.

175. Vaginal Er: YAG laser application in the menopausal ewe model: a randomised estrogen and sham-controlled trial / K. Mackova, A.M. Mazzer, M.G.M.C. Mori Da Cunha [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2021. – Vol. 128(6). – P. 1087-1096.

176. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study / S. Garcia de Arriba, L. Grüntkemeier, M. Häuser [et al.] – Text : electronic // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17(5). – e0266633.

177. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness / R. Hummelen, J.M. Macklaim, J.E. Bisanz [et al.] – Text : electronic // *Public Library of Science ONE*. – 2011. – Vol. 6. – p. e26602.

178. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis / S. Roy, J.C. Caillouette, T. Roy, J.S. Faden // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 190(5). – P. 1272-1277.

179. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- $\beta$ -Slug signaling / F. Cheng, Y. Shen, P. Mohanasundaram [et al.] – Text : electronic // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2016. – Vol. 113. – pp. E4320-E4327.

180. Vimentin diversity in health and disease / F. Danielsson, M.K. Peterson, H. Caldeira Araújo [et al.] // *Cells*. – 2018. – Vol. 7(10). – P. 147.

181. Vimentin on the move: new developments in cell migration / R.A. Battaglia, S. Delic, H. Herrmann, N.T. Snider – Text : electronic // *F1000Research*. – 2018. – Vol. 7. – pp. F1000 Faculty Rev-1796.
182. 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. – No. 2. – pp. 188-197.
183. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey / S.A. Kingsberg, S. Wysocki, L. Magnus, M.L. Krychman // *Journal of Sexual Medicine*. – 2013. – Vol. 10(7). – P. 1790-1799.
184. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser / A. Perino, A. Calligaro, F. Forlani [et al.] // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 80(3). – P. 296-301.
185. Weber M.A. Assessment of vaginal atrophy: a review / M.A. Weber, J. Limpens, J.P. Roovers // *International Urogynecology Journal*. – 2015. – Vol. 26(1). – P. 15-28.
186. Weintraub, A.Y. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse / A.Y. Weintraub, H. Gliner, N. Marcus-Braun // *International Brazilian Journal of Urology*. – 2020. – Vol. 46. – No. 1. – pp. 5-14.
187. Wood, L.N. Urinary incontinence in women / L.N. Wood, J.T. Anger – Text : electronic // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 349. – P. g4531.
188. Xue, M. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring / M. Xue, C.J. Jackson // *Advances in Wound Care*. – 2015. – Vol. 4(3). – P. 119-136.

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение А****(справочное)****Интенсивность клинических проявлений ПМАВ по шкале D.Barlow,1997**

<b>Балл</b>	<b>Интенсивность симптомов</b>
1	Незначительная проблема, не оказывающая влияния на повседневную жизнь
2	Дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь
3	Выраженная рецидивирующая проблема, влияющая на повседневную жизнь
4	Выраженная проблема, постоянно влияющая на повседневную жизнь
5	Очень выраженная проблема, мешающая жить

**Приложение Б**  
**(справочное)**

**Индекс вагинального здоровья по G. Bachmann, 1995**

Индекс		Характеристики эпителия				
Баллы	Изменения	Эластичность	Влажность	Транссудат	Целостность	pH
1	Высшая степень	Нет	Выраженная сухость, воспаление	нет	Петехии, кровото-чивость	>6,1
2	Выраженные	Слабая	Выраженная сухость, нет воспаления	Скудный, поверхност-ный, желтый	Кровото-чивость при контакте	5,6-6,0
3	Умеренные	Средняя	Минимальна-я	Поверхност-ный, белый	Кровото-чивость при соскабли-вании	5,1-5,5
4	Незначительн-ые	Хороша-я	Умеренная	Умеренный, белый	Нерыхлый, тонкий, целый	4,7-5,0
5	Нет (норма)	Отлично-я	Нормальная	Достаточно-й, белый	Норма	<4,6

**Приложение В**  
**(справочное)**

**Индекс женской сексуальности (ИЖС)**

Эти вопросы направлены на выявление особенностей Вашей сексуальности в течение предшествующих 4 недель. Пожалуйста, ответьте на эти вопросы честно и ясно насколько возможно. Ваши ответы будут сохраняться полностью конфиденциальными

1. Как часто Вы испытывали половое влечение или интерес в последние 4 недели?

[5] Почти всегда или всегда.

[4] В большинстве случаев (больше, чем в половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

2. Как Вы оценили бы ваш уровень (степень) полового влечения (желания) или интереса в последние 4 недели?

[5] Очень высокий.

[4] Высокий.

[3] Умеренный.

[2] Низкий.

[1] Очень низкий или его не было.

3. Как часто Вы чувствуете себя активно сексуально «включенными» в течение полового контакта или общения в последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Часто (больше, чем в половине случаев).
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

4. Как бы Вы оценили уровень полового возбуждения в течение полового контакта в последние 4 недели?

- [0] Общшения и контактов не было.
- [5] Очень высокий.
- [4] Высокий.
- [3] Умеренный.
- [2] Низкий.
- [1] Очень низкий или отсутствовал вообще.

5. Пробуждалась ли Ваша сексуальность в течение полового контакта в последние 4 недели?

- [0] Общшения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

6. Как часто Вы были удовлетворены вашим возбуждением {волнением} в течение полового акта или общения в последние 4 недели?

- [0] Общшения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда

7. Как часто появлялось увлажнение половых органов (влагалища) в процессе полового акта, за последние 4 недели?

[0] Общшения и контактов не было. Никаких половых действий.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.

8. Насколько трудным было достижение увлажнения половых органов (влагалища) в начале полового акта в последние 4 недели?

[0] Общшения и контактов не было.

[1] Чрезвычайно трудным или невозможным.

[2] Очень трудным.

[3] Трудным.

[4] Относительно трудным.

[5] Не трудным.

9. Как часто появлялась необходимость в поддержании увлажнения половых органов (влагалища) до завершения полового акта в последние 4 недели?

[0] Общшения и контактов не было.

[5] Почти всегда или всегда.

[4] Больше, чем в половине случаев.

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[1] Почти никогда или никогда.



10. Насколько трудно было сохранить увлажнение половых органов до завершения полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общшения и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудно или невозможно.
- [2] Очень трудно.
- [3] Трудно.
- [4] Относительно трудно.
- [5] Нетрудно.

11. Как часто Вы достигали оргазма при половом возбуждении за последние 4 недели?

- [0] Общшения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

12. Насколько трудным для Вас было достижение оргазма при половом контакте прошлые 4 недели?

- [0] Общшения и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудным или невозможным.
- [2] Очень трудным.
- [3] Трудным.
- [4] Относительно трудным.
- [5] Не трудным.

13. Насколько Вас удовлетворяли приемы и усилия, необходимые для достижения оргазма, за последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно одинаково удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

14. Вы были удовлетворены эмоциональной близостью между Вами и вашим партнером в процессе полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

15. Удовлетворены ли Вы были сексуальными отношениями с вашим партнером в течение последних 4 недель?

- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

16. Насколько удовлетворены Вы были сексуальной жизнью в целом в течение прошедших 4 недель?

- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.

[1] Совсем неудовлетворена.

17. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе проникновения полового члена во влагалище за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

18. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе и/или после полового акта за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

19. Как бы Вы оценили величину (степень) дискомфорта или боли в процессе и/или после полового акта за прошедшие 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Очень высокая.

[2] Высокая.

[3] Умеренная.

[4] Низкая.

[5] Очень низкая или вообще отсутствовала.

**Приложение Г**  
**(справочное)**

**Индекс женской сексуальности (Female sexual function index (FSFI))**

Номер вопроса	Количество ответов	Коэффициент	Количество баллов	
			min	max
1,2	1 – 5	0,6	1,2	6,0
3,4,5,6	0 – 5	0,3	0	6,0
7,8,9,10	0 – 5	0,3	0	6,0
11,12,13	0 – 5	0,4	0	6,0
14,15,16	0 – 5	0,4	0	6,0
17,18,19	0 – 5	0,4	0	6,0
Всего			2,0	36,0

Примечание: FSFI < 26,5 считался отклонением от нормы.