

УДК 618.15 - 007.23 - 02 + 618.173 - 06

## АТРОФИЯ СЛИЗИСТОЙ ВЛАГАЛИЩА У ПАЦІЕНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (обзор литературы)

*ВЕРОПОТВЕЛЯН<sup>1</sup> П.Н., ЦЕХМИСТРЕНКО<sup>2</sup> И.С.,*

*ВЕРОПОТВЕЛЯН<sup>1</sup> Н.П., ГУЖЕВСКАЯ<sup>2</sup> И.В.*

м. Кривий Ріг<sup>1</sup>, м. Київ<sup>2</sup>

Актуальность изучения патогенеза и терапии атрофии слизистой влагалища (АСВ) в постменопаузе прежде всего связана с медико-социальными проблемами. На фоне увеличения продолжительности жизни в странах Европы происходит старение населения, что делает реальной прогрессию АСВ.

По данным А. Sinha, А. Ewies [5] 55% населения в мире составляют женщины. По данным ООН более 350 млн. женщин насчитывается в возрасте 60 лет и старше. По мере увеличения продолжительности жизни населения земного шара увеличивается и длительность менопаузы у женщин. Проведенные подсчеты показали, что к 2030 г. достигнут менопаузы 1,2 млрд. женщин.

Главная причина атрофических процессов, возникающих в постменопаузе, в эстроген-зависимых структурах. Рецепторы к эстрогенам располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях и практически отсутствуют в поверхностном. В связи с эстрогенным дефицитом в климактерии у женщин появляются не только вазомоторные нарушения и эмоционально-психический дискомфорт, характерные для постменопаузы, но и атрофические изменения в урогенитальной системе: АСВ, цистит, нарушения контроля мочеиспускания.

S. Palacios [4] указывает, что урогенитальный тракт особенно чувствителен к снижению уровня эстрогенов, поэтому около половины всех женщин в постменопаузе испытывают симптомы, связанные с атрофией влагалища. Известно, что перекись – продуцирующие лактобациллы, преобладающие в микробиоценозе влагалища у женщин репродуктивного возраста, играют ключевую роль в предотвращении заболеваний урогенитального тракта (J. Pickar [1]).

Дефицит эстрогенов прекращает митотическую активность парабазального эпителия, а, следовательно, и трансформацию влагалищного эпителия. Вследствие этого из влагалищного биотопа исчезает гликоген и частично или полностью элиминируется его основной компонент – лактобациллы, что ведет к возникновению инфекционных заболеваний влагалища и развитию восходящей урологической инфекции.

Эстрогены являются главными регуляторами физиологических процессов во влагалище. У женщин эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  присутствуют во влагалище в пременопаузе и постменопаузе, а что касается эстрогеновых рецепторов  $\beta$  - они полностью отсутствуют или имеют низкую экспрессию в вагинальной стенке у женщин в постменопаузе. Самая высокая плотность эстрогеновых рецепторов отмечается во влагалище, и она значительно уменьшается по направлению от внутренних половых органов к коже.

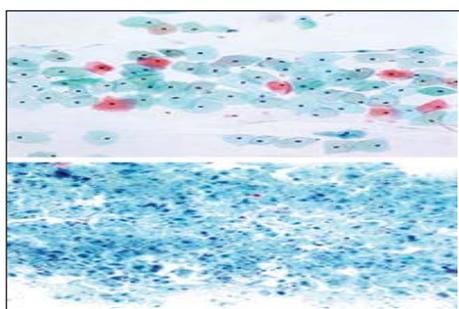
Наоборот, плотность андрогеновых рецепторов низкая во влагалище и преимущественно высокая в области наружных гениталий. Только во влагалище и эпителии вульвовагинального перехода встречаются рецепторы прогестерона [2].

Эстрогенный дефицит в постменопаузе сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня различной степени ишемии. Диаметр артерий влагалища уменьшается, снижается количество мелких сосудов, их стенки истончаются, что вместе с атрофией эпителия является причиной изменения цвета влагалищной стенки и снижения трансудации. Именно такой фактор объясняет развитие сухости влагалища и диспареунию. Изменения происходят и в венах влагалища.

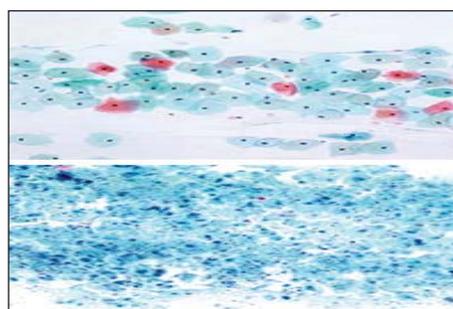
Таблиця 1

Патогенез атрофії слизистої влагалища [23]

Вагінальний епітелій (базальний і парабазальний шари)	Строма (колагенові структури вагінальної стінки)	Сосудисті сплетення вагінальної стінки
↓	↓	↓
Сниження проліферативної активності	Зміна синтезу обміну колагену	Зменшення об'єму судинної мережі
↓	↓	↓
Сниження синтезу глікогену	Деструктуризація колагенових структур	Ішемія вагінальної стінки
↓	↓	↓
Елімінація лактобацилл	Опущення стінок влагалища	Зменшення трансудації
↓		↓
Повищення рівня pH		Сухість, зуд, жження
↓		
Возможність вторичної інфекції		



1. Нормальний епітелій влагалища



2. Атрофічний епітелій влагалища

Рис 1. Нормальний і атрофічний епітелій влагалища. Клітки поверхнового і проміжного шарів переважають при хорошому насиченні тканин естрогенами (окраска по Папаніколау, X 20) [24].

Естрогени вважаються вазоактивними гормонами, які збільшують приток крові, стимулюючи вивільнення ендотеліальних медіаторів, таких як оксид азота, простагландину і фактор гіперполяризації ендотелію.

С. Castelo-Branco і соавт. [3] вказують, що подібне прогресуюче зниження кровотоку в слизистій влагалища призводить до гіалінізації колагенових і фрагментації еластических волокон, збільшуючи кількість з'єднаної тканини. У влагалищі і вульві на вегетативних і сенсорних нейронах також були виявлені естрогенові рецептори.

Т. Griebing і соавт. [6] відзначають, що було зменшення щільності сенсорних ноцицепторних нейронів у влагалищі на фоні лікування естрогенами. Ряд дослідників вказують, що ця особливість може бути корисною в цілях усунення симптомів, пов'язаних з АСВ: сухість, зуд, жження, диспареунія, зменшення влагалищної чутливості, зниження лібіді і труднощі в досягненні оргазму [2, 6, 7].

А. Sinha, А. Ewies [5] повідомляють, що АСВ відзначаються у 15% пацієнток в перименопаузі і у 40-50% пацієнток в постменопаузі: сухість влагалища – у 27-55%, жження і зуд – у 18%, диспареунія – у 33-41%, підвищення восприяття до інфекційних захворювань органів малого тазу – у 6-8%.



**Рис 2. Атрофия слизистой влагалища. Типичная клиническая картина: гипопигментация, уменьшение малых половых губ, сухость влагалища и снижение эластичности и тургора ткани.[24].**

Наблюдается значительное ухудшение состояния здоровья, которое негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [7, 8]. Из исследований S. Kingsberg, M. Krychman [9] видно, что у 41% пациенток в возрасте 50-79 лет есть хотя бы один из симптомов АСВ, более 60% пациенток испытывают симптомы АСВ спустя 4 года после наступления постменопаузы. Авторы [9] указывают, что при этом всего лишь 4% пациенток в постменопаузе в возрасте 55-65 лет связывают приведенные вышеуказанные жалобы с АСВ, 37% знают, что эти симптомы обратимы, 75% пациенток считают, что симптомы АСВ негативно влияют на их жизнь. И в то же время, всего лишь менее 25% пациенток с подобными симптомами получают медицинскую помощь. Это вызвано тем, что, учитывая деликатный характер этих симптомов, пациентки не решаются обратиться к врачам для получения соответствующей терапии.

По данным D. Sturdee [10] - клинически признаки атрофии слизистой вульвы и влагалища включают истончение эпителия, уменьшение вагинальной складчатости, побледнение, наличие петехиальных кровоизлияний, признаков воспаления, также происходит потеря упругости тканей, подкожно-жировой клетчатки и выпадение лобковых волос, снижение секреторной активности бартолиниевых желез.

Тем не менее, в практической работе множество врачей диагностируют атрофию вульвы и влагалища на основании сочетания симптомов у женщины и визуального осмотра, исследователи все чаще настаивают на более объективных и воспроизводимых методах диагностики, не исключая субъективные жалобы женщины [10]. В принципе, как считают исследователи, для диагностики АСВ необходимо два основных объективных способа диагностики и оценки эффективности лечения: рН влагалища, а также подсчет влагалищного индекса созревания (преобладание клеток базального и парабазальных слоев) [3, 10].

P. Nyirjesy [11] иллюстрирует, что степень атрофических изменений, измеряемая индексом созревания, не всегда коррелирует с симптомами. Авторы в проведенном исследовании среди 135 пациенток-добровольцев в менопаузе обнаружили слабую корреляцию между физическими проявлениями и индексом созревания.

Как известно, у каждой женщины гормональные изменения, происходящие в течение жизни, оказывают влияние на влагалищную флору от момента рождения до периода постменопаузы. Ранее нами указывалось, что снижение эстрогенов в перименопаузе и постменопаузе приводит к уменьшению количества лактобактерий и изменению флоры в целом.

В проведенных исследованиях P. Nyirjesy [11] показал, что при детальном анализе микрофлоры влагалищного содержимого 73-х пациенток в постменопаузе, не принимавших гормональную терапию, у 49% не выявлено лактобацилл, а среди тех, у которых они обнаруживались, концентрация последних была в 10-100 раз меньше, чем у пациенток в пременопаузе. Наиболее распространенными микроорганизмами в постменопаузе являлись анаэробные грамотрицательные палочки и грамположительные кокки.

В проведенных ранее исследованиях были получены результаты, которые демонстрировали отсутствие массивной колонизации условно-патогенными микроорганизмами, в частности энтерококками, стрептококками, кишечными палочками. Результаты этих исследований достигались с использованием микробиологического метода, который включал культуральную диагностику и микроскопию мазков влагалищного содержимого по Граму.

L. Da Silva Lare и соавт. [12] отмечают, что применение современного культурально-независимого молекулярного подхода в изучении микробиоты, основанного на клонировании и секвенировании гена 16S рНК, позволило обнаружить существенные различия во влагалищном содержимом у пациенток репродуктивного возраста и в постменопаузе. С помощью этих методов также удалось охарактеризовать те виды микроорганизмов, которые ранее не определялись традиционными методами.

G. Spear и соавт. [13] обнаружили, что микрофлора у пациенток в постменопаузе менее разнообразна по видовому составу и более стабильна в сравнении с пациентками репродуктивного возраста. Наверное, это связано с отсутствием менструаций, которые, как известно, вызывают изменения в микрофлоре влагалища. Принимая во внимание стабильность микробиоценоза влагалища, женщины в постменопаузе менее подвержены как возникновению бактериального вагиноза, так и его устранению (2% случаев), чем в пременопаузе (17% случаев). Значит, это можно объяснить как защитную стратегию, так как увеличение видового разнообразия и уменьшение доли лактобактерий в микрофлоре влагалища в постменопаузе коррелирует с симптомами сухости влагалища. Кроме того, исследование, основанное на данной методике, тоже проиллюстрировало, что *Lactobacillus iners* и *Crispatus* являются наиболее распространенными видами бактерий у пациенток в постменопаузе, а распространенность *Mobiluncus*, *Staphylococcus*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Gemella* была достаточно низкой и составляла менее 1%.

Приведенные данные других исследователей показывают, что только у 13% пациенток в постменопаузе, которые принимают гормональную терапию, преобладают лактобактерии в микрофлоре влагалищного содержимого. По сравнению с пациентками в пременопаузе, наиболее распространенными микроорганизмами являются анаэробные грамотрицательные палочки и грамположительные кокки [11].

Аналогичное изменение микробиоты может играть определенную роль в воспалительном процессе у пациенток в постменопаузе [13]. В постменопаузе, как известно, мышечный слой стенок влагалища у пациенток, как правило толще, чем в пременопаузе, в то время как эпителиальный слой истончается. Это связано с тем, что эстрогены индуцируют созревание плоских эпителиальных клеток влагалища и увеличивают количество зрелых эпителиальных клеток. Исследователи заинтересовались изучением данного процесса на геномном уровне.

А. Глазунова, С. Юренева, Е. Ермакова [14], в своей работе показывают, что в некоторых исследованиях приводятся доказательства эстроген – опосредованной регуляции генов некоторых сигнальных путей, которые инициируют процессы репарации и ремоделирования тканей влагалища. Авторы [14] указывают, что на фоне проводимой терапии медикаментами, содержащими эстрогены, было выявлено повышение экспрессии группы генов, вовлеченных в процесс синтеза кератина, дифференцировки кератиноцитов и процессы ороговения, среди них: кератин I (KRTI), LCE3D, DSGI, KRTDAP, KRT2A, трансглутаминаза 3 (TGM3), кератин 6H (KRT6B), кератин 16 (KRT16), регион малого богатого пролином белка I (SPRRI), регион малого богатого пролином белка 2 (SPRRI), регион малого богатого пролином белка 3 (SPRR3), трансглутаминаза I (TGMI), кератин 10 (KRT10).

Представленные данные маркеров, как известно, показывают, что кератины являются известными маркерами дифференцировки эпителиальных клеток. В отсутствии ороговевшего слоя эпителиальные клетки становятся более чувствительными к высыханию, химическим антигенам и микробным инфекциям. Доказано, что многие гены из этой группы кодируют структурные компоненты ороговевшего слоя.

Подобное исследование проводили M. Hummelen и соавт. [15], где отмечалось аналогичное снижение экспрессии генов в группе пациенток, испытывающих сухость влагалища, связанную с АСВ, которое указывает на уменьшение структурной целостности ткани влагалища в постменопаузе.

Такие результаты исследования согласуются с данными M.Catreau, V.Chennathukuzhi [16], что демонстрирует снижение регуляции молекул адгезии, таких как  $SbSn$  и  $DSGI$ , вовлеченных в процесс поддержания барьерной функции эпителия. Были обнаружены значительные различия в регуляции гена  $SPINK7$  (более известного как  $ECRG2$ ), члена семейства протеаз  $SPINK$ , который, как известно, регулирует инвазию и миграцию за счет предотвращения деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) через ингибирование действия урокиназного активатора плазменогена. Матриксная металлопротеиназа 7 ( $MMP7$ ), регуляция которой была повышена при АСВ, противостоит семейству белков  $SPINK$  и разрушает ВКМ. Значит, возможно, что сочетание повышенной деградации ВКМ с уменьшением ингибирования ингибиторов протеазы способствует вагинальному истончению.

Необходимо отметить, что, к тому же супрессию  $MMP-10$  в ответ на прием эстрогенов связывают с усилением процессов васкуляризации.

Таким образом, в дополнение к имеющимся эффектам лечение эстрогенами вызывало значимую активацию генов сигнального пути сосудистого эндотелиального фактора роста, что свидетельствует об инициации неангиогенеза в тканях влагалища. Результаты исследований генов сигнальных путей позволяют считать, что эстрадиол также контролирует рост и пролиферацию эпителиальных клеток влагалища с помощью множественных трофических факторов и сигнальных путей, включая  $IGFI$ ,  $Wnt/\beta$  –  $catenin$ ,  $ERK/MAPK$ ,  $EGF$  и  $PTEN$  [15,16].

Как отмечают А.Глазунова, С.Юренева, Е.Ермакова [14], несмотря на вышеуказанное, у некоторых пациенток симптомы атрофии прогрессируют вскоре после наступления менопаузы, а у других они не возникают даже в более поздние годы. Среди факторов, которые могут увеличить риск развития урогенитальной атрофии, курение является одним из наиболее изученных. Курение оказывает прямое воздействие на плоскоклеточный эпителий влагалища, снижает биодоступность эстрогенов и уменьшает перфузию крови.

Следующим фактором является уровень андрогенов, таких как тестостерон и андростендион. По предположению Castelo-Branco и соавт. [3], после менопаузы у женщин с более высоким уровнем андрогенов, которые поддерживают сексуальную активность, отмечено уменьшение изменений, связанных с атрофией.

J.Suckling и соавт.[17] сообщает, что также АСВ наблюдается чаще у пациенток, которые никогда не рожали через естественные половые пути. Таким образом, учитывая патогенез заболевания, терапия эстрогенами является золотым стандартом лечения.

Множество исследователей [3,4,10] считают, что наиболее распространенным и эффективным способом лечения АСВ является системная или локальная гормональная терапия эстрогенами в различных формах, так как она достаточно быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает рН влагалища и устраняет симптомы АСВ. Авторы [3,4,10] продемонстрировали, что системная гормональная терапия устраняет симптомы АСВ в 75% случаев, в то время как локальная еще лучше - 80-90%.

Сметник В.П. [18] рекомендует локальное применение эстриол – содержащих препаратов, обладающих выраженным кольпотропным эффектом. В связи со слабым пролиферативным действием на эндометрий при применении эстриола дополнительное введение прогестагена не требуется. Эстрогенсодержащие препараты для локального использования, представленные в форме крема, таблеток, pessaries / суппозиториев, вагинального кольца, могут содержать эстриол, конъюгированные эквин – эстрогены, эстрадиол или эстрон. Множественные исследования свидетельствуют, что ежедневное использование эстриола в дозе 0,5 мг и 1 мг оказывает заметный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. Поэтому автор [18], считает, что в качестве средств первой линии лечения АСВ рекомендует препараты, содержащие 0,5 мг и 1 мг эстриола. На фармацевтическом рынке в настоящее время появился новый препарат эстриола для местного применения Авиполклио (Акрихин), который выпускается в свечах по 500 мкг.

Использование эстриолсодержащих препаратов локально является безопасным и эффективным подходом к предотвращению и лечению АСВ, не имеющим ограничений по возрастному аспекту и длительности лечения.

В Кохрановском систематическом обзоре в 2006 г. были проанализированы 19 клинических испытаний, в которых приняли участие 4162 пациентки в постменопаузе, распреде-

ление по группам в зависимости от принимаемого влагалищного препарата с эстрогенами, конечной точкой в исследовании была оценка эффективности, безопасности и приемлемости терапии. 14 исследований сравнили безопасность различных препаратов, 7 акцентировали внимание на побочных эффектах и 4 – на безопасности лечения и воздействии на эндометрий, 7 исследований включали плацебо-группы, и во всех показано улучшение состояния пациенток, принимающих гормональную терапию.

По данным J.Suckling и соавт.[17] в проведенном испытании было обнаружено, что все препараты приблизительно одинаково эффективны.

S. Frank и соавт.[8] в 2010 г. также подтвердили это в своем обзоре. Отмечено, что в этих исследованиях не выявлено никаких различий между тремя проанализированными препаратами по отношению к количеству парабазальных клеток, кариопикнотическому индексу, индексу созревания и вагинальному индексу здоровья.

Данные анализа проиллюстрировали, что влагалищные таблетки с эстрадиолом значительно эффективнее по сравнению с вагинальным кольцом, и что оба варианта лечения превосходят плацебо в устранении диспареунии, сухости и зуда во влагалище. Крем вагинальный с конъюгированными эквин-эстрогенами превосходит увлажняющие кремы в устранении сухости, повышении эластичности и кровотока во влагалище.

Авторы, кроме того, сообщают результаты об отсутствии значительных различий в толщине эндометрия в количестве побочных эффектов между вагинальным кольцом, кремом или таблетками. Но в тоже время необходимо отметить, что значительный риск влагалищных кровотечений был описан во всех исследованиях, в которых применялись различные способы местной терапии эстрогенами и, кроме того, возможное увеличение риска развития кандидоза. Локальный влагалищный путь введения эстрогенов считается эффективным методом терапии АСВ. Назначение местной локальной в комбинации системной терапии позволяет достичь результатов в более сжатые сроки.

Следовательно, локальная терапия АСВ эстрогенами имеет ряд преимуществ по сравнению с системным применением препаратов.

Как сообщают исследователи J. Pitkin, M. Rees [19], при таком способе применение препаратов можно избежать метаболизма в печени, минимально воздействуя на эндометрий, способ имеет низкую гормональную нагрузку, минимальные побочные эффекты, не требует применения прогестагенов, оказывает в основном локальный эффект.

Необходимо проинформировать женщину о том, что эффект наступает после одного – трех месяцев терапии, что применение дополнительных прогестагенов не обязательно при использовании местных эстрогенов.

D.Sturdee, N.Panay [10] указывают, что ни в одном исследовании не зарегистрировали пролиферацию эндометрия после 6-24 месяцев локального применения эстрогенов.

Целесообразно отметить, что, кроме перечисленных выше методов лечения АСВ, на сегодняшний день применяется терапия с использованием дегидроэпиандростерона, селективных тканевых эстрогеновых комплексов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов и негормональных методов лечения, а также использование комбинированных препаратов, содержащих низкодозированный эстриол и лактобактерии [14].

В Management of symptomatic vulvovaginal atrophy, 2013, показано многочисленное количество публикаций, посвященных использованию интравагинального геля дегидэпиандростерона (ДНЕА) для терапии АСВ [2].

ДНЕА является предшественником половых гормонов, действует путем конвертации в андрогены и/или эстрогены и взаимодействия с их рецепторами соответственно.

Проводилось исследование 218 пациенток в постменопаузе, которые получали ДНЕА в течение 12 недель. Пациентки были распределены по группам: плацебо, принимающие 0,25% (3,25 мг), 0,5% (6,5 мг) или 1,0% (13 мг) вагинальный крем ежедневно. После терапии ДНЕА у пациенток вагинальная атрофия исчезла, при этом регистрировались минимальные изменения стероидных гормонов в сыворотке крови, которые оставались в пределах реферативного диапазона, характерного для периода постменопаузы. В этом исследовании вырисовывалось положительное влияние на четыре аспекта сексуальной функции: желание/интерес возбуждение, оргазм и диспареуния. F. Labrie и соавт. [20] отмечает,

что крем с 0,5% (6,5мг) ДНЕА оказался оптимальным для лечения АСВ и существенно не повлиял на сывороточный уровень эстрогенов.

Среди селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) оспемифен является наиболее современным средством. В 12-недельном трехфазном рандомизированном исследовании с участием 826 пациенток в постменопаузе изучали эффективность этого препарата в дозе 30 мг, 60 мг по сравнению с плацебо [14]. По сравнению с плацебо к 12-й неделе сухость влагалища значительно снизилась в группах с 30 мг и 60 мг, в то время как диспареуния уменьшилась только в группе, получавших препарат в дозе 60 мг. В ходе исследования было обнаружено, что побочный эффект препарата отмечался в 9,8 %; 8,3 % и 3,4% участниц групп, получавших оспемифен в дозе 30 мг, 60 мг и плацебо соответственно. G.Bachmann, J.Комі [21] информируют, что толщина эндометрия от исходного уровня к 12-й неделе в среднем изменилась на 0,42 мм, 0,72 мм и 0,02мм у участниц представленных групп соответственно.

R.Kagan и соавт. [22] проводили исследование базедоксифена (комбинация конъюгированных эстрогенов) – селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, известная как тканевой селективный эстрогенный комплекс (TSEC), в исследовании 3-й фазы, где 601 пациентка была распределена по группам в зависимости от ежедневной терапии: 20 мг базедоксифена плюс конъюгированные эстрогены 0,45мг (BZA/CE) или базедоксифен 20 мг плюс 0,625 мг конъюгированные эстрогены, 20 мг базедоксифена или плацебо. Авторы [22] в своих исследованиях показали увеличение доли поверхностных клеток и уменьшение доли парабазальных от исходного уровня к 12 – неделе лечения в большей степени в группе BZA/CE по сравнению с плацебо и только BZA. рН влагалища существенно не изменился по сравнению с исходным к окончанию исследования в группах BZA или плацебо, но значительно уменьшился в обеих группах BZA/CE. Однако снижение рН влагалищного содержимого было значительно ниже в группе BZA/CE - 20мг/0,625мг, чем в группе плацебо. Исследователи [22] отмечают, что самые «раздражающие» симптомы значительно уменьшились к 12-й неделе по сравнению с плацебо в группе BZA/CE - 20мг/0,45мг. Из проведенного исследования видно, что каких либо существенных различий в побочных эффектах или случаях прекращения участия в исследовании между группами авторов не выявлено [22]. Значит, TSEC, а именно базедоксифен в сочетании с конъюгированными эстрогенами могут представлять прямую альтернативу терапии прогестинами для защиты эндометрия от стимуляции эстрогенами при сохранении положительного воздействия эстрогенов на симптомы связанные с менопаузой.

Необходима регулярная половая жизнь, так как сексуальная близость является неотъемлемой частью жизни, и это связано с эмоциональным и физическим благополучием. По существу, половой антракт изменяет поток крови, влияет на центральную нервную систему, вызывает сухость слизистой влагалища и неблагоприятно влияет на уровни эстрогенов. Половое совокупление улучшает циркуляцию крови во влагалище, семенная жидкость также содержит половые стероиды, простагландины и незаменимые жирные кислоты, которые способствуют сохранению слизистой влагалища.

Таким образом, многочисленные публикации свидетельствуют, что сохранение регулярной половой жизни необходимо не только женщинам репродуктивного возраста, но и женщинам в постменопаузе. Проведение местной терапии АСВ, содержащей эстриол, является относительно простой терапевтической стратегией и в сжатые сроки улучшает состояние женщин, возвращает им интерес к жизни и улучшает ее качество [14].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Pickar J.H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2013; 75(1): 3-6.
2. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888-902.

3. Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Villero J., Nohales F., Juliá M.D. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005; 52(Suppl.1): S46–52.
4. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009; 63(4): 315–8.
5. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013; 16(3): 305–12.
6. Griebeling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012; 19: 630-5.
7. Лихачев В.К. Практическая гинекология, неотложными состояниями. Москва 2013г.
8. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey - Canadian cohort. *Menopause Int*. 2012; Nov. 30.
9. Kingsberg S.A., Krychman M.L. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *J. Sex. Med.* 2013; 10(6): 1567-70.
10. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010; 13: 509–22.
11. Nyirjesy P. Postmenopausal vaginitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2007; 9: 480–4.
12. Da Silva Lara L.A., da Silva A.R., Rosa-E-Silva J.C., Chaud F., Silva-de-Sá M.F., Meireles-E-Silva A.R., de Sá Rosa-E-Silva A.C. Menopause leading to increased vaginal wall thickness in women with genital prolapse: Impact on sexual response. *J. Sex. Med.* 2009; 6(11): 3097–110.
13. Spear G.T., Kendrick S.R., Chen H.Y., Thomas T.T., Bahk M., Balderas R. et al. Multiplex immunoassay of lower genital tract mucosal fluid from women attending an urban STD clinic shows broadly increased IL1 and lactoferrin. *PLoS One*. 2011; 6(5): e19560.
14. Глазунова А.В., Юренева С.В., Ермакова Е.И. Вагинальная атрофия. *Акушерство и гинекология* – 2014. №2 с.21-26
15. Hummelen R., Macklaim J.M., Bisanz J.E., Hammond J.A., McMillan A., Vongsa R. et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One*. 2011; 6(11): e26602.
16. Cotreau M.M., Chennathukuzhi V.M. A study of 17beta-estradiol-regulated genes in the vagina of postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas*. 2007; 58(4): 66-76.
17. Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2006; (4): CD001500.
18. Сметник В.П. Эстрогены. М.: Практическая Медицина; 2012: 128-33.
19. Pitkin J., Rees M.; British Menopause Society Council. Urogenital atrophy. *Menopause Int*. 2008; 14(3): 136–7.
20. Labrie F., Archer D.F., Bouchard C., Fortier M., Cusan L., Gomez J.L. et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric*. 2011; 14(2): 282–8.
21. Bachmann G.A., Komi J.O.; The Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*. 2010; 17(3): 480–6.
22. Kagan R., Williams R.S., Pan K., Mirkin S., Pickar J.H. A randomized, placebo-and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17(2): 281–9.
23. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия // Газета «Новости медицины и фармации» Акушерство, гинекология, репродуктология (317) 2010 (тематический номер).
24. Linda Burdette, Barbara Clark After Estrogen Ends. Treating vaginal atrophy in postmenopausal women. <http://www.nurse-practitioners-and-physician-assistants.advanceweb.com> October 30, 2013.