

Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом — новая возможность в арсенале врача

© В.Е. БАЛАН^{1,2}, К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ^{1,2}, М.Р. ОРАЗОВ^{2,3}, Л.Р. ТОКТАР^{2,3}, Е.В. ТИХОМИРОВА^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области, Москва, Россия;

²Клиника репродуктивного здоровья ООО «PRIOR CLINIC», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Материал и методы. Обследованы 65 пациенток в возрасте 49—65 лет с подтвержденным диагнозом: постменопаузальный атрофический вагинит (МКБ-10 N95.2). Пациенткам 1-й группы ($n=32$) проводилось интравагинальное инъекционное субмукозное мультипунктурное введение геля сшитой фракции коллагена в композиции с комплексом пептидов (30—50 мг/г), уроновых кислот (0,8—1,2 мг/г) и гексозаминов (2,0—3,0 мг/г) — СФЕРО геля MEDIUM с размером микрочастиц 100—200 мкм, пациенткам 2-й группы ($n=33$) — СФЕРО геля LONG с большим размером микрочастиц — 200—360 мкм. Рутинное исследование было расширено применением адаптированной шкалы R. Nappi и соавт. (2019) для объективной оценки жалоб и клинической картины, вопросника для расчета индекса женской сексуальности (FSFI) и анкеты SF-36 для оценки качества жизни.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $54,5 \pm 2,0$ года, средняя длительность постменопаузы — $6,04 \pm 4,3$ года, длительность клинических проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома колебалась от 1 года до 10 лет (в среднем $5,5 \pm 2,36$ года). Отмечено значительное уменьшение проявлений этого синдрома в конце курса коллагенотерапии и в отдаленные сроки — через 12 нед от ее начала. При этом по большинству симптомов в конце терапии тенденция к улучшению была отмечена в 1-й группе ($p>0,05$), но отдаленные результаты были достоверно лучше во 2-й группе ($p<0,05$). Самым значительным было уменьшение выраженности симптомов «раздражение, жжение, зуд» и «кровяные выделения при половом акте», дизурические симптомы при проведении терапии изменялись незначительно. Индекс женской сексуальности достоверно увеличился с $7,92 \pm 3,83$ и $8,69 \pm 3,15$ балла (1-я и 2-я группы соответственно, $p>0,05$) перед началом терапии до $17,31 \pm 8,51$ и $23,81 \pm 7,59$ балла (1-я и 2-я группы соответственно, $p<0,05$) через 12 нед от ее начала, тем не менее не достиг 26,5 балла как границы нормы для выбранной методики. Показатели качества жизни улучшились в 1,2—2 раза по критериям «физическая роль», «интенсивность боли», «эмоциональная роль» ($p<0,05$), где в отдаленном периоде, через 12 нед от начала терапии и в течение 2 мес после ее окончания, лечение было более эффективным во 2-й группе ($p<0,05$).

Заключение. Локальная коллагенотерапия может быть эффективным и безопасным вариантом лечения пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом при наличии противопоказаний к топической гормональной терапии или отказе пациентки от нее. С помощью коллагеносодержащего геля с размером микрочастиц 100—200 мкм можно добиться быстрого и значительного эффекта в купировании или уменьшении симптомов ГУМС, однако необходимость в повторном курсе возникает через 3 мес. Коллагеносодержащий гель с размером микрочастиц 200—360 мкм позволяет достичь более плавного улучшения симптоматики, длящегося достоверно дольше.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, урогенитальная атрофия, локальная коллагенотерапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Балан В.Е. — e-mail: balanmed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2364-6838>*

Краснопольская К.В. — e-mail: guzmoniiag@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1275-9220>

Оразов М.Р. — e-mail: omekan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

Токтар Л.Р. — e-mail: toktarly@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4369-3620>

Тихомирова Е.В. — e-mail: heltik03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2977-323X>

* — автор, ответственный за переписку

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Балан В.Е., Краснопольская К.В., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Тихомирова Е.В. Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом — новая возможность в арсенале врача. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):65–75. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165>

Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal

© V.E. BALAN^{1,2}, K.V. KRASNOPOLSKAYA^{1,2}, M.R. ORAZOV^{2,3}, L.R. TOKTAR^{2,3}, E.V. TIKHOMIROVA^{1,2}

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²Clinic of Reproductive Health PRIOR CLINIC, Moscow, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Material and methods. 65 patients aged 49-65 years were examined with the confirmed diagnosis: postmenopausal atrophic vaginitis (ICD-10 N95.2). Patients of the 1st group ($n=32$) underwent intravaginal injection submucose multipoint injection of cross-linked collagen fraction gel into the composition with peptide complex (30-50 mg/g), uronic acids (0.8-1.2 mg/g) and hexosamines

(2.0-3.0 mg/g) — SpheroGel MEDIUM with microparticle size 100-200 microns, patients of the 2nd group ($n=33$) — SpheroGel LONG gel with larger microparticle size 200-360 microns. The routine study was extended with the use of an adapted scale R. Nappi, et al. (2019) for objective assessment of complaints and clinical picture, the Female Sexuality Index (FSFI) questionnaire and the SF-36 quality of life questionnaire.

Results. The average age of patients was 54.5 ± 2.0 years, the average duration of postmenopause — 6.04 ± 4.3 years, the duration of clinical manifestations of genitourinary menopausal syndrome ranged from 1 to 10 years (on average, 5.5 ± 2.36 years). A significant decrease in the manifestations of this syndrome was noted at the end of collagenotherapy course and in a distant time — 12 weeks from its beginning. At the same time for the majority of symptoms at the end of therapy the tendency for improvement was noted in the 1st group ($p > 0.05$), but the remote results were significantly better in the 2nd group ($p < 0.05$). The most significant was a decrease in the severity of symptoms “irritation, burning, itching” and “blood secretion during intercourse”, dizuric symptoms changed slightly during the therapy. The index of female sexuality increased reliably from 7.92 ± 3.83 and 8.69 ± 3.15 points (1st and 2nd groups, respectively, $p > 0.05$) before the start of therapy to 17.31 ± 8.51 and 23.81 ± 7.59 points (1st and 2nd groups, respectively, $p < 0.05$) 12 weeks before the start of therapy, however, it did not reach 26.5 points as a limit for the selected method. Quality of life indicators improved 1.2-2 times by the criteria of “physical role”, “pain intensity”, “emotional role” ($p < 0.05$), where in a remote period, 12 weeks from the beginning of therapy and within 2 months after its completion, treatment was more effective in the 2nd group ($p < 0.05$).

Conclusion. Local collagen therapy may be an effective and safe variant of treatment of patients with genitourinary menopausal syndrome if there are contraindications to topical hormone therapy or if the patient refuses it. With the help of collagen-containing gel with microparticle size of 100-200 microns it is possible to achieve quick and significant effect in relieving or reducing symptoms of GUMS, but the need for repeated treatment arises after 3 months. Collagen-containing gel with microparticle size of 200-360 μm allows to achieve smoother improvement of symptoms, which lasts significantly longer.

Keywords: *genitourinary menopausal syndrome, urogenital atrophy, local collagenotherapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Balan V.E. — e-mail: balanmed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2364-6838>*

Krasnopolskaya K.V. — e-mail: guzmoniiag@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1275-9220>

Orazov M.R. — e-mail: omekan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>

Toktar L.R. — e-mail: toktarly@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4369-3620>

Tikhomirova E.V. — e-mail: heltik03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2977-323X>

* — corresponding author

TO CITE THIS ARTICLE:

Balan VE, Krasnopolskaya KV, Orazov MR, Toktar LR, Tikhomirova EV. Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(4):65–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165>

Введение

Современная цивилизация при всех ее плюсах и минусах достигла небывалого ранее факта — *ускорения* темпов увеличения продолжительности жизни. Прогнозы ООН впечатляющи: совсем скоро, к 2025 году, лиц старше 60 лет на Земле станет не менее 1,2 млрд, а еще через четверть века соотношение дети/пожилые достигнет значения 1:2. Этот феномен, особенно ярко проявляющийся в развитых странах, уже получил название в официальной демографии «постарение населения». Как и во всем прогрессивном мире, население стареет и в России: каждый пятый гражданин нашей страны — старше 60 лет, а средняя продолжительность жизни россиянки — 76,2 года [1]. Увеличение продолжительности жизни как результат развития здравоохранения, социальной политики, экономики, всеобщего образования, удержания мира от крупных войн и техногенных катастроф обуславливает значительное повышение социальной активности пожилых людей.

Но есть и обратная сторона увеличения продолжительности жизни, и это особенно заметно в женской популяции. Расчет прост: уже в начале XXI века около 25 лет жизни женщины приходится на постменопаузальный период. Значит, не менее трети своего жизненного пути женский организм, созданный природой с учетом обязательного эстрогенного влияния, проводит без этой поддержки, и избежать симптомов, связанных с эстрогенным дефицитом, без медицинской помощи зачастую невозможно. В этот

продолжительный период женщина неизменно сталкивается с вазомоторными нарушениями, бессонницей, целым рядом симптомов уrogenитальной атрофии: сухостью, зудом, диспареунией, дизурией, остеопорозом, увеличивающимся риском сердечно-сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и другими проявлениями закономерного угасания функции яичников [2].

Крайне важным для наших пожилых современниц стало сохранение и поддержание не только здоровья, но и качества их жизни. Доказанным способом обеспечить это служит менопаузальная гормональная терапия. МГТ — единственное вмешательство, которое продемонстрировало высокую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности у женщин [Выступление Delfin Tan (Phillipines), ASPIRE-2019, 05.05.2019] (<https://cloud.mail.ru/public/4ULe/4xegthG59>).

Однако опубликованные рекомендации NICE (National Institute for Health and Care Excellence) по диагностике и ведению менопаузы [3] подтвердили, что не все нерешенные вопросы климактерических нарушений связаны с вазомоторными симптомами и остеопорозом. Не менее сложной является проблема уrogenитальной атрофии (*МКБ-10 N95.2 — постменопаузальный атрофический вагинит [4–6]*). В современной медицине для описания эстрогензависимых возрастных изменений, затрагивающих наружные половые органы, влагалище, уретру и мочевого пузырь, письменным голосованием был принят новый термин — «генитоуринар-

ный менопаузальный синдром» (Genitourinary Syndrome of Menopause; GSM/ГУМС). В 2013–2014 гг. исполнительные комитеты профессиональных сообществ и Международного общества специалистов по менопаузе (IMS, International Menopause Society) вынесли окончательные одобрительные вердикты о замене термина. С этого времени под ГУМС понимают хроническое, прогрессирующее патологическое состояние вульвы, влагалища и нижних мочеполовых путей, характеризующееся местными симптомами депривации¹ тканей при снижении уровня эстрогенов и других половых стероидов в постменопаузе [7, 8].

Показано, что климактерический синдром следует рассматривать как дезадаптацию женщины к дефициту половых гормонов и собственному постарению, но рано или поздно уровни регуляции репродуктивной системы адаптируются к отсутствию эстрогенов. Поэтому вазомоторные, психоэмоциональные симптомы климактерического синдрома даже при среднетяжелых и тяжелых его проявлениях с течением времени у многих больных имеют тенденцию к уменьшению. Важным отличием урогенитальных климактерических расстройств является тот факт, что со временем симптомы не облегчаются, а значительно усугубляются, поскольку отражают реакцию «эстрогенно настроенных» тканей на отсутствие привычной гормональной поддержки, которая никогда уже не будет прежней.

Раннее выявление и соответствующая фармакологическая коррекция являются важнейшими способами не только улучшения качества жизни женщин, но и предотвращения нарастания симптомов. Однако, несмотря даже на относительно высокий профиль безопасности, хорошо зарекомендовавшая себя и патогенетически обоснованная локальная терапия препаратами эстриола (уровень доказательности использования А1) имеет ряд ограничений. Перед врачом в случае диагностированного ГУМС стоит непростая задача. С одной стороны, это современные исследования, показывающие гораздо меньший, в отличие от использования системных препаратов эстрадиола, риск применения вагинальных форм эстриола при эстроген-зависимых раковых заболеваниях, артериальных и венозных тромбозах, болезнях печени и почек, нежели системная МГТ [6, 8–10]. С другой стороны, это официальная инструкция препаратов эстриола, содержащая все эти ограничения. А с третьей стороны, выступает общая гормонофобия населения, значительно усложняя возможности назначения любых гормональных препаратов даже тогда, когда они реально необходимы и противопоказаний нет.

В этой связи поиск альтернативных возможностей терапии ГУМС особенно важен. Обоснованием для широкого и разностороннего изучения иных способов лечения служит заключение группы, опубликованное в обзоре «Фармакотерапия для лечения атрофии влагалища». В этой статье рекомендовано при наличии абсолютных противопоказаний к локальной гормональной терапии рассматривать возможности использования негормональных лубрикантов, гиалуроновой кислоты и других средств [11].

Именно поэтому в последнее время стали появляться исследования эффективности и безопасности таких альтернативных препаратов эстриола средств, как гиалуроновая кислота [5, 12], в том числе в комплексе с тромбоцитарной аутоплазмой [13], олигопептидами и антиоксидантами [14], местной гипербарической оксигенотерапией, приме-

няемой с помощью специально разработанного медицинского устройства [15].

Среди этих многочисленных исследований заметны попытки коллагенизации субмукозных слоев стенки влагалища как способа достижения не только увлажнения, но и повышения трофики, прочности, эластичности тканей. Например, в отделении урогинекологии и малоинвазивной хирургии Университетской клиники Сан-Хорхе, (Перейра, Колумбия) в рамках пилотного исследования была оценена эффективность локальной инъекционной негормональной терапии факторами роста для активирования синтеза коллагена и эластина в эпителиальном паттерне влагалища у женщин, страдающих вульвовагинальной атрофией. Исследователи достигли ожидаемого результата не только по этим показателям, но в том числе купировав сухость и даже добившись увеличения толщины эпителия влагалища [16].

В рамках другого экспериментального исследования оценены регенеративные эффекты мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани и из костного мозга, на атрофию влагалища в модели менопаузы у крыс. На основании результатов гистологических и иммуногистохимических исследований был сделан вывод о том, что изложенная терапия обладает выраженным регенеративным потенциалом за счет индукции синтеза коллагена и эластина, ремоделирования влагалищной стенки при атрофии [17].

Результаты этих работ говорят о том, что достижение коллагенизации влагалища негормональными способами — перспективное направление в поиске расширения арсенала методик терапии при ГУМС.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и оптимальную форму инъекционной коллагенотерапии в купировании симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома.

Материал и методы

Двойное слепое рандомизированное наблюдательное исследование проводилось в период с 1 февраля 2019 г. по 1 марта 2020 г. на базе поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» и клиники репродуктивного здоровья ООО «Prior Clinic».

Дизайн исследования: открытое двойное слепое рандомизированное наблюдательное исследование.

Критериями включения в исследование служили: период менопаузального перехода (стадии -2, -1 по STRAW+10)² или ранняя постменопауза (стадии +1a, +1b, +1c по STRAW+10), верифицированный диагноз «постменопаузальный атрофический вагинит» (МКБ N95.2), подписанное добровольно информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критериями исключения были: репродуктивный возраст (-3a и раньше по STRAW+10), климактерический синдром средней и тяжелой степени (МКБ N95.1), предварительная локальная или системная менопаузальная гормональная терапия в течение последних 6 мес, кровотечение из половых путей неясной этиологии, гормонально-зависимые опухоли, болезни вульвы, шейки и влагалища,

¹От англ. *deprivation* — потеря, утрата.

²Пересмотренные критерии этапов (стадий) старения репродуктивной системы женщины (stages of reproductive aging) рабочей группой экспертов в 2011 г.

ассоциированные с ВПЧ-инфекцией (CIN, VIN, VaIN), злокачественные опухоли репродуктивной системы, аллергические реакции на введение белков животного происхождения в анамнезе.

Среди 123 прошедших скрининг женщин постменопаузального возраста с признаками ГУМС была сформирована выборка из 65 пациенток: 22 женщины отказались от участия в исследовании, у 23 были установлены медицинские противопоказания к локальной терапии коллагеном, а 13 пациенток выбыли из исследования из-за невыполнения врачебных рекомендаций. Пациентки, давшие добровольное согласие на включение в программу исследования, были в возрасте от 49 до 65 лет (56 ± 7 лет), имели длительность постменопаузы $6,04 \pm 4,3$ года и предъявляли жалобы на дискомфорт, сухость, жжение, боль в области влагалища и вульвы, диспареунию, дизурию. Диагноз «постменопаузальный атрофический вагинит» (МКБ N95.2) был верифицирован у всех пациенток на основании клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Все пациентки, включенные в выборку, были документированно информированы о методе лечения (локальная коллагенотерапия), доказательных способах терапии, способе получения биологического материала и не возражали против рандомизации метода, статистической обработки и использования персональных клинических, инструментальных и лабораторных показателей в отчетах и научных публикациях.

Исследование подразумевало сравнительную оценку эффекта от интравагинального инъекционного применения гетерогенного имплантируемого геля «сшитой» фракции коллагена в композиции с комплексом пептидов (30—50 мг/г), уроновых кислот (0,8—1,2 мг/г) и гексозаминов (2,0—3,0 мг/г) СФЕРО гель MEDIUM (размер микрочастиц 100—200 мкм) и СФЕРО гель LONG (размер микрочастиц 200—360 мкм).

Предполагаемый положительный эффект от терапии больных с ГУМС гелем коллагена должен быть достигнут в результате трехкратного (через 7 и 14 дней) субмукозного мультипунктурного введения коллагена в стенку влагалища с общей продолжительностью терапии 4 недели.

Все пациентки ($n=65$) в зависимости от варианта терапии были стратифицированы на две группы на основании метода двойной слепой рандомизации. Идентичность визуальных характеристик препаратов позволила сделать рандомизацию полной, а результаты объективными.

1-ю группу ($n=32$) составили пациентки, которым применялся гель с размером микрочастиц 100—200 мкм.

Во 2-й группе ($n=33$) использовали гель с бóльшим размером микрочастиц — 200—360 мкм.

Программа исследования состояла из 5 визитов пациенток. Препарат вводился трижды — с интервалом 7 и 14 дней (рис. 1).

Продолжительность обследования составила 49 ± 1 день для каждой пациентки.

Визит 0 (скрининг) — первичный осмотр и специальные методы обследования для оценки исходного состояния половых органов и симптомов ГУМС.

Визит 1 (день 7 ± 1) — рандомизация. При наличии согласия пациентки проводилось *первое введение* препарата коллагена (после предварительного исследования на отсутствие аллергической реакции).

Визит 2 (день 14 ± 1) — *второе введение* препарата коллагена и объективная оценка эффективности терапии (*контроль 1*).

Визит 3 (день 28 ± 1) — *третье введение* препарата коллагена и объективная оценка эффективности терапии (*контроль 2*).

Визит 4 (день 42 ± 1) — объективная оценка отдаленных результатов терапии (*контроль 3*).

Обследование, согласно клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2016) [2], включало сбор анамнеза, осмотр наружных и внутренних половых органов, при котором особое внимание уделяли состоянию вульвы, слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Обязательно подтверждали ощелачивание влагалищного содержимого (повышение pH более 5,0) и атрофию эпителия влагалища (цитологическое определение индекса вагинального здоровья: менее 65% поверхностных клеток, появление базальных и парабазальных клеток), индекс вагинального здоровья был оценен в 3—4 балла. Гиперпластические и опухолевые процессы шейки, тела и придатков матки были исключены при помощи сонографии, кольпоскопии, пайпель-биопсии и PAP-теста.

Рутинное исследование было расширено адаптированной шкалой R. Nappi и соавт. (2019) [18], вопросником Female Sexual Function Index (FSFI) [19] и вопросником SF-36 [20].

Адаптированная шкала R. Nappi и соавт. (2019) [18] применялась для объективизации жалоб и клинических симптомов ГУМС, что давало возможность оценить выраженность каждого из них по визуально-аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, где:

0 — нет симптомов, «none»;

1—3 — симптомы легкой степени, «mild»;



Рис. 1. Дизайн исследования эффективности и безопасности коллагенотерапии пациенток с ГУМС.

Fig. 1. Design of the study of efficacy and safety of collagenotherapy in patients with GUMS.

- 4–7 — умеренные симптомы, «moderate»;
8–10 — тяжелая степень симптомов, «severe».

Для оценки жалоб использовались критерии: диспареуния, сухость влагалища, вульвовагинальное раздражение/жжение/зуд, дизурия, кровяные выделения, связанные с половым актом. Критерии для объективизации данных осмотра были следующими: секреция жидкости, общая увлажненность, эластичность, складчатость, цвет стенки влагалища.

С целью изучения сексуальной функции использовали вопросник для расчета индекса женской сексуальности — Female Sexual Function Index (FSFI) [19], предложив оценить характеристики полового анамнеза в течение последнего месяца. Использованный вопросник состоит из 19 вопросов по 6 аспектам половой жизни: половое влечение (желание), особенности сексуального возбуждения, лубрификация, оргазм, удовлетворенность сексом, боль при половом акте. Каждый из этих критериев оценки сексуальной функции подразумевает ответы на 2–4 направленных вопроса, выраженных баллами (от 0 до 6) для параметрического анализа. Для расчета индекса баллы суммируются, составляя минимально 2 балла, а максимально — 36 баллов. Индекс менее 26,5 балла указывает на наличие сексуальной дисфункции.

Таким образом, 6 баллов по каждому пункту свидетельствуют об отсутствии нарушений сексуального здоровья (6 баллов по пункту «Боль» — отсутствие болевого синдрома, 0 баллов — ярко выраженный болевой синдром).

Чтобы изучить качество жизни женщин, вошедших в обследованную когорту, анализировали результаты анкетирования по вопроснику SF-36. Вопросник включает 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли, общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования, эмоционального состояния, психического здоровья [20].

Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше конкретный аспект качества жизни (повышение показателя телесной боли свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома и уменьшении влияния боли на качество жизни пациентки).

При статистической обработке для оценки достоверности различий средних значений между группами использовали U-критерий Манна—Уитни, H-критерий Краскела—Уоллиса. При отсутствии нормального распределения данных применяли непараметрический критерий F. Wilcoxon с уровнем значимости $p < 0,05$, подходящим для сравнения малых групп. Для сравнения выборок использовали t-критерий с уровнем значимости $p < 0,05$ [21].

Результаты

Возраст пациенток изученной когорты ($n=65$) не превышал 65 лет ($M \pm SE$ 52,5 \pm 2,0 года), средняя продолжительность постменопаузы составила 4,04 \pm 0,3 года, длительность клинических проявлений ГУМС колебалась от 1 до 5 лет (в среднем 2,5 \pm 2,36 года).

Результаты анкетирования пациенток для объективизации их жалоб отражены в **табл. 1**.

Важной особенностью полученных результатов оказалась их статистическая значимость. Практически идентичными оказались данные каждой из групп по всем показателям. Худшая субъективная оценка касалась жалоб на сухость влагалища, большинство участ-

ниц оценили этот критерий как «тяжелый». К «умеренной» жалобе респондентки обеих групп отнесли состояние диспареунии, дизурии и дискомфорта в области вульвы и влагалища (ощущение дискомфорта, жжения, зуда). Жалобы на дизурию расценивались пациентками скорее как «легкие».

Уже через четыре недели от начала терапии (после двух сеансов инъекционной коллагенотерапии — непосредственно перед третьим) мы получили удивительные результаты: выраженность всех симптомов ГУМС значительно уменьшилась и жалобы оценивались женщинами как отсутствующие или «легкие». Несмотря на то что достоверные различия между группами в деградации симптомов в конце терапии были получены только по показателю «сухость влагалища» ($p > 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й групп), интенсивность каждого из симптомов достоверно уменьшилась в 3–7 раз ($p < 0,05$ при сравнении показателя до терапии и через 4 нед от ее начала внутри каждой из групп). Интересно, что в эти сроки степень купирования большинства симптомов была более выраженной в 1-й группе, чем во 2-й. Выраженность симптомов «диспареуния», «сухость влагалища», «раздражение/жжение/зуд», «дизурия» уменьшилась за 4 нед терапии в 1-й группе в 5,1–6,2 раза. Во 2-й группе указанные показатели за этот же период снизились в 3–5,7 раза.

Лучшие результаты были достигнуты у пациенток 1-й группы по показателю «раздражение/жжение/зуд», а минимальные — по показателю «кровяные выделения при половом акте», которые, однако, уменьшились более чем в 4,5 раза. Что касается респонденток из 2-й группы, то они наилучшим образом оценили влияние терапии на симптом «кровяные выделения при половом акте», а наименьшие изменения касались показателя «дизурия» и «сухость влагалища», который через четыре недели стал в 3 раза менее выражен.

Еще одним заслуживающим внимания наблюдением стал тот факт, что отдаленные, через 12 недель, результаты терапии по анализу субъективной оценки пациентками выраженности симптомов демонстрировали хороший эффект от применения коллагенсодержащего препарата. Через 3 мес от начала терапии пациентки оценивали симптомы ГУМС как «легкие». Все показатели были уменьшены относительно таковых до терапии в 2,2–9,7 раза.

Эффект зависел от размера частиц, составляющих медикамент: во 2-й группе, где пациенткам вводились частицы «сшитого» коллагена большего размера, отдаленные результаты были достоверно лучше ($p < 0,05$ при сравнении каждого из показателей до терапии и через 12 нед от ее начала между группами). Иными словами, эффект от проводимой терапии у пациенток с ГУМС даже нарастал после использования препарата, содержащего частицы большего размера, и незначительно снижался в течение 12 нед у тех пациенток, кому были введены частицы коллагена меньшего диаметра.

Таким образом, наилучшие отдаленные результаты были достигнуты во 2-й группе по показателям «раздражение/жжение/зуд», а симптом «дизурия» был уменьшен в этой группе в 6 раз. Итоги терапии, оцененные в отдаленные сроки, у пациенток из 1-й группы не были столь впечатляющими, но выраженность симптомов была в 2,2–3,7 раза меньше, чем при первом визите до начала процедур. Наилучших результатов удалось добиться относительно показателя «диспареуния», а купирование «сухости влагалища» и «дизурии» было более скромным.

Субъективную оценку пациентками их жалоб, связанных с ГУМС, мы расширили объективной оценкой симптомов врачом (табл. 2).

Итоги объективной оценки результатов лечения пациенток с ГУМС коллагенсодержащим препаратом, введенным субмукозно, также показали достоверное улучшение всех анализируемых критериев в каждой из групп с течением времени в 2,6–10 раз. Состояние стенки влагалища улучшилось в основном по критериям «вагинальные складки» и «толщина эпителия». Наименьшие результаты были достигнуты по критерию «эластичность».

При сравнении эффекта от проводимой терапии в каждой из групп обращают на себя внимание статистически достоверные различия, достигнутые через 12 нед после начала терапии по показателю «эластичность» и «вагинальные складки». По остальным показателям эффект от терапии был практически идентичен.

Тем не менее внутри каждой из групп удалось достичь значительного купирования имеющихся объективных симптомов уже через 4 нед, непосредственно перед последней процедурой коллагенотерапии. В 1-й группе наиболее убедительным было шестикратное улучшение цвета влагалищной стенки (стала более розового, менее бледного цвета) и пятикратное увеличение ее складчатости. Во 2-й группе пациенток, кому применяли препарат

с микрочастицами «сшитого» коллагена большего диаметра, нами особенно были отмечены такие характеристики влагалища, как толщина эпителия и его складчатость. Причем эффект от проводимой терапии по показателям «вагинальные складки», «секреция жидкости», «общая увлажненность» и «цвет ткани» у женщин 1-й группы был даже более выражен.

Через 12 нед от первой процедуры эффект от терапии был лучше сохранен и даже увеличен во 2-й группе женщин, особенно по показателям «вагинальные складки» и «толщина эпителия», но и остальные критерии состояния влагалища объективно улучшились в этой группе в отдаленные сроки не менее чем в 5 раз. В 1-й группе с течением времени произошла небольшая инверсия симптомов с незначительным возобновлением изначальных характеристик. Но все равно они были значительно, в 2–3 раза, легче, чем до терапии. В первую очередь это касается эластичности влагалища, выраженности вагинальных складок и окраски слизистой оболочки. По другим показателям — «секреция жидкости», «толщина эпителия», «общая увлажненность» — состояние стенки влагалища женщин в отдаленные сроки после коллагенотерапии препаратом, содержащим меньшие размеры частиц, улучшилось более чем в 5 раз.

Для оценки влияния лечения на сексуальные дисфункции, связанные с возрастным изменением тканей на фоне

Таблица 1. Субъективные симптомы ГУМС по адаптированной шкале R. Nappi и соавт. (2019), баллы 0–10 ($M \pm SE$) [18]

Table 1. Subjective symptoms of GUMS on the adapted scale R. Nappi, et al. (2019), scores 0-10 ($M \pm SE$) [18]

Период наблюдения	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=33)	p^1
Диспареуния			
До лечения	4,82±3,78	4,87±3,81	$p > 0,05$
Через 2 нед	0,81±1,43	0,86±1,64	$p > 0,05$
Через 4 нед	0,93±1,39	0,79±1,61	$p > 0,05$
Через 6 нед	1,31±2,85	0,56±0,61	$p < 0,05$
p^2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Сухость влагалища			
До лечения	8,33±2,32	8,23±2,16	$p > 0,05$
Через 2 нед	4,2±1,8	4,2±1,8	$p > 0,05$
Через 4 нед	1,46±1,13	2,59±1,41	$p > 0,05$
Через 6 нед	3,64±2,26	1,06±2,02	$p > 0,05$
p^2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Раздражение/жжение/зуд			
До лечения	4,85±4,56	4,93±3,88	$p > 0,05$
Через 2 нед	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,8	$p > 0,05$
Через 4 нед	0,78±1,51	1,02±2,03	$p > 0,05$
Через 6 нед	1,34±2,03	0,51±1,53	$p > 0,05$
p^2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Дизурия			
До лечения	3,13±3,38	3,04±3,83	$p > 0,05$
Через 2 нед	2,3±1,21	2,4±1,18	$p > 0,05$
Через 4 нед	0,61±1,46	1,01±1,78	$p > 0,05$
Через 6 нед	1,45±1,83	0,51±1,56	$p > 0,05$
p^2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
Кровяные выделения при половом акте			
До лечения	4,72±3,36	4,96±3,87	$p > 0,05$
Через 2 нед	1,72±0,58	1,85±0,67	$p > 0,05$
Через 4 нед	1,03±1,08	0,71±1,33	$p > 0,05$
Через 6 нед	0,61±1,46	0,55±1,36	$p > 0,05$
p^2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: p^1 — тест Фризмана; p^2 — дисперсионный анализ.

эстрогенной депривации, мы рассчитали индекс женской сексуальности по каждому из разделов вопросника FSFI и суммарный индекс (табл. 3). Для наглядности эти данные отображены на рис. 2 (см. на цв. вклейке).

Исследование сексуальной функции как одной из составляющих ГУМС показало низкие результаты анкетирования, общий балл в обеих группах достоверно не различался и был в среднем около 8, т.е. в 4 раза меньше максимально возможного значения (FSFI max = 36 баллов). Коллагенотерапия улучшила этот показатель уже через 4 нед от ее начала почти в 2 раза в 1-й группе и чуть более чем в 2 раза во 2-й группе пациенток. В отдаленные сроки, через 12 нед от первой процедуры, общий показатель FSFI еще незначительно увеличился, но все равно так и не достиг пограничной отметки в 26,5 балла, которая позволяет с помощью этой методики дифференцировать сексуальную дисфункцию от нормы.

При анализе каждого из критериев оценки сексуальной функции стало очевидно, что у пациенток, кому инъе-

цировался препарат с меньшим размером частиц, значения улучшились в 1,2–2,3 раза, особенно по характеристикам «выделение смазки» и (что важно) «удовлетворенность», набрав по ответам респонденток около половины из возможных баллов (3 из 6). У других участниц исследования, которым вводился препарат, содержащий частицы большего размера, установлено в результате анкетирования улучшение показателей сексуальной функции в 1,4–3,1 раза. В первую очередь это отражалось на характеристиках «желание», «возбуждение», «выделение смазки». Такой показатель, как «боль», изменялся незначительно.

Интересно, что на диспареунию, по данным этого анкетирования и в отличие от результатов анкетирования по адаптированной шкале R. Nappi и соавт. (2019) [18], проведенная коллагенотерапия влияла мало, улучшив значения в обеих группах в 1,2–1,4 раза. Тем не менее мы считаем это положительным результатом, достигнутый результат не ухудшился, а сохранился в отдаленные сроки — через 12 нед от первой процедуры. Важно отметить, что и дру-

Таблица 2. Объективные симптомы ГУМС по адаптированной шкале R. Nappi и соавт. (2019), баллы 0—10 (M±SE) [18]
Table 2. Objective symptoms of GUMS on the adapted scale R. Nappi, et al. (2019), scores 0-10 (M±SE) [18]

Период наблюдения	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=33)	p ¹
Эластичность			
До лечения	4,71±4,33	5,11±4,74	p>0,05
Через 2 нед	2,52±1,87	5,11±4,74	p>0,05
Через 4 нед	1,38±2,66	1,36±3,85	p>0,05
Через 6 нед	1,84±3,08	0,88±2,46	p>0,05
p ²	p<0,05	p<0,05	
Вагинальные складки			
До лечения	5,22±4,16	5,11±4,06	p>0,05
Через 2 нед	5,22±4,16	5,11±4,06	p>0,05
Через 4 нед	1,06±2,25	1,08±3,28	p>0,05
Через 6 нед	1,53±3,89	0,73±2,73	p>0,05
p ²	p<0,05	p<0,05	
Секреция жидкости			
До лечения	4,91±4,86	3,91±4,55	p>0,05
Через 2 нед	2,72±1,62	2,83±72	p>0,05
Через 4 нед	1,44±3,01	1,18±3,22	p>0,05
Через 6 нед	0,86±2,13	0,75±1,54	p>0,05
p ²	p<0,05	p<0,05	
Толщина эпителия			
До лечения	5,55±3,82	6,1±4,3	p>0,05
Через 2 нед	3,43±2,82	4,1±3,2	p>0,05
Через 4 нед	1,8±2,74	1,2±2,9	p>0,05
Через 6 нед	0,95±1,53	0,61±1,44	p>0,05
p ²	p<0,05	p<0,05	
Общая увлажненность			
До лечения	7,58±4,83	7,14±5,31	p>0,05
Через 2 нед	5,47±4,83	5,12±5,32	p>0,05
Через 4 нед	2,01±3,31	1,98±3,98	p>0,05
Через 6 нед	1,44±1,34	1,36±1,49	p>0,05
p ²	p<0,05	p<0,05	
Цвет ткани			
До лечения	5,92±3,85	3,84±3,33	p>0,05
Через 2 нед	2,82±1,85	1,84±1,85	p>0,05
Через 4 нед	0,99±1,31	1,07±1,03	p>0,05
Через 6 нед	1,79±1,31	0,68±1,45	p>0,05
p ²	p>0,05	p>0,05	

где критерии сексуальной функции показали такую «стабильность» отдаленных результатов, улучшившись после двух первых процедур и почти не изменившись через 3 мес от начала терапии.

Ожидаемым результатом стало незначительное влияние проведенной терапии на оргастичность пациенток, она улучшила этот показатель лишь в 1,2—1,6 раза.

Итоговым исследованием, расширившим стандартный протокол менеджмента пациенток, страдающих ГУМС, стало изучение качества жизни. Усредненные результаты анкетирования по каждому из критериев вопросника SF-36 отражены в табл. 4 и на рис. 3 (см. на цв. вклейке).

Изучение качества жизни показало в целом положительный эффект от проведенной терапии, и данные поч-

ти не различались по группам. Наилучшие показатели были достигнуты во 2-й группе по показателям «эмоциональная роль», «физическая роль» и «интенсивность боли», средние значения балльной оценки увеличились среди этих женщин более чем в 2 раза. Результаты анкетирования пациенток 1-й группы показали улучшение качества жизни в основном за счет тех же критериев, но цифры увеличились в 1,5—1,9 раза. Менее всего проведенная терапия влияла на критерий «социальное функционирование» и «физическое функционирование».

Улучшение значений по критериям «общее состояние здоровья», «социальное функционирование» почти не отличалось в группах, а средние значения балльной оценки по ним увеличились в 1,3—1,5 раза.

Таблица 3. Индекс женской сексуальной функции, баллы ($M \pm SE$)

Table 3. Female sexual function index, scores ($M \pm SE$)

Период наблюдения	1-я группа ($n=32$)	2-я группа ($n=33$)	p^1
		Желание (1,2—6)	
До лечения	1,41±0,76	1,35±0,87	$p>0,05$
Через 2 нед	1,52±0,74	1,85±0,72	$p>0,05$
Через 4 нед	1,83±0,53	2,55±1,41	$p>0,05$
Через 6 нед	1,91±0,62	2,65±0,37	$p>0,05$
p^2	$p>0,05$	$p<0,05$	
		Возбуждение (0—6)	
До лечения	1,31±0,93	1,30±0,68	$p>0,05$
Через 2 нед	1,56±0,72	1,71±0,56	$p>0,05$
Через 4 нед	1,76±1,11	2,64±1,13	$p>0,05$
Через 6 нед	1,8±1,81	2,83±1,26	$p>0,05$
p^2	$p>0,05$	$p<0,05$	
		Выделение смазки (0—6)	
До лечения	1,18±0,62	1,11±0,92	$p>0,05$
Через 2 нед	1,56±0,58	1,76±0,832	$p>0,05$
Через 4 нед	2,69±1,57	3,11±2,05	$p>0,05$
Через 6 нед	2,55±1,52	3,49±1,51	$p>0,05$
p^2	$p<0,05$	$p<0,05$	
		Оргазм (0—6)	
До лечения	1,75±2,45	1,73±2,81	$p>0,05$
Через 2 нед	1,95±2,36	1,98±2,28	$p>0,05$
Через 4 нед	2,1±1,5	2,81±1,11	$p>0,05$
Через 6 нед	2,53±1,5	2,93±1,23	$p>0,05$
p^2	$p<0,05$	$p<0,05$	
		Удовлетворенность (0,8—6)	
До лечения	2,3±1,04	2,3±1,24	$p>0,05$
Через 2 нед	2,7±1,1	3,1±0,96	$p>0,05$
Через 4 нед	3,7±0,73	5,0±2,03	$p>0,05$
Через 6 нед	3,8±1,84	5,3±1,81	$p>0,05$
p^2	$p<0,05$	$p<0,05$	
		Боль (0—6)	
До лечения	2,67±1,04	2,51±1,15	$p>0,05$
Через 2 нед	2,34±1,06	2,72±1,04	$p>0,05$
Через 4 нед	3,08±1,54	3,52±1,52	$p>0,05$
Через 6 нед	3,16±1,51	3,86±1,59	$p>0,05$
p^2	$p>0,05$	$p>0,05$	
		Общий (2—36)	
До лечения	7,92±3,83	8,69±3,15	$p>0,05$
Через 2 нед	9,71±3,54	10,69±3,24	$p>0,05$
Через 4 нед	14,43±6,54	20,5±9,52	$p>0,05$
Через 6 нед	17,31±8,51	23,81±7,59	$p>0,05$
p^2	$p>0,05$	$p>0,05$	

К статье В.Е. Балан и соавт. «Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом — новая возможность в арсенале врача»

To the article by V.E. Balan et al. «Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor’s arsenal»

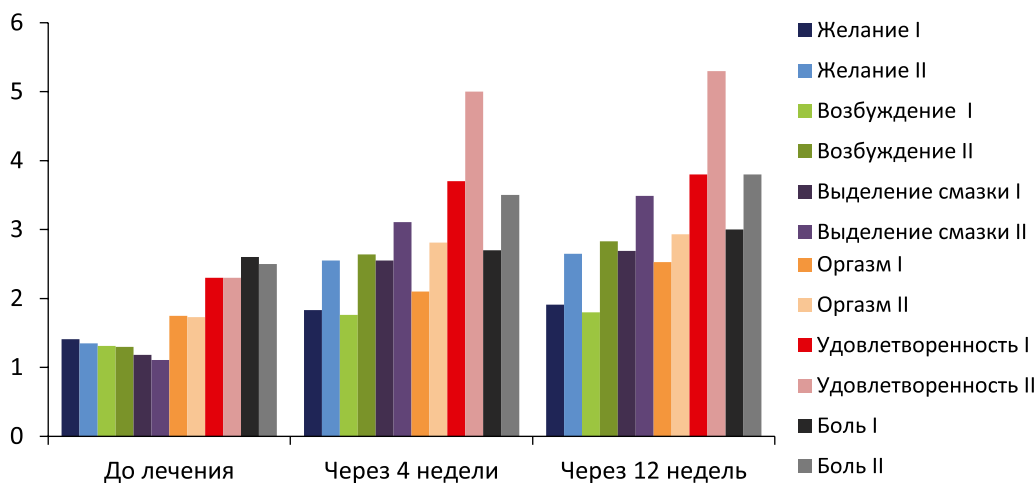


Рис. 2. Динамика показателей индекса женской сексуальной функции в результате коллагенотерапии, баллы.

Римскими цифрами I и II отмечены группы.

Fig. 2. Dynamics of indices of female sexual function index as a result of collagenotherapy, scores.

The Roman numerals I and II mark the groups.

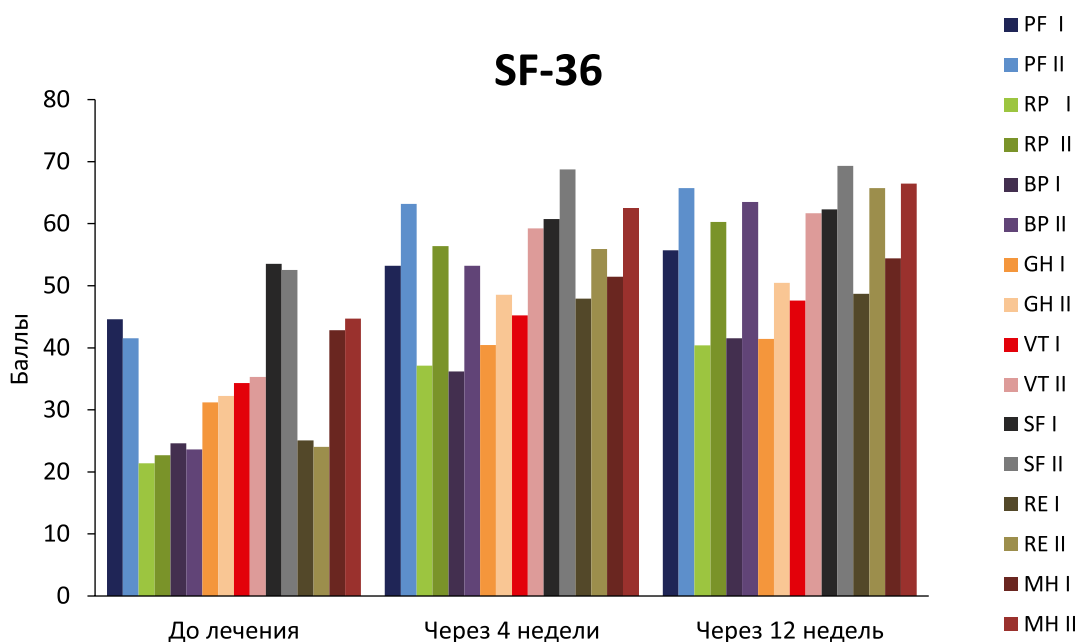


Рис. 3. Изменения качества жизни пациенток как эффект коллагенотерапии ГУМС (по вопросу SF-36).

Fig. 3. Changes in quality of life of patients as a GUMS collagenotherapy effect (according to questionnaire SF-36).

Обсуждение

Наше исследование, даже на малой выборке, показало позитивные эффекты локальной коллагенотерапии на состояние вагинального эпителия, и применяемая методика оказалась эффективной в отношении симптомов ГУМС и некоторых особенностей сексуальной функции. Однако из всей

симптоматики вульвовагинальной атрофии диспареуния и сексуальный профиль оказались самыми труднокупируемыми симптомами. Ни в одной из контрольных точек исследования нам не удалось выявить увеличения общего индекса женской сексуальности (FSFI), достигшего хотя бы нижнего порогового значения нормы по использованной нами методике ее оценки. Самая вероятная причина этого с уче-

Таблица 4. Качество жизни по вопроснику SF-36, баллы ($M \pm SE$)

Table 4. Quality of life in the SF-36 questionnaire, scores ($M \pm SE$)

Период наблюдения	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=33)	p^1
Физическое функционирование — PF			
До лечения	44,58±22,11	41,53±19,74	$p > 0,05$
Через 2 нед	48,35±19,02	49,47±18,53	$p > 0,05$
Через 4 нед	53,23±23,25	63,21±27,75	$p > 0,05$
Через 6 нед	55,71±20,23	65,76±23,23	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Физическая роль — RP			
До лечения	21,41±31,23	22,7±35,11	$p > 0,05$
Через 2 нед	29,32±28,13	30,7±27,14	$p > 0,05$
Через 4 нед	37,12±31,73	56,41±35,8	$p > 0,05$
Через 6 нед	40,38±34,56	60,33±31,5	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Интенсивность боли — BP			
До лечения	24,61±18,52	23,61±17,56	$p > 0,05$
Через 2 нед	28,49±16,38	33,61±15,45	$p > 0,05$
Через 4 нед	36,21±21,62	53,21±27,63	$p > 0,05$
Через 6 нед	41,52±26,11	63,52±24,11	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Общее состояние здоровья — GH			
До лечения	31,22±17,3	32,24±17,31	$p > 0,05$
Через 2 нед	35,4±15,2	34,2±16,21	$p > 0,05$
Через 4 нед	40,43±18,11	48,54±21,12	$p > 0,05$
Через 6 нед	41,42±21,03	50,46±21,01	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Жизненная активность — VT			
До лечения	34,32±17,12	35,31±19,12	$p > 0,05$
Через 2 нед	39,32±15,2	41,5±16,14	$p > 0,05$
Через 4 нед	45,21±14,43	59,24±16,43	$p > 0,05$
Через 6 нед	47,63±15,22	61,67±14,26	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Социальное функционирование — SF			
До лечения	53,54±18,41	52,53±19,43	$p > 0,05$
Через 2 нед	56,35±16,31	59,45±17,26	$p > 0,05$
Через 4 нед	60,74±27,53	68,74±24,55	$p > 0,05$
Через 6 нед	62,32±28,31	69,31±27,33	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Эмоциональная роль — RE			
До лечения	25,06±33,21	24,03±33,21	$p > 0,05$
Через 2 нед	30,06±29,3	24,03±33,21	$p > 0,05$
Через 4 нед	47,92±41,62	55,91±38,63	$p > 0,05$
Через 6 нед	48,72±31,15	65,73±44,06	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Психическое здоровье — MH			
До лечения	42,86±16,21	44,72±15,23	$p > 0,05$
Через 2 нед	?	?	?
Через 4 нед	51,45±12,33	62,44±14,33	$p > 0,05$
Через 6 нед	54,41±12,29	66,48±12,21	$p > 0,05$
p^2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

том многократно улучшившихся результатов оценки жалоб и клинической картины кроется в многокомпонентности женской сексуальности, где качество стенки влагалища является важным, но далеко не единственным критерием.

Особенностью полученных нами результатов стало достоверно более быстрое купирование основных симптомов ГУМС при использовании коллагенсодержащего геля с размером микрочастиц 100–200 мкм. С помощью препарата коллагена с микрочастицами размером 200–360 мкм достигалось достоверно более плавное улучшение симптоматики, сохранявшееся и даже еще более усилившееся в течение 12 нед, пока проводилось исследование. Эти промежуточные итоги могут влиять на кратность режима применения каждого из препаратов. Вероятнее всего, СФЕРО

гель MEDIUM будет требовать повторения курса процедур через 3 мес, а для СФЕРО гель LONG этот период может составить 6 мес и более.

Заключение

Таким образом, локальная коллагенотерапия может быть эффективным и безопасным вариантом купирования гинитоуринарного менопаузального синдрома при наличии противопоказаний к местным гормональным препаратам или отказе пациентки от их применения, поскольку способствует усилению пролиферативных процессов, улучшению кровоснабжения, восстановлению биоценоза и купированию симптомов коитальной боли.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.Е. Балан, М.Р. Оразов, К.В. Краснополянская

Сбор и обработка материала — В.Е. Балан, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар

Статистическая обработка данных — Е.В. Тихомирова

Написание текста — В.Е. Балан, М.Р. Оразов, Е.В. Тихомирова, Л.Р. Токтар

Редактирование — Е.В. Тихомирова, К.В. Краснополянская

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — V.E. Balan, M.R. Orazov, K.V. Krasnopolskaya

Data collection and processing — V.E. Balan, M.R. Orazov, L.R. Toktar

Statistical processing of the data — E.V. Tikhomirova

Text writing — V.E. Balan, M.R. Orazov, E.V. Tikhomirova, L.R. Toktar

Editing — E.V. Tikhomirova, K.V. Krasnopolskaya

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Радзинский В.Е. *Гинитоуринарный менопаузальный синдром*. Учебное пособие. М.: РУДН; 2018. Orazov MR, Toktar LR, Radzinsky VE. *Genitourinar menopausal syndrome*. A study guide. М.: RUDN; 2018. (In Russ.).
2. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины*. Клинические рекомендации (протокол лечения). М. 2016. *Menopause and climacteric condition in women*. Clinical recommendations (record of treatment). М. 2016. (In Russ.).
3. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21:1063.
4. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, Brambilla E, Bosoni D, Cassani C, Gardella B. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:561.
5. BMS — Consensus statement Joan Pitkin; on behalf of the British Menopause Society medical advisory council. *Post Reproductive Health*. 2018;24:3:133-138.
6. Cagnacci A, Xholli A, Scლაუзеро M. Writing group of the ANGEL study. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric*. 2019;22(1):85-89.
7. Panay N, Palacios S, Bruyniks N. EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55-61.
8. Delgado JL, Carmona F. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21:167-173.
9. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International Journal of Women's Health*. 2018;10:387-395.
10. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21:286-291.
11. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:7:821-835. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1574752>
12. Dinicola S, Pasta V, Costantino D, Guaraldi C, Bizzarri M. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol*. 2015;67(6):523-531.
13. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, Darmon F, Bastuji-Garin S, Werkoff G, Bosc R, Niddam J, Hermeziu O, La Padula S, Meningaud JP. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause*. 2018;25:10:1124-1130. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001122>
14. Amori P, Di Nardo V, Vitiello G. Primavera: A new therapeutical approach to vulvo-vaginal atrophy. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12678. <https://doi.org/10.1111/dth.12678>
15. Condemi L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Garoia F, Frega A, Ciavattini A. Vaginal natural oxygenation device (VNOD) for concomitant administration of hyaluronic acid and topical hyperbaric oxygen to treat vulvo-vaginal atrophy: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:23:8480-8486. https://doi.org/10.26355/eurrev_201812_16548

16. González Isaza P. Use of growth factors for vulvo/vaginal bio-stimulation. *Surgical Technology International*. 2019 May 15;34:269-273.
17. Kasap B, Kasap Ş, Vatansever S, Kendirci R, Yılmaz O, Çalışır M, Gökdoğan Edgünlü T, Akın MN. Effects of adipose and bone marrow-derived mesenchymal stem cells on vaginal atrophy in a rat menopause model. *Gene*. 2019;711:143937. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.06.027>
18. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N. EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26:485-491.
19. Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2000;26:191-208.
20. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ*. 1993;306:1437-1440.
21. Медик В.А., Токмачев М.С. *Математическая статистика в медицине*. М.: Финансы и статистика; 2007.
Medik VA, Tokmachev MS. *Mathematical Statistics in Medicine*. М.: Finansy i statistika. 2007. (In Russ.).

Поступила 19.06.2020

Received 19.06.2020

Принята к печати 27.06.2020

Accepted 27.06.2020