

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ: НАРАСТАЮЩАЯ ПРОБЛЕМА

**А. Г. Солопова¹, Д. М. Ампилогова¹, С. А. Акавова², О. А. Зайцева¹,
Г. К. Быковщенко¹, Д. В. Блинов^{1,3,4}**

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы

³ Институт превентивной и социальной медицины, Москва

⁴ Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о проблемах, связанных с вульвовагинальной атрофией после радикальных операций.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. На сегодняшний день нарастает интерес к изучению течения и характерных особенностей атрофических процессов после радикальных операций, в частности онкогинекологических. В представленной статье рассмотрены отличительные черты вульвовагинальной атрофии после радикальных операций, включая морфологические и микробиологические особенности. Особое внимание уделяется современным перспективным методам лечения.

Заключение. Несмотря на обширные исследования, проведенные во всем мире, некоторые аспекты, связанные с вульвовагинальной атрофией, остаются неразрешенными. Поэтому остается необходимость поиска новых методов диагностики, лечения, профилактики заболевания и активного внедрения в медицинскую практику последних научных достижений.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, хирургическая менопауза, злокачественные новообразования женской репродуктивной системы

VULVOVAGINAL ATROPHY AFTER RADICAL ONCOGYNECOLOGICAL SURGERIES – A CRITICAL PROBLEM

**A. G. Solopova¹, D. M. Ampilogova¹, S. A. Akavova², O. A. Zaitseva¹,
G. K. Bykovshchenko¹, D. V. Blinov^{1,3,4}**

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (Sechenov University)

² City Clinical Oncological Hospital № 1 of Moscow Department of Healthcare

³ Institute of Preventive and Social Medicine

⁴ Moscow Medical and Social Institute named after F. P. Gaaza

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the issues related to vulvovaginal atrophy after radical surgeries.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. To date, there is a growing interest to the study of the course and characteristic features of atrophic processes after radical operations, in particular, after surgeries for gynecologic cancers. This article concerns distinctive features of vulvovaginal atrophy after radical operations, including morphological and microbiological intricacies. Particular emphasis is given to the novel promising treatment strategies.

Conclusion. Despite extensive research carried out worldwide, certain aspects related to vulvovaginal atrophy remain unresolved. Therefore, a challenge remains to search for new methods of diagnosis, treatment, disease prevention and active integration of the latest scientific achievements into medical practice.

Keywords: vulvovaginal atrophy, surgical menopause, female reproductive system malignant neoplasms

Введение

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное дефицитом эстрогенов и сопровождающееся атрофическими изменениями урогенитального тракта [1]. С учетом изменений, принятых в 2014 г. Международным обществом по изучению женского сексуального здоровья (ISSWSH) и Североамериканским сообществом по менопаузе (NAMS) и утвержденным в России в 2015 г., ВВА не считается нозологической единицей и рассматривается в рамках генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [2]. Однако в научной литературе до сих пор продолжают использовать термин ВВА.

ВВА в среднем встречается у 27–84 % женщин в период менопаузы. Заболевание широко распространено не только среди женщин в естественной менопаузе, но и среди пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований, у онкогинекологических больных после радикального хирургического лечения, химиолучевой терапии или гормонотерапии [3, 4]. На сегодняшний день онкологические заболевания репродуктивной системы преобладают в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) [5]. А тенденция к росту числа женщин, получающих противоопухолевое лечение, увеличивает количество случаев ВВА у такой категории больных. Так, женщины, наблюдавшиеся в течение пяти лет и более по поводу опухоли молочной железы, составили 21,1 %, тела матки — 8,1 %, шейки матки — 5,5 %, яичника — 3,3 %. Лечение онкогинекологических больных неминуемо ведет к резкому снижению уровня эстрогенов, что соответствует раннему возникновению и стремительному прогрессированию атрофических процессов мочеполовой системы [5, 6]. При этом дебют клинических симптомов, их выраженность, кардинальное изменение состояния влагалища, его микробиоценоза, отличаются от состояния генитального тракта при физиологической менопаузе, а также при лечении доброкачественных новообразований.

Состояние урогенитального тракта при естественной менопаузе

Атрофические изменения возникают, как правило, через 4–5 лет после последней менструации и характеризуются постепенным нарастанием [7]. Дефицит эстрогенов приводит к блокированию митотической активности базального и парабазального слоев эпителия стенки влагалища, что, в свою очередь, нарушает пролиферацию эпителия и снижает синтез гликогена — питательного субстрата для лактобактерий. Следствием является недостаточная выработка молочной кислоты, образующаяся при расщеплении гликогена. В совокупности эти изменения ведут к смене влагалищной микробиоты и повышению pH секрета влагалища. Кроме того, в постменопаузе отмечается снижение кровообращения во влагалище, обусловленное расположением рецепторов к эстрогену не только в эпителии, но и в эндотелии сосудов. Коллагеновые волокна, располагающиеся в соединительной ткани, претерпевают изменения (уменьшается соотношение коллагенов типа I/III), что приводит к снижению прочности ткани [8, 9].

При проведении диагностических мероприятий отмечается повышение pH вагинальных выделений более пяти. Микроскопия мазков из влагалища позволяет выявить уменьшение или отсутствие поверхностных эпителиальных клеток, наличие базальных и парабазальных круглых клеток эпителия и произвести оценку индекса созревания (ИС) вагинального эпителия. К примеру, при подсчете ИС эпителия соотношение 65/35/0 (поверхностные/промежуточные/базальные клетки) говорит об умеренной атрофии, 90/0/0 — выраженной атрофии. Микробиологическое исследование вагинального содержимого и использование метода ПЦР для определения микробиоценоза влагалища показывают снижение титра или элиминацию лактобацилл, преобладание условно-патогенной флоры, преимущественно анаэробной. Оценивается индекс вагинального здоровья по G. Bachmann, где рассматриваются такие показатели, как объем и качество влагалищных выделений, уровень pH влага-

лищной жидкости, состояние эпителия влагалища (увлажнение, эластичность, признаки истончения, возможность травматизации). Результат 20–25 баллов соответствует незначительной атрофии, 15–20 баллов — умеренной атрофии, 15 баллов и ниже — наличию выраженных проявлений атрофических изменений [8, 10]. С возрастом наблюдается тенденция к прогрессированию вышеперечисленных показателей. Использование гистологического исследования как наиболее точного метода оценки морфологического состояния патологического участка позволяет определить степень изменений в клеточных и волокнистых структурах слизистой оболочки. Слизистая оболочка влагалища истончается, сокращается ряд клеток, подлежащая строма становится более уплотненной, клеточной, появляются очаги диффузного, умеренно выраженного склероза, гиалиноза, коллагеновые волокна утолщаются, располагаются неупорядоченно, а из-за ишемии вагинальной стенки появляются запустевшие кровеносные сосуды [11].

Отдельное внимание стоит уделить микробиоту половых путей в постменопаузе. Микробиом влагалища — наиболее изученная экологическая ниша репродуктивной системы. Состав вагинальной микрофлоры довольно динамичен. Он способен меняться под действием экзогенных и эндогенных факторов (физиологические и гормональные изменения, половая активность, способы контрацепции, лечебные мероприятия, использование антибактериальных препаратов, гормонотерапия, хирургические вмешательства, образ жизни, диета). Анализ последовательности гена 16S рРНК продемонстрировал, что существуют на данный момент семь типов и 13 подтипов состояния вагинального сообщества (ТС): тип I с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, тип II с преобладанием *Lactobacillus gasseri*, тип III, где доминирует *Lactobacillus iners*, тип V с преобладанием *Lactobacillus jensenii*. Тип IV определяет не лактобациллы, а гетерогенная популяция бактерий. Этот тип был разделен на три подсостояния, названных ТС IV-A, IV-B и IV-C. ТС IV-A характеризуется преобладанием *Candidatus Lachnocurva vaginae* с умеренным количеством *G. vaginalis* и *A. Vaginae*, IV-B

имеет более высокую долю родов *G. Vaginalis* с низким содержанием *Ca. Lachnocurva vaginae* и умеренным *A. Vaginae*, в то время как ТС IV-C имеет низкое содержание *Lactobacillus spp.*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Ca. Lachnocurva vaginae*, но высокое разнообразие факультативных и облигатных анаэробов (*Prevotella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*) [12, 13].

С наступлением менопаузы значительно видоизменяется микробный пейзаж. Как правило, микробиота влагалища включает *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* и *Prevotella spp.*, в то время как распространенность *Lactobacillus* постепенно снижается. Согласно другому исследованию, у женщин в постменопаузе значительно больше *Prevotella*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Fingoldia* и *Atopobium*. Эти данные находят подтверждение в другой работе, где наибольшую долю составляют женщины с вагинальной микробиотой, классифицированной как ТС IV-A/C (58,6 %) и IV-B (54,7 %). При этом в постменопаузе ТС IV-A в 25 раз превышает над *L. crispatus* — ТС I [14, 15, 16].

Изменения микробиома влагалища у женщин в период менопаузы негативно влияют на сексуальное здоровье. Недавние исследования свидетельствуют о ключевой роли микробиома влагалища в проявлении симптомов. Имеются данные о наличии взаимосвязи между повышенным бактериальным разнообразием влагалища, скудным содержанием лактобацилл и жалобами на сухость влагалища. Так, у женщин в постменопаузе с жалобами на сухость влагалища чаще встречался ТС IV-A/C (63,8 %) или ТС IV-B (57,6 %). У женщин, имеющих жалобы на недержание мочи, чаще наблюдался ТС III (42,5 %). Данное исследование доказало, что женщины в постменопаузе с микробиотой, классифицированной как ТС IV-B, как правило, имеют самые высокие риски развития вагинальной атрофии, сухости влагалища и низкого либидо [16]. Тогда были предприняты попытки ученых найти закономерную связь между определенными специфическими микроорганизмами и клиническими проявлениями ВВА. Так, в двухлетнем популяционном когортном исследовании, в котором приняли

участие 1017 пациенток в периоде постменопаузы, около половины пациенток предъявляли жалобы на сухость влагалища и диспареунию. Данные симптомы были ассоциированы с доминированием в вагинальном локусе энтерококков. Согласно другим данным, жалобы на сухость, зуд и жжение в области вульвы и влагалища коррелировали со снижением лактобациллярной флоры с преобладанием видов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* и *Bacillus* [17]. Однако эти открытия требуют дальнейших научных исследований.

Особенности ВВА после радикальных операций, микробиологические аспекты

На клиническую картину ВВА влияет не только утрата гормональной функции, но и этиология потери (естественная менопауза, хирургическое вмешательство по поводу доброкачественного состояния, лечение злокачественного образования хирургическим путем, химиотерапия или облучение, генетические причины, аутоиммунные заболевания или другие причины) [18]. Хирургическое удаление обоих яичников приводит к резкой потере гормонов яичников, включая не только эстроген, но также прогестерон и тестостерон, что нарушает работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Внезапные изменения гормонального статуса кардинально меняют гистоморфологическую картину полового тракта, служат источником более тяжелых и длительных симптомов менопаузы, крайне отрицательно сказывающихся на качестве жизни пациентов, сексуальной активности, а иногда и на трудоспособности. Так, нарушение сексуальной функции у пациенток с онкологическими заболеваниями в среднем составляет 50–60 % и зависит от локализации онкологического процесса и метода лечения. По данным Y. Zeng и соавт., сексуальная дисфункция была выявлена у 62,2 % пациенток с ЗНО. В работе N. Onujiogu и коллег было обнаружено, что частота сексуальной дисфункции у больных раком эндометрия стадий I–IIIa через 1–5 лет после хирургического лечения составляет 89 % [19, 20, 21].

Для наглядности морфологических изменений были предприняты попытки модуляции ВВА на животной модели путем проведения двусторонней овариэктомии. При удалении яичников у мышей и истощении циркулирующего эстрогена буквально за месяц пострадала архитектура ткани влагалища: эпителий значительно истончался, уплощался, снижалось содержание гиалуроновой кислоты в подслизистом слое, увеличивалось количество крупных волокон, ассоциирующихся с коллагеном I типа, значительно уменьшалось количество мелких волокон [22].

Хирургическая менопауза и сопутствующая ей ВВА, как правило, чаще встречаются среди женщин, перенесших радикальное оперативное лечение в сочетании с химиотерапией, лучевой или гормонотерапией по поводу ЗНО репродуктивной системы, нежели среди тех, кто перенес хирургическое вмешательство по поводу доброкачественных образований. Особенность такой категории больных заключается в существенных внезапных переменах в урогенитальном тракте, что непременно оставляет негативный отпечаток на качестве жизни. В одном из исследований при сравнении клинических симптомов отмечалась более выраженная симптоматика у больных раком молочной железы (РМЖ) после гормонотерапии по сравнению с группой контроля. Так, жалобы на сухость влагалища констатировались у 67 % *против* 49 %, страх боли при половом контакте — у 31 % *против* 19 % и раздражение от туалетных салфеток — у 21 % *против* 9 % соответственно [23]. В другом исследовании сексуальная дисфункция констатировалась у 86 (63,7 %) из 135 пациенток. Наиболее распространенным симптомом была сухость влагалища (45,9 %), за которым следовали снижение либидо (45,2 %) и диспареуния (13,3 %) [24]. В другом труде по изучению качества жизни больных раком яичника (РЯ) отмечено, что сухость влагалища поражает 81–87 % больных, диспареуния — 77 % и примерно у 75 % женщин с эпителиальным раком яичников наблюдаются клинически значимые психосексуальные расстройства [25]. Не уступают по масштабу видоизменения микробиоты

влагалища. Состав микробиома, титр определенных микроорганизмов у больных раком яичников весомерно отличается от состава микробиома пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями. Такого рода исследование было проведено А. Е. Asangba и соавторами. В данной работе численность *лактобацилл* во влагалище составляла ~15 % в когорте больных с РЯ после ГЭ по сравнению с ~30 % в когорте больных с доброкачественными новообразованиями. Выявлено статистически более высокое α - и β -разнообразие микроорганизмов в когорте пациентов с РЯ за счет *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Facklamia hominis* и *Ruminococcus faecis*. Представленные результаты также показали потенциально важные связи между стадией заболевания и микробным разнообразием. В частности, анализ показал статистически значимую связь стадии с α -разнообразием микробиома. Обнаружено обогащение несколькими таксонами урогенитального тракта (*Peptoniphilus koenoeneniae*, *Facklamia hominis*, *Ruminococcus faecis*, *Fenollaria massiliensis*) у пациенток как на ранних, так и на поздних стадиях РЯ по сравнению с группой сравнения. Однако уменьшалось количество таких микробных ассоциаций, как *Corynebacterium sp.* и *Dialister sp.* у пациенток, прооперированных на поздней стадии по сравнению с ранней. Анализируя связь микробиома с гистологической степенью злокачественности, авторы пришли к выводу, что насыщение микроорганизмами *Streptococcus infantis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Varibaculum cambriense*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides fragilis*, *Mobiluncus curtisii* характерно особенно для низкодифференцированного РЯ. С помощью данного исследования удалось проследить четкую закономерность обогащения репродуктивного тракта известными микробными таксонами у пациенток с РЯ по сравнению с пациентками, перенесшими ГЭ по доброкачественным показаниям [26].

Лучевая терапия (ЛТ) в большинстве случаев является частью лечения, следующего за оперативным вмешательством. Лучевые повреждения органов малого таза встречаются в 30 %

случаев и служат дополнительным предиктором снижения качества жизни больных. Воздействие гамма-терапии детерминирует разрушения рецепторного состава эпителия, порой и стромы влагалища. Это приводит к осложнению течения ВВА ввиду образования стеноза влагалища, а значит, и прогрессированию сексуальной дисфункции [27, 28]. Так, около 60 % больных раком эндометрия, получающих адъювантную лучевую терапию, испытывают диспареунию [21]. Помимо этого, могут образовываться следующие осложнения: стриктуры уретры, толстой кишки, свищи, постлучевые циститы, ректиты и недержание мочи [27]. При изучении микробиома влагалища D. Tsementzi и соавторами было обнаружено, что двенадцать филогрупп превосходят по численности после ЛТ, включая шесть представителей семейства *Lachnospiraceae*. *Lachnospiraceae* в основном связаны с бактериальным вагинозом и персистирующим воспалением половых путей. *Prevotella* и *Pseudomonas*, обнаруженные в образцах после ЛТ, обычно встречаются среди представителей микробного сообщества в постменопаузе [29]. Позднее авторы обнаружили увеличение частоты встречаемости *Prevotella* и *Porphyromonas* среди онкологической когорты. Оценивая связь между восемью различными зарегистрированными вагинальными симптомами и микробным сообществом, ученые пришли к выводу, что *Prevotella* связана с сухостью влагалища, *Delftia* — с болью после вагинального полового акта, *Gemillaceae* — со снижением лубрикации [30].

Принимая во внимание столь драматические изменения в урогенитальном тракте, вызванные радикальным лечением, современным подходом становится проведение органосохраняющих операций при доброкачественных образованиях (если позволяет клиническая ситуация). Этот тактический подход основан также на идее сохранения шейки матки в качестве гормонозависимого органа при выборе между тотальной и субтотальной гистерэктомией (ГЭ) [31]. Стоит отметить, что ВВА может развиваться и при интактных яичниках. Так, в многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что удаление

даже одного рога матки может вызывать у животных заметные нарушения процессов нейросекреции в определенных ядрах гипоталамического отдела центральной нервной системы. В работе Ю. Э. Доброхотовой, И. Ю. Ильиной 78 пациенток (33,5 %), перенесших субтотальную/тотальную ГЭ без придатков по поводу миомы матки (первая и вторая группы), указали на имевшиеся у них гинекологические проблемы. Падение эстрадиола в среднем до 69,9 пг/мл коррелировало с возникновением симптоматики (сухость, зуд и жжение наблюдались у 18,6 % из первой группы, у 28,3 % из второй группы). В результате измерения pH влагалищного содержимого было обнаружено его некоторое увеличение через три года и существенное повышение через пять лет после операции, достигавшее значения 5,4 во второй группе. У 8,9 % пациенток через три года после операции и у 17,9 % через пять лет после операции отмечались признаки истончения эпителиального слоя, его склонность к травматизации и кровоточивости. Данные симптомы были выявлены у 16,1 % пациенток в первой группе и у 34,0 % во второй группе. Нормальная микроскопическая картина влагалищного мазка и микрофлора были выявлены у 64,5 % первой группы и у 38,3 % второй группы. У 35,5 и 61,7 % соответственно уменьшалось количество поверхностных клеток, появлялись, а иногда и преобладали парабазальные клетки, условно-патогенная микрофлора. Посев влагалищного содержимого обнаружил строгие анаэробы (*Prevotella*, *Peptococcus*) и *Gardnerella vaginalis*. Такая картина чаще наблюдалась после тотальной ГЭ (28,8 % в первой группе, 53,2 % во второй группе) [31].

Сравнительный анализ

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные сравнению клиникo-морфологических характеристик ВВА после радикальных операций по поводу злокачественных или доброкачественных образований (хирургической менопаузы) и после физиологической менопаузы. Скучные данные представлены и по сопоставлению естественной и хирургической менопаузы с точки зрения

качества жизни больных. Однако представленные сравнения некоторых авторов относительно данных категорий больных не заставляют сомневаться в наличии колоссальных различий между ними.

В научном труде А. J. Huang имеются данные о различии в частоте встречаемости вагинальных симптомов среди женщин в постменопаузе и женщин, перенесших радикальные гинекологические операции. Пациентки после хирургического вмешательства чаще сообщали о таких симптомах, как сухость во влагалище, зуд, болезненный половой акт [32]. Противоречивые результаты представил О. Demir, который не выявил между группами статистическую разницу, касающуюся урогенитальных симптомов. Он также не обнаружил взаимосвязь между уровнями липидов и тяжестью симптомов менопаузы у пациенток с хирургической менопаузой. Хотя автор отметил, что уровень именно триглицеридов в группе хирургической менопаузы с тяжелыми урогенитальными симптомами были значительно ниже, чем при легкой симптоматике. Этот нюанс подтвердился в другом источнике, где было показано, что скорость развития атрофии выше в той ткани влагалища, которая обладает скудным липидным спектром [33].

Р. Каур и соавторы проводили оценку индекса вагинального здоровья (ИВЗ) при естественной и хирургической менопаузе. Результаты оказались фактически одинаковыми [34]. А. Г. Кедрова получила обратные сведения в отношении этого показателя. Пациентки, оперированные по поводу онкогинекологической патологии или получающие антиэстрогенную терапию (группа 1), имели ИВЗ 7,4, а пациентки, находящиеся в естественной менопаузе (группа 2), — 7,9. Средний уровень pH секрета влагалища в группе 1 составил 6,2, в группе 2 — 5,4. А. Г. Кедрова также рассматривала группу женщин после хирургических операций по поводу доброкачественных образований. Однако эта группа не подлежит сравнению в виду несоответствия возрастной категории [6].

Е. А. Колбасова и соавторы провели сравнительный клиникo-гормональный анализ состояния здоровья женщин с хирургической

и естественной менопаузой, а также оценила их качество жизни. Для оценки гормонального статуса определялись уровни женских половых гормонов. Содержание эстрадиола и прогестерона у женщин с хирургической менопаузой (I группа) было на 18,2 и 27,8 % соответственно ниже аналогичных показателей при физиологической менопаузе (II группа). Данные международного менопаузального индекса свидетельствовали о том, что у пациенток I группы имел место климактерический синдром (КС) средней степени тяжести, у пациенток II группы — КС легкой степени тяжести. Симптомы депрессии, выявленные по шкале депрессии Бека, встречались у 83,7 % пациенток I группы, у 70,7 % пациенток II группы. При этом у женщин I группы статистически значимо чаще, чем у женщин II группы, формируется выраженная и тяжелая депрессия: 22,5 и 14,7 % соответственно. Для оценки качества жизни использовали опросник SF-36. Самую низкую самооценку здоровья имели женщины I группы — 59,0 баллов, что на 9,2 % ниже, чем у женщин II группы [30]. В работе Е. Н. Смирновой наиболее низкие показатели аналогично определялись в группах с хирургической менопаузой [35]. В другом научном труде S. M. Bhattacharya и A. A. Jha использовали шкалу оценки качества жизни MRS-II и пришли к заключению, что все параметры качества жизни (сомато-вегетативный, психологический и урогенитальный) значительно снижены именно при хирургической менопаузе [36]. Также установлено, что нарушение качества жизни женщин с естественным течением перименопаузального периода прогрессирует в течение двух лет наблюдений до 30 %, по данным общего опросника SF-36, а у женщин, перенесших овариоэктомию, — до 50 % [37]. В то же время исследование сексуальной функции дало противоречивые результаты. Некоторые исследователи обнаружили негативное влияние хирургической менопаузы на сексуальную жизнь, в то время как другие указали, что она не оказала никакого эффекта или даже улучшила сексуальную жизнь [38].

Масштабная работа Л. В. Покуль посвящена изучению особенностей клинического,

соматического и гормонального статуса, иммуногистохимических, иммунологических, доплерометрических параметров после противоопухолевого лечения. В группу I вошли пациентки после хирургического лечения (простая тотальная, расширенная гистеровариоэктомия). Группа II сформирована из женщин, пролеченных комбинированной и комплексной противоопухолевой терапией. Группа III включала пациенток после сочетанной лучевой терапии и полихимиотерапии. В группу IV вошли больные с доброкачественными заболеваниями, получившие хирургическое лечение в объеме простой тотальной гистеровариоэктомии. Внимание на себя обратило преобладание вагинальной атрофии в группах II и III, учитывая данные ИВЗ. В группах пациенток II и III средний показатель ИВЗ был 2,39; 3,03 и рН 5,7–6,3; 5,3–5,7 соответственно. Для больных IV группы средний показатель составил 3,60 и рН 5,3–5,7. Наблюдалась достоверно более высокая экспрессия α - и β -рецепторов эстрогена в IV группе женщин в сравнении с группами II и III. Определяли маркер Ki67 — антиген, выявляемый в ядрах клеток в течение практически всего клеточного цикла, отражающего интенсивность пролиферации эпителия. Самые низкие показатели были у больных в группах после комбинированного (комплексного) и сочетанно-лучевого лечения рака тела и шейки матки. Помимо этого, проводилось изучение микроциркуляции влагалища у женщин после противоопухолевого лечения с использованием моноклонального антитела CD34, играющего роль на ранних этапах кроветворения. Определено преобладание кровообращения в группе IV у женщин с доброкачественными опухолями тела матки и яичников после хирургического лечения. Изучение количественных параметров цветного доплеровского картирования (ЦДК) показало выраженное ухудшение кровотока во II группе [39].

Интерес к теме микробиоты урогенитального тракта исключительно растет, и за последнее время появилось множество новых исследований. Разнообразие микробиома и описание ключевых микроорганизмов уже упоминались в нашей статье. Аналогично ра-

боте А. Е. Asangba, В. Barczynski охарактеризовал цервиковагинальную микробиоту женщин, перенесших гистерэктомию по поводу доброкачественного заболевания, атипичной гиперплазии и гинекологического рака, взяв за основу рак эндометрия. *Lactobacillus* spp значительно чаще встречались у пациенток с доброкачественным заболеванием, тогда как *Dialister pneumosintes* и *Mobiluncus curtisii* чаще встречались у онкологических больных [40].

Принципы реабилитации больных ВВА после радикальных операций

Лечение пациенток с ВВА любого генеза — сложный, трудоемкий процесс, основной целью которого является коррекция клинических симптомов, предотвращение рецидивов и улучшение качества жизни. На сегодняшний день разработано достаточное количество методов лечения больных. Золотым стандартом лечения ВВА по-прежнему считается назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [8, 41]. Однако существуют группы пациенток, которым применение гормональной терапии, в частности системной, противопоказано. Прежде всего это касается женщин с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, в том числе в анамнезе [21, 23]. Например, гормонотерапию не следует назначать пациенткам с такими заболеваниями, как серозный, эндометриоидный рак яичников или гранулезноклеточные опухоли [42]. Для такой категории больных изменение образа жизни и негормональные методы лечения (вагинальные увлажняющие кремы, лубриканты и гели) являются первой линией лечения. При их неэффективности могут быть рассмотрены другие варианты: локальная терапия эстроген-содержащими препаратами, селективный модулятор рецепторов эстрогена (оспемифен), местные андрогены, интравагинальный дегидроэпиандростерон (ДГЭА) или лазерная терапия [23].

Изменение образа жизни

Обязательным компонентом первой линии лечения больных должно быть изменение об-

раза жизни (здоровое питание, отказ от курения, снижение веса, поддержание адекватного уровня витамина D и кальция, ограничение употребления алкоголя и регулярная физическая активность). Отказ от курения может уменьшить атрофические эффекты из-за увеличения наполняемости капилляров. Рекомендуется регулярная сексуальная активность для поддержания эластичности влагалища, кровообращения в нем. Необходимо проведение регулярных упражнений для укрепления и расслабления мышц малого таза. Следует избегать ароматизированных гигиенических средств, поскольку они могут нарушить микрофлору влагалища [23, 43].

Негормональные средства

На сегодняшний день негормональная терапия представлена широким спектром средств и методик [44]:

- увлажняющие и смазывающие средства;
- гиалуроновая кислота;
- полинуклеотиды;
- фитоэстрогены;
- сосудорасширяющие средства;
- механические (расширители и сексуальная активность);
- вагинальный витамин D и E;
- вагинальные / пероральные пробиотики;
- лазерная радиочастотная терапия.

Увлажняющие и смазывающие средства используются на регулярной основе. Они могут содержать биоадгезивный полимер на основе поликарбофила, который прикрепляется к муцину и эпителиальным клеткам стенок влагалища, притягивая молекулы воды [3]. Их роль заключается в имитации вагинальных выделений, поддержании целостности и эластичности влагалища. ВОЗ рекомендует использовать смазки, обладающие следующими характеристиками: осмолярность ниже 1200 мосм/кг (более высокие значения осмолярности раздражают слизистую оболочку влагалища), содержание глицерина < 9,9 % по массе; пропилена < 8,3 %, рН ниже 3. Продукт также не должен содержать парабенов, хлоргексидина и поличетвертичных соединений. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что увлажняющие

средства на основе поликарбофилов более эффективны, чем лубриканты, и даже одинаково эффективны, как локальные эстрогены [23, 44]. Лубриканты (на водной, глицериновой или силиконовой основе) предназначены для эпизодического применения во время полового контакта с целью устранения дискомфорта. Смазки имеют более короткое действие, чем увлажняющие кремы, и не влияют на рН влагалища.

Гиалуроновая кислота — основной компонент внеклеточного матрикса помимо коллагена, эластина и фибронектина. Она высвобождает молекулы воды в ткани, тем самым уменьшая сухость влагалища, а также играет важную роль в регенерации тканей [23].

Полинуклеотиды способны активировать фибробласты путем активации пуринергических рецепторов и стимулировать пролиферацию клеток, воздействуя на рецепторы CD39 [44].

Фитоэстрогены — вещества растительной природы, способные в меньшей степени связываться с рецепторами эстрогена. Они также обладают антиоксидантными, противовоспалительными и гипотензивными свойствами. В семействе фитоэстрогенов особый интерес представляют изофлавоны, в частности генистеин, содержащийся в сое [44].

Из сосудорасширяющих средств известен пиранокумарин, взаимодействующий с кальциевыми каналами первого типа в гладкой мускулатуре, вызывая увеличение локального кровотока [44].

Возможно использовать витамины в качестве дополнительного средства. Вагинальное применение капсул с витамином Е перед половым актом увеличивает вагинальную смазку и обеспечивает некоторое облегчение симптомов. Пероральный прием витамина D может способствовать созреванию вагинального эпителия.

В дополнение к использованию вагинальных увлажняющих средств и смазок, регулярное использование вагинальных расширителей рекомендовано при ВВА, так как они уменьшают диспареунию за счет улучшения эластичности влагалища [23].

Микробиота влагалища играет ключевую роль в здоровье нижних отделов мочеполового тракта. Исследование, направленное на оценку методов поддержания микробиоты влагалища у женщин с раком молочной железы во время проведения химиотерапии, подтвердило эффективность капсул, содержащих лактобациллы [23].

Революция в этой области представлена физиотерапевтическими методами, такими как электропорация, радиочастотная терапия, лазерная терапия. Для лечения ВВА в настоящее время используют фракционный микроаблятивный CO₂-лазер и неаблятивный фототермический эрбиевый лазер. Лазеры передают тепловую энергию в ткани, вызывая местное повышение температуры до 45–50 °С. Это провоцирует развитие реакции теплового шока с дальнейшим изменением клеточного метаболизма и гиперэкспрессией белков теплового шока, которые инициируют скоординированную экспрессию факторов роста, цитокинов и других активных веществ. Гиперэкспрессия указанных белков приводит к увеличению синтеза трансформирующего фактора роста-β, который имеет основополагающее значение в стимуляции образования фибробластов, ответственных за производство коллагена и внеклеточного матрикса. Следствие этого процесса — укорочение межмолекулярных поперечных связей тройной спирали коллагена, сокращении волокон на две трети их длины, создание условий для неоколлагенеза и неоангиогенеза [45, 46].

Гормональная терапия

Согласно клиническим рекомендациям, локальная терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна и наиболее эффективна для женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, жжение, диспареунию и т.д. Локальные эстрогены имеют ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов: исключают метаболизм в печени, минимально воздействуют на эндометрий, имеют низкую гормональную нагрузку, не требуют добавления прогестагенов, не повышают риск тромбозных осложнений, РМЖ, сердечно-сосудистых

заболеваний, гиперплазии, рака эндометрия [8, 41]. Положительный эффект от лечения наступает буквально через 2–3 нед. В РФ для местного применения зарегистрированы препараты эстриола. Несмотря на то что молекула эстриола в 100 раз менее активна по сравнению с молекулой эстрадиола, этого достаточно для активизации пролиферативных процессов эпителия влагалища и шейки матки, нормализации микрофлоры влагалища, повышения тонуса сосудов мышц, улучшения кровоснабжения нижних отделов половых путей и повышения устойчивости к инфекциям [47]. Метаанализ 11 исследований показал, что вагинальное введение эстрогенов женщинам в постменопаузе больным раком молочной железы в анамнезе не приводит к системной абсорбции половых гормонов после 8 недель лечения [48]. Увеличение частоты рецидивов рака молочной железы у женщин не наблюдалось в исследовании «случай — контроль» с использованием базы данных исследований общей практики Соединенного Королевства [49]. Так как информация о безопасности локальной менопаузальной гормональной терапии ограничена, это вызывает необходимость проведения дальнейших клинических испытаний.

Оспемифен является селективным модулятором рецепторов эстрогенов и действует как агонист эстрогена на ткани влагалища и эндометрий, не оказывая системного воздействия на кости, молочные железы или сердечно-сосудистую систему. Отсутствуют клинические данные, свидетельствующие о повышении риска развития рака оспемифеном [43]. Препарат не зарегистрирован в РФ.

ДГЭА и интравагинальный тестостерон метаболизируются до эстрогенов в клетках слизистой оболочки влагалища, уменьшая проявление симптомов ВВА [43]. Эффективность и показатели безопасности требуют дальнейшего изучения.

Психологическая реабилитация

Онкологическое заболевание или факт проведения радикальной операции в совокупности с ВВА негативно сказываются на психоэмоциональном благополучии женщины. Потеря сексуальности, женственности, утрата детородной

функции (особенно в репродуктивном возрасте) порождают эмоциональный стресс. Исследование тревоги и депрессии у больных раком органов репродуктивной системы выявило, что 39 % женщин имели выраженную тревожную симптоматику. Однако только небольшое количество женщин обращаются за медицинской помощью, другие же не обсуждают эту тему со своим врачом в виду стеснения, недостатка информированности и осведомленности об изменениях, которые происходят в менопаузе. В арсенале решения данной проблемы имеются всевозможные методы психокоррекции, а также антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) [21].

Заключение

Радикальные операции на репродуктивной системе, выступая посредниками ВВА, влекут за собой анатомические, физиологические и сексуальные изменения. В случае проведения дополнительных мер (химиотерапии, ЛТ или гормональной терапии) после операций течение ВВА весомо усугубляется, снижая качество жизни пациента. Сравнительный анализ подтвердил существование отличительных моментов между женщинами в физиологической и хирургической менопаузе. Изменения более распространены и устойчивы у оперированных женщин с гинекологическими ЗНО. Недосказанность и недостаточная осведомленность женщин, недооценка врачом клинических проявлений и неправильно подобранная терапия этого состояния приводят к быстрому прогрессированию заболевания, нарушая повседневную жизнь женщин. Это диктует необходимость пристального внимания к больным, в частности онкогинекологическим, после радикальных операций. Понимание масштабов этой проблемы и определение вариантов лечения для этой сложной категории пациентов имеют первостепенное значение. А междисциплинарный и индивидуализированный подход к коррекции симптомов — залог внутренней гармонии, жизненного благополучия, а также приверженности к терапии.

Высокая распространенность симптомов ВВА напрямую связана с изменениями во влагалищной среде как у женщин, получавших лечение по поводу гинекологических злокачественных новообразований, так и у здоровых женщин в постменопаузе. Более масштабные исследования помогли бы лучше понять колебания, которые обычно происходят в состоянии постменопаузы с течением времени по сравнению с изменениями во влагалище после радикальных операций. Конкретные

таксоны, которые ассоциированы с определенными симптомами, могут стать кандидатами для функциональной метагеномики в будущем. Таким образом, выявление особенностей микробиома может помочь в дальнейшем понимании патофизиологии ВВА и создании возможностей для новых стратегий лечения пациенток, а также может сыграть жизненно важную роль в раннем выявлении и скрининге онкологических заболеваний репродуктивной системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Терехов М. А., Пустотина О. А. Урогенитальные расстройства у женщин с вульвовагинальной атрофией: проблемы и подходы к терапии (обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (34): 22–30. DOI 10.33978/2307–3586–2022–18–34–22–30.
2. Portman D. J., Gass M. L. 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. *Maturitas*. 2014;79(3):349–54. DOI:10.1016/j.maturitas.2014.07.013.
3. Дмитриенко К. В., Яворская С. Д., Немцева Г. В. Вопросы диагностики и тактики ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией с позиции международных клинических рекомендаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 110–121. <https://doi.org/10.23946/2500–0764–2021–7–4–110–121>.
4. Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации / Д. М. Ампилогова, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // *Гинекология*. — 2022.—Т. 24, № 4. — С. 240–245. — DOI 10.26442/20795696.2022.4.201792.
5. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.; 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality) / A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova (eds.). Moscow; 2022. 252 (in Russian).
6. Кедрова А. Г. Возможности сохранения здоровья влагалища после лечения опухолей женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2022;18(4):121–6. DOI: 10.17650/1994–4098–2022–18–4–121–126.
7. Кедрова А. Г. Профилактика атрофии влагалища после лечения опухолей органов женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(4):73–8. DOI: 10.17650/1994–4098–2019–15–4–73–78.
8. Ермакова Е. И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет*. 2019;(13):106–111. doi: 10.21518/2079–701X-2019–13–106–111.
9. Гречканев Г. О., Мотовилова Т. М., Клементе Х. М., и др. Патогенез и патогенетическое лечение менопаузального генитоуринарного синдрома (обзор литературы) // *Медицинский альманах*. — 2020. — № 3 (64). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-patogeneticheskoe-lechenie-menopauzalnogo-genitourinarnogo-sindroma-obzor-literatury>
10. Зиганшина Л. З. Особенности местного изменения слизистой влагалища при атрофическом вульвовагините у женщин в постменопаузе: автореферат дис.... кандидата медицинских наук: 3.1.4. / Л. З. Зиганшина [Место защиты: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Диссовет 21.2.004.02 (Д 208.006.06)]. — Уфа, 2023. — 24 с.: ил.
11. Аполихина, И. А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии / И. А. Аполихина, Е. А. Горбунова // *Медицинский совет*. — 2014. — № 9. — С. 110–117.
12. Микробиота влагалища и цервикальные неоплазии. Участие микрофлоры в канцерогенезе шейки матки: Информационный бюллетень / С. И. Роговская, Т. Н. Бебнева, В. С. Москвичёва; под ред. В. Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2021. — 20 с.
13. France M. T., Ma B., Gajer P., et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020 Nov 23;8(1):166. doi: 10.1186/s40168–020–00934–6.
14. Park M. G., Cho S., Oh M. M. Menopausal Changes in the Microbiome—A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 21;13(6):1193. doi: 10.3390/diagnostics13061193.

15. Brotman R. M., Shardell M. D., Gajer P., et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1321–1330. doi: 10.1097/GME.0000000000001236.
16. Shardell M., Gravitt P. E., Burke A. E. et al. Association of Vaginal Microbiota With Signs and Symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause Across Reproductive Stages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Aug 13;76(9):1542–1550. doi: 10.1093/gerona/glab120.
17. Доброхотова Ю. Э., Шадрова П. А., Комагоров В. И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий. *Гинекология*. 2021; 23 (3): 214–221. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200905
18. Faubion S. S., Kuhle C. L., Shuster L. T., Rocca W. A. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015; 18(4):483–91. doi: 10.3109/13697137.2015.1020484. Epub 2015 Apr 7.
19. Rees M., Angioli R., Coleman R. L., et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020;30:428–433.
20. Rodriguez M., Shoupe D. Surgical Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):531–42. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.003. Epub 2015 Jun 12.
21. Шабалова О. В., Юренева С. В., Хохлова С. В. и др. Коррекция менопаузальных симптомов у пациенток с гормоно-положительными опухолями органов репродуктивной системы. *Современная Онкология*. 2020; 22 (3): 154–159. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200104
22. McCracken J. M., Calderon G. A., Le Q. N., et al. Cellular and extracellular vaginal changes following murine ovarian removal. *Physiol Rep*. 2023 Aug;11(15):e15762. doi: 10.14814/phy2.15762.
23. Lubián López D. M. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022 Feb 24;13(2):71–100. doi: 10.5306/wjco.v13.i2.71.
24. Haris I., Hutajulu S. H., Astari Y. K., et al. Sexual Dysfunction Following Breast Cancer Chemotherapy: A Cross-Sectional Study in Yogyakarta, Indonesia. *Cureus*. 2023 Jul 11;15(7):e41744. doi: 10.7759/cureus.41744
25. Logue C. A., Pugh J., Jayson G. Psychosexual morbidity in women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):1983–1989. doi: 10.1136/ijgc-2020-002001. Epub 2020 Oct 28.
26. Asangba A. E., Chen J., Goergen K. M., et al. Diagnostic and prognostic potential of the microbiome in ovarian cancer treatment response. *Sci Rep*. 2023 Jan 13;13(1):730. doi: 10.1038/s41598-023-27555-x.
27. Казакова С. Н., Тетерина Т. А., Анолихина И. А., Ищук М. П. Комплексный подход к реабилитации женщин с постлучевыми осложнениями после перенесенного рака эндометрия (клинический случай). *Доктор.Ру*. 2021; 20(6): 97–101. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-97-101
28. Покуль, Л. В. Влияние радикального оперативного и сочетанного лучевого лечения на состояние эстрогеновых и прогестероновых рецепторов во влагалище у женщины / Л. В. Покуль, И. Д. Евтушенко, О. Ю. Чухрай // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Т. 58. — № 4. — С. 50–56
29. Tsementzi D., Pena-Gonzalez A., Bai J., et al. Comparison of vaginal microbiota in gynecologic cancer patients pre- and post-radiation therapy and healthy women. *Cancer Med*. 2020 Jun;9(11):3714–3724. doi: 10.1002/cam4.3027. Epub 2020 Apr 1.
30. Колбасова, Е. А. Сравнительная клиничко-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, И. М. Арестова // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 78–86.
31. Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю. Особенности генитоуринарного статуса пациенток репродуктивного возраста после гистерэктомии // *РМЖ*. 2017 № 26 С. 1913–1920.
32. Huang A. J., Moore E. E., Boyko E. J., et al. Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause*. 2010 Jan-Feb;17(1):121–6. doi: 10.1097/gme.0b013e3181acb9ed.
33. Demir O., Ozalp M., Sal H., et al. The relationship of menopausal symptoms with the type of menopause and lipid levels. *Prz Menopauzalny*. 2020 Mar;19(1):6–10. doi: 10.5114/pm.2020.95300. Epub 2020 Apr 27.
34. Kaur P., Gaikwad H., Kumari N., et al. Menopause: but where's the pause? *Obstet Gynecol Int J*. 2015;3(3):309–312. DOI: 10.15406/ogij.2015.03.00080
35. Качество жизни женщин с менопаузальным метаболическим синдромом / Е. Н. Смирнова, А. В. Петрова, Е. В. Макарова, О. А. Мудрова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3. — С. 67.
36. Bhattacharya S. M., Jha A. A comparison of health-related quality of life (HRQOL) after natural and surgical menopause. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):431–4. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.030.

37. Брюхина, Е. В. Качество жизни женщин в зависимости от проявлений климактерического синдрома / Е. В. Брюхина, Е. Н. Усольцева, О. В. Иванова // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 10. — С. 52–58
38. *Bildirgin F. D., Özdeş E. K., Karlı P., et al.* Does Type of Menopause Affect the Sex Lives of Women? *Med Sci Monit*. 2020 Jan 7;26:e921811. doi: 10.12659/MSM.921811.
39. Покуль Л. В. Поствариоэктомический синдром: особенности патогенеза, диагностики и прогнозирования у больных раком тела и шейки матки после противоопухолевого лечения: диссертация... доктора медицинских наук: 14.01.12 / Л. В. Покуль [Место защиты: ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»]. — Ростов-на-Дону, 2010. — 275 с.: 43 ил
40. *Barczyński B., Frąszczak K., Grywalska E., et al.* Vaginal and Cervical Microbiota Composition in Patients with Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 5;24(9):8266. doi: 10.3390/ijms24098266.
41. Клинические рекомендации: менопауза и климактерическое состояние у женщины / Российское общество акушеров-гинекологов. — М., 2021. — 145 с.
42. *Kotait M., Shea A., Nguyen J. M. V.* Menopausal hormone therapy in patients with a history of gynecologic cancer. *CMAJ*. 2023 Dec 17;195(49):E1721. doi: 10.1503/cmaj.231066.
43. *Kovacevic N., Cilensek I., Merlo S., Segedn B.* Modern approach to the management of genitourinary syndrome in women with gynecological malignancies. *Radiol Oncol*. 2023 Jul 26;57(3):292–298. doi: 10.2478/raon-2023–0038.
44. *Merlino L., D'Ovidio G., Matys V., et al.* On Behalf Of Policlinico Umberto I Collaborators. Therapeutic Choices for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 6;16(4):550. doi: 10.3390/ph16040550
45. Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю., Венедиктова М. Г. и др. Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома у онкогинекологических пациенток // *РМЖ*. — 2017. — № 26. — С. 1921–1925.
46. Оразов М. Р., Силантьева Е. С., Радзинский В. Е. и др. Современные возможности лечения вульвовагинальной атрофии: гормональные методы и лазерная модулирующая терапия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023; 22(1): 76–82. DOI: 10.20953/1726–1678–2023–1–76–82
47. Кулавский В. А., Кулавский Е. В., Зиганишин А. М. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016.
48. *Pavlovic R. T., Jankovic S. M., Milovanovic J. R., et al.* The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis, *Clinical breast cancer* 19 (6) (2019) e731–e740, <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>.
49. *Le Ray I., Dell'Aniello S., Bonnetain F., Azoulay L., Suissa S.* Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study, *Breast cancer research and treatment* 135 (2) (2012) 603–609, <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солопова Антонина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>; WoS ResearcherID: Q-1385-2015; Scopus Author ID: 6505479504; РИНЦ SPIN-код: 5278-0465

Solopova Antonina G., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Medical State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University); 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 2, building 4, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015

Ампилогова Диана Михайловна, врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Ampilogova Diana M., M. D., Obstetrician-Gynecologist, all but dissertation, Chair of Obstetrics and Gynecology of N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Tubetskaya street, 8, build. 2

Акавова Саида Абдулкадыровна, врач-онколог, врач-терапевт, врач физической и реабилитационной медицины, зав. Центром амбулаторной поликлинической помощи ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 117152, Москва, Загородное ш., д. 18 «А» ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2166-2574>

Akavova Saida A., oncologist, Head of the Outpatient Polyclinic Care Center of GBUZ «City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department», 117152 Moscow, Zagorodnoye shosse, 18A, p. 7. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2166-2574>

Зайцева Ольга Андреевна, ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3302-138X>

Zaytseva Olga A., Resident Physician of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Tubetskaya street, 8, build.2. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3302-138X>

Быковеценко Георгий Константинович, студент 4-го курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Bykovshchenko Georgiy K., Student of the 3d year of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University)", 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya street, 2, building 4

Блинов Дмитрий Владиславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), руководитель по медицинским и научным вопросам Института превентивной и социальной медицины, доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза», e-mail: blinov2010@googlemail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; Scopus Author ID: 6701744871; WoS Researcher ID: E-8906-2017; РИНЦ SPIN-код: 9779-8290

Blinov Dmitry V., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Assistant of the Chair of Sports Medicine and Medical Rehabilitation of N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Medical State University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Medical and Scientific Affairs; Institute for Preventive and Social Medicine; Associate Professor of the Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Autonomous Non-Profit Organization of Continuing Professional Education "Naass Moscow Medical and Social Institute"; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 2, building 4, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290, e-mail: blinov2010@googlemail.com