

Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова[✉], В.И. Комагоров

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Физиологическое угасание функции яичников в период менопаузального перехода зачастую приводит к развитию неблагоприятных симптомов, связанных с вульвовагинальной атрофией, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и диспареунией. В настоящее время риски и польза от назначения менопаузальной гормональной терапии в купировании последствий эстрогенодефицита активно обсуждаются в научном сообществе. Исследование микробиоты влагалища в динамике позволило взглянуть глубже на процесс развития симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и связать отдельные микроорганизмы с конкретными нежелательными проявлениями. Связь между рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в период менопаузы и физиологическим замещением микробиоты на условно-патогенную флору с развитием неприятных симптомов вынуждает врачей прибегать к необоснованным курсам антибактериальной терапии. Обзор посвящен обобщению сведений о микробиологических изменениях влагалища в перименопаузе, возможностям подбора оптимальной гормональной терапии в коррекции симптомов, использованию новых перспективных методов, в том числе менеджмента путем модуляции микробиоты влагалища.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальная гормональная терапия, эстрогенодефицит, микробиота влагалища, пробиотики, генитоуринарный синдром, вульвовагинальная атрофия

Для цитирования: 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

REVIEW

Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli

Yulia E. Dobrokhotova, Polina A. Shadrova[✉], Vladimir I. Komagorov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Physiological loss of ovarian function during the menopausal transition often leads to the development of unfavorable symptoms associated with vulvovaginal atrophy, recurrent urinary tract infections and dyspareunia. Currently, the scientific community is actively discussing the risks and benefits of prescribing menopausal hormone therapy to relieve the consequences of estrogen deficiency. The study of vaginal microbiota in dynamics made it possible to take a deeper look at the development of genitourinary menopausal syndrome and associate several microorganisms with specific undesirable manifestations. The link between recurrent urinary tract infections during menopause and physiological replacement of microbiota by opportunistic flora with the development of unpleasant symptoms resolves doctors to resort to irrational courses of antibiotic therapy. The review is devoted to the generalization of information on microbiological changes in the vagina during perimenopause, the possibilities of choosing the optimal hormone therapy for the correction of symptoms, the use of new promising methods, including management by modulating the vaginal microbiota.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, estrogen deficiency, vaginal microbiota, lactobacilli, genitourinary syndrome, vulvovaginal atrophy

For citation: Dobrokhotova YuE, Shadrova PA, Komagorov VI. Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli. Gynecology. 2021; 23 (3): 214–221. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200905

Увеличение продолжительности жизни населения отражает прогресс не только в социальном и экономическом развитии, но также и в области здравоохранения. По последним демографическим данным, в 2017 г.

женщины в возрасте 60 лет и старше составляли около 54% всего мирового населения, в возрасте более 80 лет – 61% [1]. Согласно Глобальной стратегии по проблемам старения и здоровья Всемирной организации здравоохранения в пе-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шадрова Полина Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shadrovapolina@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-3721-1421; SPIN-код: 9935-8003

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290; AuthorID: 312767; SPIN-код: 2925-9948

Комагоров Владимир Игоревич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladimirus62@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244; AuthorID: 1102286

[✉]Polina A. Shadrova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shadrovapolina@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-3721-1421; SPIN code: 9935-8003

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290; AuthorID: 312767; SPIN code: 2925-9948

Vladimir I. Komagorov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vladimirus62@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244; AuthorID: 1102286

риод с 2020 по 2025 г. показатель ожидаемой при рождении продолжительности жизни женщин превысит этот показатель у мужчин на 3 года. В связи с этим возникает вопрос сохранения качества жизни женщин, находящихся в перименопаузе. Физиологическое завершение репродуктивного периода, связанное с угасанием функций яичников и эстрогенодефицитом, нередко осложняется неприятными и зачастую опасными симптомами, которые требуют интервенций со стороны врачей-гинекологов. Одним из самых распространенных нарушений, затрагивающим около 50% женщин в период перименопаузы, является генитоуринарный синдром (ГУС), который включает в себя вульвовагинальную атрофию (ВВА) [2]. Пациентки могут предъявлять жалобы на боль, зуд, жжение в области вульвы и влагалища, отсутствие вагинальной смазки и сухость, патологические выделения, диспареунию, контактные кровяные выделения, дизурические расстройства, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции мочевого пузыря и сексуальную дисфункцию, что значительно нарушает привычный образ жизни [3]. Современные возможности позволили глубже изучить многие аспекты ГУС и не только связать его с гормональными особенностями (снижением уровня циркулирующих эстрогенов у женщин в перименопаузе, дефицитом андрогенов), но и отвести определенную роль микробиоте влагалища на основе проведенных исследований [4].

Цель обзора – систематизация знаний о микробиологических изменениях в вагинальном биотопе, их связи со степенью выраженности проявлений ГУС в перименопаузе с возможной коррекцией состояния путем модуляции микробиоты, а также подбор оптимальных методов терапии неблагоприятных симптомов.

Особенности микробиоты в репродуктивном периоде и в период менопаузы

Вагинальная микробиота представляет собой 1-ю линию защиты женской репродуктивной системы, динамически изменяясь с течением времени и различаясь в своем составе на протяжении всей жизни: от рождения до постменопаузы [5, 6]. Факторы, влияющие на микробный состав, разнообразны, включают в себя фазу цикла, активность половой жизни, уровень собственных гормонов и прием синтетических препаратов. Начиная с периода менархе и синтеза эндогенных эстрогенов происходят накопление гликогена клетками вагинального эпителия и увеличение толщины его слоя. Конечным продуктом метаболизма данного сложного углевода является молочная кислота, за счет которой происходят поддержание низких уровней pH вагинальной среды и стимуляция роста лактофлоры, что обеспечивает поддержание «вагинального здоровья» [7]. В то же время сама микробиота регулирует уровень эстрогена в вагинальном эпителии [8, 9].

Действие прогестерона на нижние отделы репродуктивного тракта заключается в иммунологических изменениях эпителия влагалища и экзоцервикса, физиологическом снижении числа лактобактерий, что может приводить к более легкой восприимчивости к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), а также бактериальному вагинозу (БВ) [10]. Секрция «мужских половых гормонов» тканью яичников и надпочечников в репродуктивном возрасте и в перименопаузе вызывает интерес для исследований увеличения их концентрации у женщин с гиперандрогенией и у женщин с дефицитом андрогенов. Специфические рецепторы и ферменты, преобразующие тестостерон в эстрадиол и дигидротестостерон, обнаружены в слизистой и подсли-

зистой оболочках влагалища, строме, гладкой мускулатуре и эндотелии. Проведенные исследования показали, что экзогенное введение препаратов тестостерона индуцирует пролиферацию вагинального эпителия и способствует росту лактофлоры [11, 12].

Гистологические и функциональные изменения нижних отделов половой и мочевыделительной систем (влагалище, преддверие влагалища, треугольник мочевого пузыря) в период менопаузы в основном связаны со снижением уровня циркулирующих эстрогенов [6, 13], что приводит к уменьшению толщины вагинального эпителия, истончению слизистой оболочки и развитию симптомов ВВА и диспареунии. Снижение содержания гликогена в клетках и изменение микробиоты путем замещения лактобактерий условно-патогенной флорой [14] приводит к сдвигу pH в щелочную сторону и повышает вероятность развития воспалительных заболеваний нижних отделов репродуктивной и мочевыделительной систем, что представляет собой интерес для исследований [14, 15].

Изучая закономерности функционирования влагалищной микробиоты у женщин репродуктивного возраста, J. Ravel и соавт. в 2011 г. провели исследование. Методами математического анализа 396 участниц были разделены на 5 классов в зависимости от преобладания в вагинальном локусе бактериальных сообществ: в 4 классах преобладали лактобактерии (*Lactobacillus iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii*), а 5-й класс был представлен условно-патогенными микроорганизмами на фоне полного отсутствия лактобациллярной микрофлоры (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Fingoldia*). При изучении отдельно каждого класса было обнаружено, что доминирование во влагалищном биотопе *L. crispatus* обеспечивает самый низкий уровень pH влагалищной среды и характеризует здоровье вагинальной микробиоты [16]. Сохранение низких значений pH в вагинальном локусе обеспечивает невосприимчивость женщин репродуктивного возраста к инфекциям генитального тракта, распространенность которых составляет: БВ – 30–40%, аэробного вагинита – 20–30%, кандидозного вульвовагинита (КВВ) – 20–30%, ИППП – 5–10% [17].

В работе, проведенной в 2014 г. R. Brotman и соавт. [15], изучался состав вагинальной микробиоты у женщин в пре-, пери- и постменопаузе. Данное исследование по своей структуре повторило анализ J. Ravel и соавт. (2011 г.), и, таким образом, было сформировано 6 бактериальных сообществ (CST – Community State Type), из которых в 4 доминировали *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* или *L. jensenii* и 2 (CST-IV-A и IV-B) имели относительно низкое преобладание лактобацилл. CST IV-A характеризовался доминированием *Streptococcus u Prevotella*, тогда как CST IV-B – *Atopobium*. У женщин в перименопаузе бактериальное сообщество было представлено типами IV-A или *L. gasseri*, в то время как период постменопаузы был в основном связан с типом IV-A. В период пременопаузы доминирующими видами являлись *L. crispatus* (CST I) и *L. iners* (CST III). Было показано, что наличие ВВА легкой или умеренной степени в 25 раз чаще встречалось у женщин, относящихся к типу CST IV-A, по сравнению с CST I (отношение шансов ОШ – 25,89, 95% доверительный интервал – ДИ 2,98–406,79). Выявлены статистически значимые ассоциации между микробным составом влагалища как со стадией менопаузы ($p=0,004$), так и с симптомами вагинальной атрофии ($p=0,002$) [18].

Оценить распространенность инфекций репродуктивного тракта в период перименопаузы представляет определенные сложности ввиду отсутствия корректной постановки

диагноза и назначения терапии по результатам исследования вагинальных образцов на фоне прогрессирующих симптомов ВВА. Однако некоторые исследования позволили взглянуть на особенности распространенности отдельных заболеваний, в том числе на фоне приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Выявляемость ИППП в период перименопаузы составляет 25% для хламидийной и 22% для гонококковой инфекций [19]. В 2002 г. было проведено исследование, включавшее 1486 женщин в возрасте от 40 до 79 лет, с целью сравнения распространенности БВ в репродуктивном периоде и в перименопаузе. Общее значение диагностированных случаев БВ среди всей выборки женщин составило 7,6%, тогда как промежуточное состояние микрофлоры (ПСМ) – 9,9%. В постменопаузе распространенность БВ (6,0%) и ПСМ (8,1%) была ниже, чем в репродуктивном возрасте ($p=0,021$ и $0,020$ соответственно) и перименопаузе ($p=0,007$ и $0,019$ соответственно), что является статистически значимым. Впоследствии были выделены 2 клинические подгруппы в зависимости от наличия (1-я) или отсутствия (2-я) приема МГТ. В итоге 1-я подгруппа имела меньшую распространенность БВ (5,4%) и ПСМ (7,6%) по сравнению со 2-й подгруппой [20], что подтверждает благоприятное воздействие гормональной терапии на течение дисбиоза.

При отсутствии МГТ женщины в постменопаузе редко сталкиваются с проявлением КВВ, и обнаружение грибов рода *Candida* в этот период имеет случайный характер [21]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что высокие концентрации эстрогенов увеличивают содержание гликогена в эпителии влагалища, обеспечивая тем самым источник питания для *Candida*. Влияние системной и местной МГТ на риски развития кандидоза было оценено в 2011 г. G. Fischer и соавт. Участниц разделили на 2 группы: 1-я группа получала МГТ, 2-я – отсутствие терапии. У 34 (49%) из 70 пациенток 1-й группы и у 2 (3%) из 79 во 2-й группе в образцах вагинального отделяемого были выявлены грибы рода *Candida* ($p<0,001$) на фоне присутствия клинических симптомов КВВ. Все 34 пациентки 1-й группы принимали МГТ: 17 (50%) – системную МГТ и 17 (50%) – топические препараты, 8 пациенток использовали комбинированную терапию (местную и системную). Данное исследование продемонстрировало равнозначный эффект от применения эстрогенсодержащих препаратов (местно или системно) в генезе развития КВВ. Временное прекращение использования МГТ ассоциируется с успешным исходом лечения грибковой инфекции, тогда как продолжение гормональной терапии на фоне заболевания диктует необходимость в профилактическом приеме антимикотических препаратов [22].

Исследование микробиоты в перименопаузе у бессимптомных женщин было проведено в 2002 г. В ходе проведения работы оценивали изменения во влагалищном биотопе у 20 здоровых участниц в возрасте от 44 до 72 лет. Критерием включения в протокол являлось отсутствие применения эстрогенсодержащих и антибактериальных препаратов. Образцы вагинального отделяемого исследовались с помощью метода полимеразной цепной реакции. В 95% случаев микробиом был представлен *Lactobacillus* spp., у 80% женщин обнаружены *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. выявлены у 44 и 60% женщин с бессимптомным БВ. *S. vaginalis* выявлена в 35% всех образцов и у 52% женщин с БВ. Микроорганизмы кишечной группы (*Escherichia coli*) обнаруживались в 21% случаев. Микробное разнообразие было значительно выше у женщин с БВ по сравнению со здоровой группой, где преобладала лактофлора ($1,54\pm 1,067$, $p=0,0005$) [23].

Наличие у женщин неприятных симптомов, связанных с ГУС, обратило внимание ученых на возможную их связь с изменением микробиоты влагалища и определение специфического микроорганизма, ответственного за конкретные проявления. Так, в 2-летнем популяционном когортном исследовании, в котором приняли участие 1017 пациенток в периоде постменопаузы (55–75 лет), 1/2 участниц исследования ($n=471$) предъявляли жалобы на сухость влагалища и диспареунию. Данные симптомы были ассоциированы с доминированием в вагинальном локусе энтерококков (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,04–1,51) [24]. Более раннее исследование определило корреляционную связь между симптомами ВВА и БВ у 13,3% общей выборки ($n=30$), а у 20% состоянием микрофлоры характеризовалось как промежуточное [25]. В 2011 г. R. Hummelen и соавт. была проведена работа по изучению микробиоты женщин в постменопаузе и выявлено, что отсутствие симптомов ВВА (или слабовыраженные симптомы) ассоциировалось с низким разнообразием бактериальной флоры и преобладанием лактобацилл в вагинальном биотопе ($p=0,00141$). В группе женщин, предъявляющих жалобы на сухость, зуд и жжение в области вульвы и влагалища, было отмечено снижение лактобациллярной флоры с преобладанием видов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* и *Bacillus* [26]. Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что женщины с более тяжелыми проявлениями ВВА и диспареунии, как правило, имеют более разнообразную вагинальную микробиоту с минимальным содержанием лактобактерий [26].

Относящиеся к ГУС рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей встречаются у 5–17% женщин в постменопаузе, бессимптомная бактериурия обнаруживается в 20% случаев [27]. Физиологическое снижение разнообразия вагинального микробиома, в том числе лактобактерий, и колонизация влагалища микроорганизмами кишечной группы может предрасполагать к развитию инфекционного процесса. Недостаточная осведомленность медицинских работников о связи между рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и ГУС может приводить к неоднократным курсам антибактериальной терапии, антибиотикопрофилактики и развитию резистентности к противомикробным препаратам [28]. В настоящее время нет доказательств изолированного влияния изменения вагинальной микробиоты в генезе хронических рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей в период перименопаузы. Накоплена определенная база знаний, свидетельствующая о том, что микробиота мочи также играет определенную роль в развитии нарушений функционирования мочевыделительной системы [29].

Коррекция микробиологических нарушений: МГТ в лечении ВВА и ГУС

Принципы терапии женщин с ВВА включают восстановление физиологии нижних отделов половой и мочевыделительной систем и облегчение неприятных симптомов. Лечение следует начинать как можно раньше, прежде чем произойдут необратимые атрофические изменения. При наличии сопутствующих вазомоторных расстройств или установленных факторов риска развития остеопороза лечение может включать в себя назначение системной МГТ [30], которая способствует уменьшению выраженности ВВА, раздражения слизистой вульвы и влагалища, проявлений диспареунии с одновременным нивелированием нейровегетативных симптомов и профилактическим действием. В случаях отсутствия значимого облегчения проявлений вагинальных симптомов на фоне системной МГТ дополнительно назначаются

низкодозированные топические эстрогены [31]. Целью МГТ является восполнение дефицита половых стероидов при использовании минимально-оптимальных доз гормональных препаратов, которые способны улучшать общее состояние пациенток, купировать нежелательные симптомы и обеспечивать профилактику обменных нарушений. В настоящее время, согласно нормативным документам [32], необходимо придерживаться «временной» гипотезы при назначении МГТ: начинать терапию в возрасте моложе 60 лет при длительности постменопаузы менее 10 лет. Средняя продолжительность приема комбинированной МГТ составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет, но по решению Глобального консенсуса по менопаузе длительность терапии должна определяться индивидуально [32, 33].

В настоящее время изучается влияние МГТ на изменения структуры вагинальной микробиоты. Большинство проведенных работ объясняет изменения вагинального микробиома влиянием эстрогенов, тогда как функция гестагенов остается невыясненной. Исследования на экспериментальных животных не выявили значимого эффекта при модуляции микрофлоры от введения гестагенов [34]. В 2004 г. проводилось исследование по определению состава микроорганизмов цервиковагинального локуса на протяжении 3 мес у 19 женщин, находящихся в периоде постменопаузы, которые получали пероральную терапию эстрогенами. Ученые обнаружили у всех участниц наличие во влагалище лактобактерий (*L. iners* и *L. crispatus*), количество которых соответствовало пременопаузальному периоду [35]. В других исследованиях сравнивали женщин, получающих гормональную терапию, с теми, кто не использовал МГТ. В одном из них приняли участие 60 женщин в возрасте 41–82 лет, находящихся в постменопаузе, 40 из которых получали МГТ (эстроген и прогестерон) и 20 не получали МГТ. Критерием отбора пациенток являлось отсутствие урогенитальных инфекций и приема антибактериальных препаратов на момент исследования. Результаты показали, что большинство (87%) женщин, принимающих МГТ, имели низкое микробное разнообразие с доминированием 1–3 видов (*L. crispatus* – 49%, *L. iners* – 33%, *L. gasseri* – 13% и *L. jensenii* – 5% случаев) и резистентность к замещению флоры анаэробными микроорганизмами. У пациенток, не использующих гормональную терапию, в 91% случаев влагалище было колонизировано бактериями, относящимися к видам-ассоциантам БВ (*Bacteroides*, *Prevotella* и *Gardnerella*). Оценка вагинального отделяемого по шкале Ньюджента выявила распространенность БВ в данной группе, которая была намного выше, чем у женщин, получающих терапию (31 и 5,6% соответственно, $p < 0,001$) [36, 37].

В приведенных выше исследованиях у всех женщин, получавших МГТ, отмечалось доминирование в вагинальном микробиоме лактобактерий, что подтверждает влияние эстрогена на структуру вагинального микробного состава. Кроме того, было продемонстрировано, что женщины, применяющие топическую терапию эстрогенами в виде вагинальных кремов для лечения симптомов ВВА и диспареунии, отмечали улучшение качества жизни и сексуальной удовлетворенности на фоне лечения по сравнению с группой, не применяющей МГТ [38], что расходится с предыдущими данными об отсутствии положительного эффекта экзогенных эстрогенов на нарушения половой функции [39]. Некоторые исследования предполагают, что изменение микрофлоры в результате монотерапии эстрогенами влияет на сексуальное здоровье, однако необходимы более масштабные исследования, чтобы отследить корреляцию изменений

вагинальной микробиоты с улучшением сексуального здоровья и качества жизни [40].

Топическая терапия низкодозированными эстрогенами предпочтительна у женщин, предъявляющих жалобы только на локальные симптомы: сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальные кровотечения, диспареунию и снижение либидо [32, 41]. Системная резорбция топических стероидов минимальна, поэтому данную терапию можно проводить в непрерывном режиме при наличии показаний (в течение 6–24 мес) без ограничений для перерывов и последующего возобновления [42]. Монотерапия эстрогенами снижает pH влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся в вагинальной среде после наступления менопаузы, что способствует профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и снижает риск развития симптомов гиперактивного мочевого пузыря [43, 44]. Длительная локальная терапия ГУС не приводит к повышенному риску венозной тромбоэмболии, что было неоднократно продемонстрировано в исследованиях [45], но документальное подтверждение безопасности в российских клинических рекомендациях это не отражает.

Большой выбор эстрогенсодержащих препаратов на международном рынке позволяет врачу подобрать как подходящее действующее вещество, так и удобную форму доставки для каждой конкретной пациентки. В Российской Федерации не зарегистрированы препараты эстрадиола, однако, по данным зарубежных руководств, возможно их применение местно в виде крема, вагинальных свечей или кольца. В обзоре А. Lethaby и соавт. (2016 г.) не выявлено преимуществ одной формы доставки гормона перед другой [41]. Низкие дозы эстрадиола, применяемого в виде вагинального крема, стойко облегчают симптомы ВВА и диспареунии без повышения уровня гормона в сыворотке крови [46, 47]. Вагинальные препараты в низкой дозе (0,1–0,5 мг) применяются 2 раза в неделю и, как правило, не требуют дополнительного назначения гестагенов. Однако у женщин с высоким риском развития рака эндометрия и необходимостью увеличения дозы их применение является обязательным совместно с периодическим ультразвуковым мониторингом состояния слизистой полости матки для предотвращения гиперплазии [30, 32, 33].

В настоящее время активно используются пробиотические препараты в лечении и профилактике дисбиотических состояний. Пробиотики, применяемые в гинекологии, активизируют свой потенциал через различные механизмы восстановления влагалищного гомеостаза путем усиления барьерной функции эпителия, блокирования адгезии патогенных микроорганизмов, снижения pH и влияния на выработку антимикробных пептидов, что формирует местный иммунитет [48]. Терапевтическая эффективность препарата Лактонорм, содержащего ацидофильные лактобактерии штаммов NK₁, NK₂, NK₅, NK₁₂, относящихся к представителям нормальной микрофлоры, была продемонстрирована в исследовании, в котором данный пробиотик применялся для профилактики ВВА у пациенток в менопаузальный период в возрасте 48–78 лет после реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов. Включение в комплексную терапию помимо традиционного противовоспалительного протокола вагинальных суппозиторов с живыми ацидофильными лактобактериями наряду с прямым воздействием на микрофлору способствует стимуляции репаративных процессов в слизистой оболочке влагалища и повышению иммунологической реактивности, тем самым снижая выраженность симпто-

мов вагинальной атрофии у пациенток в менопаузальном периоде. Микроскопическое исследование после проведенного лечения пробиотиком у наблюдаемых женщин выявило увеличение количества клеток плоского эпителия на фоне нормального количества лейкоцитов, а при комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого у 95% отмечалось повышение титра лактобактерий (более 10^4 КОЕ/мл) в сравнении с группой послеоперационных пациенток, которые Лактонорм не получали. В группе женщин без лечения пробиотиком более 1/2 (60%) пациенток предъявляли жалобы на дискомфорт, зуд, жжение во влагалище и выделения из половых путей. При бактериологическом исследовании у всех пациенток отмечался рост условно-патогенной флоры в титрах более 10^3 – 10^4 КОЕ/мл, при микроскопическом исследовании выявлено повышенное количество лейкоцитов, присутствие «ключевых» клеток, что соответствовало клинической картине БВ, у 10% наблюдалось развитие КВВ. Таким образом, применение препарата Лактонорм после оперативных вмешательств, проведенных влагалищным доступом, у женщин в менопаузе с картиной вагинальной атрофии препятствует развитию БВ, является профилактикой развития инфекционных осложнений.

Использование вагинальных препаратов, содержащих лактобактерии, для лечения ВВА у женщин в постменопаузе является относительно новой концепцией. В подборе рациональной пробиотикотерапии необходимо опираться на видовую идентификацию лактобактерий с определением доминирующего вида для лечения патологического состояния и поддержания уникального видового состава вагинальной микробиоты [18].

Локальную терапию эстрогенами можно проводить как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями для восстановления вагинальной микробиоты. На рынке РФ представлены препараты эстриола в различных дозировках – от низкодозированной (1 мг) до ультранизкой (0,03 мг). Особенностью данного средства является его разрешение к применению в старшей возрастной группе (после 60 лет). Способ применения низких доз эстрадиола (0,03–0,5 мг) заключается в его ежедневном применении до купирования нежелательных симптомов, затем с переходом на прием 2–3 раза в неделю [49]. Нет ограничений для перерывов и длительности приема данной группы препаратов. Они не влияют на развитие гиперплазии эндометрия и не требуют назначения гестагенов, в отличие от препаратов эстрадиола. Доказана одинаковая эффективность средств, содержащих эстриол в дозировках 0,2 и 0,03 мг, в лечении ВВА [50].

Эффект вагинальных таблеток, содержащих комбинацию эстриол (0,03 мг) и *L. acidophilus*, рассматривался в рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 87 женщин в постменопаузе с жалобами на вульвовагинальные симптомы. Пациентки были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа получала комбинацию: вагинальные таблетки эстриол (0,03 мг) и *L. acidophilus*, 2-я группа – плацебо. Было обнаружено статистически значимое улучшение на фоне приема комбинации эстриол + лактобактерии по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [51].

Другой особенностью препаратов эстриола в ультранизкой дозировке (0,03 мг) является их разрешение к применению у женщин с раком молочной железы (РМЖ) в анамнезе после консультации онколога. При ярко выраженном ГУС с ВВА и диспареунией возможно проведение коротких курсов локальной терапии эстрогенами. Проведенное исследование, в котором участвовали женщины с РМЖ, принимающие ингибиторы ароматазы, с сопутствующей тяжелой

ВВА, выявило транзитное повышение эстриола в сыворотке крови у 50% больных при использовании препарата эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus*. После 1 мес применения наступили значительное облегчение неприятных симптомов, связанных с ВВА ($p < 0,001$), увеличение толщины слизистой оболочки влагалища, нормализация pH за счет заселения лактофлорой ($p = 0,039$) при снижении концентрации гормона в крови у всех исследуемых женщин. Наряду с разрешением симптомов ВВА препарат показал свою эффективность в отношении лечения диспареунии, что привело к возобновлению сексуальной активности и повышению качества жизни пациенток. Благодаря безопасности применения топическая терапия препаратом эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus* может рассматриваться как безопасная и эффективная для лечения симптомов ГУС у пациенток с РМЖ [52]. Аналогичное исследование также продемонстрировало нивелирование симптомов ВВА и лечение сексуальной дисфункции у женщин, получающих лечение по поводу РМЖ и использующих комбинацию эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus*, при незначительных побочных эффектах [52].

Положительный эффект от применения топической терапии эстрогенами может наблюдаться при рецидивирующих инфекциях мочевыделительной системы, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, недержании мочи. Местное использование препарата, содержащего эстриол (0,03 мг) + *L. acidophilus*, в сочетании с электромиостимуляцией при ГУС, включавшем ВВА, рецидивирующие инфекции мочевыделительной системы и стрессовое недержание мочи, продемонстрировало свою эффективность в проведенном исследовании [53]. Метаанализ С. Perrotta и соавт. (2008 г.), включающий 9 исследований с участием 3345 женщин, систематизировал роль эстрогенов в лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Пероральное применение препарата оказалось неэффективным (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,88–1,33), а использование вагинальных форм достоверно снижало число случаев инфекционных заболеваний мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе по сравнению с плацебо (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,47–0,86) [54].

В последнее время все больше внимания уделяется дефициту андрогенов в постменопаузе. Понятие «синдром дефицита андрогенов» не должно применяться по отношению к здоровым женщинам, так как отсутствуют данные по пороговым концентрациям андрогенов у женщин и специфические симптомы. Широкое использование препаратов тестостерона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) не рекомендуется ввиду отсутствия точных данных о дозировке и их влиянии на организм женщин. В РФ нет зарегистрированных торговых наименований и отсутствуют рекомендованные схемы лечения в клинических протоколах. По материалам зарубежных источников, возможно краткосрочное лечение пациенток с сексуальной дисфункцией, вызванной снижением полового влечения в постменопаузе, что в настоящий момент является единственным показанием для препаратов этой группы. Недостаточно данных о длительных курсах лечения таких пациенток, в том числе рисков развития рака эндометрия, РМЖ, сердечно-сосудистых заболеваний, влияния на метаболизм и вагинальную микробиоту. Все исследования ограничены временем (до 24 мес). Прежде чем рассматривать терапию андрогенами как потенциальный вариант лечения ВВА, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить дозу и безопасный уровень сывороточного тестостерона для последующего наблюдения [49]. В случае проведения лечения тестостероном в дозах, близких к физиологическим,

по поводу сниженного сексуального влечения необходимо измерить исходную концентрацию общего тестостерона до начала лечения, а затем через 3–6 нед после начала терапии. При отсутствии благоприятных эффектов в течение 6 мес лечение следует прекратить [33].

Локальное применение ДГЭА может также оказывать положительный эффект при ВВА. Механизм действия ДГЭА на эпителий влагалища и сексуальное здоровье, вероятно, обусловлен ароматизацией андростендиона и тестостерона до эстрогена (E_1) и эстрадиола (E_2) [55]. После наступления менопаузы ДГЭА становится единственным источником эстрогенов и андрогенов, преобразующихся в периферических тканях, что делает поставку экзогенного ДГЭА единственным способом коррекции этого дефицита. По сравнению с низкодозированным вагинальным эстрогеном (10 мг эстрадиола) ДГЭА, используемый в дозировке 6,5 мг 0,5% геля в сутки, по-видимому, вызывает более низкое повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови [56], что может быть использовано в качестве экспериментальной терапии у пациенток с ВВА.

При наличии абсолютных противопоказаний к использованию гормональной терапии, а также настойчивом желании женщины может быть предложена топическая терапия вагинальными лубрикантами [2]. Различные увлажняющие компоненты, входящие в состав средств, при регулярном использовании могут обеспечивать эффективное облегчение неприятных симптомов при развитии ВВА и диспареунии. Применение данных препаратов не решает основную проблему, а лишь на время облегчает неприятные симптомы. Было показано, что вагинальные лубриканты не уменьшают симптомы инфекций мочевыделительной системы, а также могут отрицательно влиять на вагинальный эпителий и микробиоту влагалища, провоцируя развитие КВВ и БВ [57].

В проводимых исследованиях использование препаратов фитоэстрогенов показало низкую и недостаточную эффективность по сравнению с эстрогенами, поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения возможности применения изофлавоноидов в лечении ГУС [58].

Что касается физических методов терапии ГУС, ведутся исследования по применению лазера. Отсутствие данных с высоким уровнем доказательности по безопасному долгосрочному применению этого способа для лечения ГУС в настоящее время ограничивает действия врачей, и метод не рекомендуется для рутинного использования. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США не одобрило данный метод для лечения ВВА [59].

Заключение

Исследования, касающиеся изменения вагинальной микробиоты в период перименопаузы, активно проводились в течение последних десятилетий. Появление новейших молекулярно-генетических методов диагностики позволило ученым классифицировать и оценить разнообразие видов, населяющих вагинальный локус. Микробиологический состав влагалища у женщин старшей возрастной группы кардинально отличается от состава влагалища женщин репродуктивного возраста вследствие замещения лактофлоры на аэробные и анаэробные микроорганизмы, что в условиях эстрогенодефицита обуславливает развитие симптомов, связанных с ГУС. На сегодняшний день МГТ является самым эффективным методом лечения проявлений, связанных с ВВА, диспареунией и сексуальной дисфункцией. Применение пероральных и топических пробиотиков в комбинации с эстрогенами для восстановления влагалищного микробиома женщин в постменопаузе является перспективным методом лечения и дик-

тует необходимость проведения дополнительных исследований с большим объемом выборки для дальнейшего изучения этих терапевтических средств на предмет их безопасности и эффективности с целью улучшения качества жизни женщин в один из самых уязвимых периодов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. World population ageing 2019. Highlights. New York City (NY): United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019 (ST/ESA/SER.A/430) Available at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>. Accessed: November 2019.
2. Portman D, Gass M. 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;21:1063-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
3. Oge T, Hassa H, Aydin Y, et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. *Climacteric*. 2013;16:646-52. DOI:10.3109/13697137.2012.756467
4. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, et al. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med*. 2015;21(2):65-71. DOI:10.6118/jmm.2015.21.2.65
5. Lamont R, Sobel J, Akins R, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533-49. DOI:10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
6. Soules M, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. 2001;4:267-72.
7. Van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *Plos ONE*. 2014;9(8):e105998. DOI:10.1371/journal.pone.0105998
8. Доброхотова Ю.Э., Затикиан Н.Г. Микроэкология и защитные механизмы влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2007;2:10-2 [Dobrokhotova IuE, Zatikian NG. Mikroekologija i zashchitnye mekhanizmy vlagalishcha. *Akusherstvo, ginekologija i reproduktsiia*. 2007;2:10-2 (in Russian)].
9. Brubaker P. Linking the gut microbiome to metabolism through endocrine hormones. *Endocrinology*. 2018;59(8):2978-9. DOI:10.1210/en.2018-00577
10. Saba E, Origoni M, Taccagni G, et al. Productive HIV-1 infection of human cervical tissue ex vivo is associated with the secretory phase of the menstrual cycle. *Mucosal Immunol*. 2013;6(6):1081-90. DOI:10.1038/mi.2013.2
11. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril*. 2003;79:925-31. DOI:10.1016/s0015-0282(02)04923-3
12. Baldassarre M, Giannone FA, Foschini MP, et al. Effects of longterm high dose testosterone administration on vaginal epithelium structure and estrogen receptor-alpha and -beta expression of young women. *Int J Impot Res*. 2013;25:172-7. DOI:10.1038/ijir.2013.9
13. Nappi R, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014;17:3-9. DOI:10.3109/13697137.2013.871696
14. Sturdee D, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13:509-22. DOI:10.3109/13697137.2010.522875
15. Brotman R, Shardell M, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21:450-8. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a4690b
16. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl. 1(Suppl. 1):4680-7. DOI:10.1073/pnas.1002611107

17. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*. 2002;109(1):34-43. DOI:10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x
18. Brotman R, Shardell M, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014;21:450-8. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a4690b
19. Drew O, Sherrard J. Sexually transmitted infections in the older woman. *Menopause Int*. 2008;14(3):134-5. DOI:10.1258/mi.2008.008020
20. Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2147-52. DOI:10.1128/jcm.40.6.2147-2152.2002
21. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001;41(3):326-8. DOI:10.1111/j.1479-828x.2001.tb01238.x
22. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:263-7. DOI:10.1097/LGT.0b013e3182241f1a
23. Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis*. 2002;186(12):1770-80. DOI:10.1086/345761
24. Huang AJ, Moore EE, Boyko EJ, et al. Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors. *Menopause*. 2010;17(1):121-6. DOI:10.1097/gme.0b013e3181acb9ed
25. Taylor-Robinson D, McCaffrey M, Pitkin J, et al. Bacterial vaginosis in climacteric and menopausal women. *Int J STD AIDS*. 2002;13(7):449-52. DOI:10.1258/09564620260079581
26. Hummelen R, Macklaim J, Bisanz J, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *Plos ONE*. 2011;6(11):e26602. DOI:10.1371/journal.pone.0026602
27. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2
28. Nazarko L. Recurrent urinary tract infection in older women: an evidencebased approach. *Br J Community Nurs*. 2013;18:407-12. DOI:10.12968/bjcn.2013.18.8.407
29. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*. 2016;27:723-33. DOI:10.1007/s00192-015-2847-x
30. Baber R, Panay N, Fenton A, et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166
31. Moore K, Dumoulin C, Bradley C, et al. Adult conservative management. Ed. P Abrams, L Cardozo, S Khoury, A Wein. International consultation on urinary incontinence. 5th ed. Plymouth, UK: Health Publications Ltd., 2013; p. 1101-95.
32. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2015 г. №15-4/10/2-5804 [Menopauzal'naiia gormonoterapiia i sokhranenie zdorov'ia zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 2 oktiabria 2015 g. №15-4/10/2-5804 (in Russian)].
33. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203-4. DOI:10.3109/13697137.2013.771520
34. Larsen B, Markovetz AJ, Galak RP. Relationship of vaginal cytology to alterations of the vaginal microflora of rats during the estrous cycle. *Appl Environ Microbiol*. 1977;33(3):556-62. DOI:10.1128/AEM.33.3.556-562.1977
35. Devillard E, Burton JP, Hammond JA, et al. Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(1):76-81. DOI:10.1016/j.ejogrb.2004.02.001
36. Ginkel PD, Soper DE, Bump RC, Dalton HP. Vaginal flora in postmenopausal women: the effect of estrogen replacement. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1993;1(2):94-7. DOI:10.1155/S106474993000225
37. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol*. 2005;51(9):777-81. DOI:10.1139/w05-070
38. Setty P, Redekal L, Warren MP. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City. *Menopause*. 2016;23(1):7-10. DOI:10.1097/GME.0000000000000493
39. Galhardo CL, Soares JM Jr, Simoes RS, et al. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):85-9.
40. Goldstein I, Alexander JL. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *J Sex Med*. 2005;2 (Suppl. 3):154-65. DOI:10.1111/j.1743-6109.2005.00131.x
41. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. DOI:10.1002/14651858.CD001500.pub3
42. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric*. 2012;15:267-74. DOI:10.3109/13697137.2012.657589
43. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-6. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.004
44. Russo E, Caretto M, Giannini A, et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-30. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.09.005
45. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists & American college of endocrinology position statement on menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-80. DOI:10.4158/EP171828.PS
46. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, et al. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-6. DOI:10.1097/GME.0000000000000790
47. Constantine GD, Bouchard C, Pickar JH, et al. Consistency of effect with a low-dose, estradiol vaginal capsule (TX-004HR): evaluating improvement in vaginal physiology and moderate-to-severe dyspareunia in subgroups of postmenopausal women. *J Women's Health*. 2017;26(6):616-23. DOI:10.1089/jwh.2016.6187
48. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):353-77. DOI:10.1093/humupd/dmu065.U
49. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(7):821-35. DOI:10.1080/14656566.2019.1574752
50. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2011.12.022
51. Jaisamrarn U, Triratanachai S, Chaikittisilpa S, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013;16(3):347-55. DOI:10.3109/13697137.2013.769097
52. Donders G, Bellen G, Neven P, et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2023-8. DOI:10.1007/s10096-015-2447-1
53. Buchholz S, Mogege M, Lintermans A, et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric*. 2015;18(2):252-9. DOI:10.3109/13697137.2014.991301
54. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2

55. Labrie F, Belanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(6):702-12. DOI:10.1097/GME.0000000000000808
56. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-56. DOI:10.1097/GME.0000000000000571
57. Brown JM, Hess KL, Brown S, et al. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):773-80. DOI:10.1097/AOG.0b013e31828786f8
58. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, et al. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas*. 2014;78(3):205-11. DOI:10.1016/j.maturitas.2014.04.007
59. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J*. 2017;28(5):681-5. DOI:10.1007/s00192-017-3282-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021



OMNIDOCTOR.RU