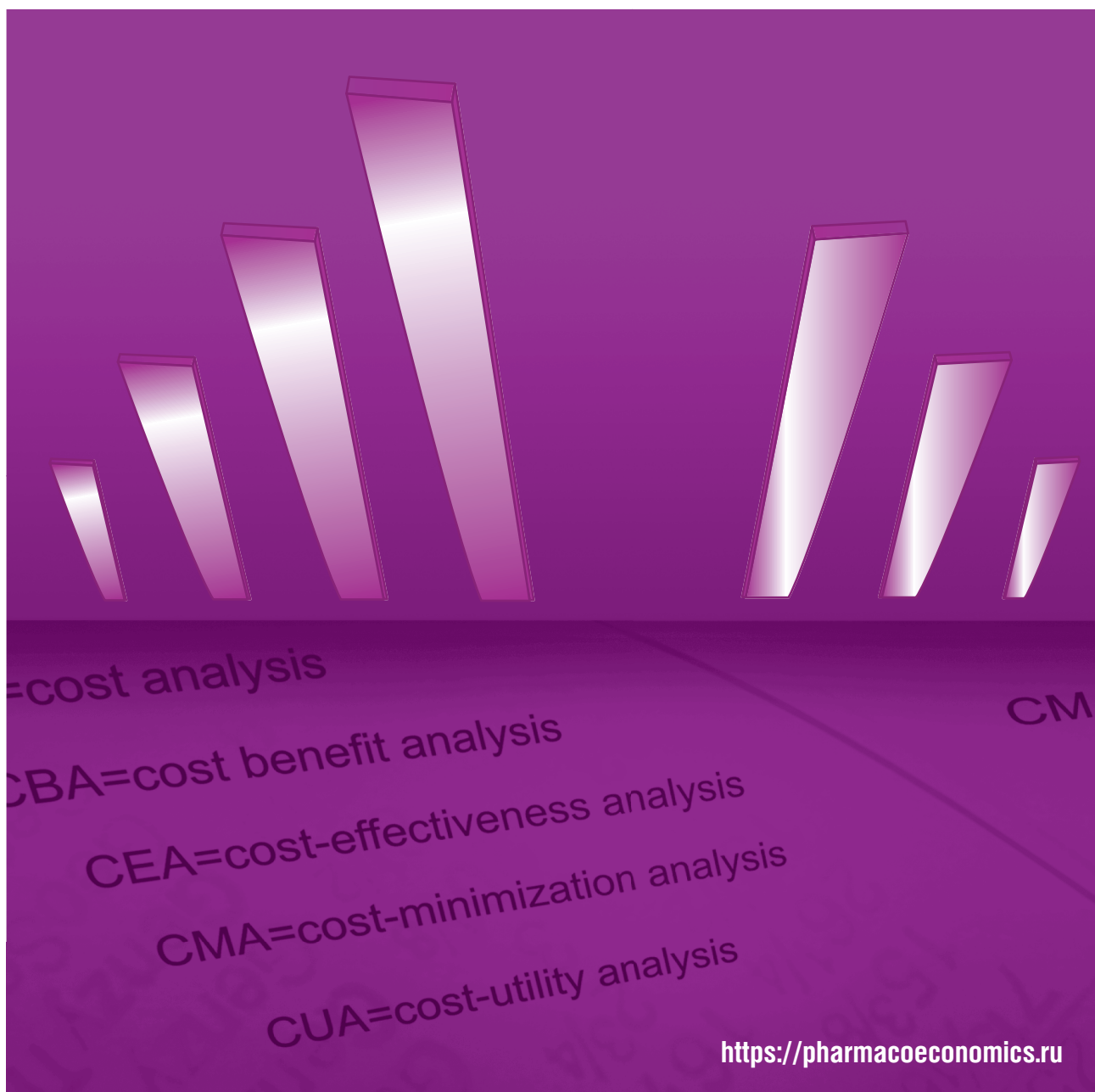


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 2

№2

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Эффективность реабилитации при вульвовагинальной атрофии

Д.М. Ампилогова¹, А.Г. Солопова², Д.В. Блинов^{2,3,4}, А.Е. Иванов⁵,
С.В. Хлопкова⁶, Г.К. Быковщенко²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» (ул. Пехотная, д. 3, Москва 123182, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва 119991, Россия)

³ Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4/10, Москва 127006, Россия)

⁴ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа» (ул. 2-я Брестская, д. 5, стр. 1-1а, Москва 123056, Россия)

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Коломенский пр-д, д. 4, Москва 115446, Россия)

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы» (ул. Салыма Адила, д. 2/44, Москва 123423, Россия)

Для контактов: Дмитрий Владиславович Блинов, e-mail: blinov2010@googlegmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность реабилитационных программ у пациенток с вульвовагинальной атрофией (ВВА).

Материал и методы. В исследовании участвовали 350 пациенток с ВВА в хирургической (n=140) и естественной (n=140) менопаузе, в контрольную группу вошли 70 женщин без ВВА. Пациентки с ВВА были распределены в группы получавших комплексную «активную» реабилитацию (группа 1А – хирургическая менопауза, группа 2А – естественная менопауза) и «пассивную» реабилитацию (группа 1Б – хирургическая менопауза, группа 2Б – естественная менопауза). На протяжении 24 мес отслеживали динамику индекса массы тела (ИМТ), pH среды влагалища, углеводного профиля с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, маркеров воспаления (лептин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа), содержания магния в крови, а также профиля безопасности с оценкой нежелательных явлений, связанных с реабилитационными мероприятиями.

Результаты. В группах 1А и 2А ИМТ значимо снижался, pH среды влагалища на 1-м году наблюдения уменьшался у пациенток групп 1А и 2А, но увеличивался в группах 2А и 2Б. У всех пациенток с ВВА, а также у женщин контрольной группы ИМТ превышал норму, демонстрируя наличие предожирения (1А, 2А, контрольная группа) или ожирения 1-й степени (исходно в группе 1Б, в течение всех сроков наблюдения – в группе 2Б). HOMA-IR исходно отражал послеоперационную инсулинорезистентность в группах 1А и 2А, но у получавших комплексную «активную» реабилитацию динамика его снижения была наиболее выраженной. Концентрация маркеров воспаления была исходно повышена по сравнению с показателями контрольной группы и с течением времени снижалась в группах 1А и 1Б, однако значений контрольной группы к концу исследования достигли только уровни лептина. Сывороточная концентрация уровня магния составила $0,71 \pm 0,12$ ммоль/л в группе 1А, $0,71 \pm 0,10$ ммоль/л в группе 2А, $0,76 \pm 0,08$ ммоль/л в группе 1Б, $0,72 \pm 0,17$ ммоль/л в группе 2Б (дефицит магния). При дотации органических солей магния в комбинации с пиридоксином в группах 1А и 1Б уровень магния в крови восстанавливался до нормы начиная с 3-го месяца наблюдения. Нежелательных явлений не регистрировалось.

Заключение. Персонализированная программа комплексной «активной» реабилитации пациенток с ВВА эффективнее, чем «пассивная» реабилитация, при сопоставимой безопасности. Ее внедрение в рутинную практику будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи таким пациенткам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Вульварная атрофия, вульвовагинальная атрофия, ВВА, качество жизни, КЖ, гинитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС, реабилитация, сексуальная дисфункция, тревога, депрессия, дефицит магния.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 09.04.2024. В доработанном виде: 21.05.2024. Принята к печати: 07.06.2024. Опубликовано онлайн: 11.06.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Ампилогова Д.М., Солопова А.Г., Блинов Д.В., Иванов А.Е., Хлопкова С.В., Быковщенко Г.К. Эффективность реабилитации при вульвовагинальной атрофии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 16 (2): 200–211. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>.

The effectiveness of rehabilitation in vulvovaginal atrophy

D.M. Ampilogova¹, A.G. Solopova², D.V. Blinov^{2,3,4}, A.E. Ivanov⁵, S.V. Khlopkova⁶, G.K. Bykovshchenko²

¹ City Clinical Hospital No. 52 (3 Pekhotnaya Str., Moscow 123182, Russia)

² Sechenov University (2 bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia)

³ Institute for Preventive and Social Medicine (4/10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia)

⁴ Moscow Haass Medical Social Institute (5 bldg 1-1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)

⁵ Yudin City Clinical Hospital (4 Kolomensky Dr., Moscow 115446, Russia)

⁶ Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67 (2/44 Salyam Adil Str., Moscow 123423, Russia)

Corresponding author: Dmitry V. Blinov, e-mail: blinov2010@gmail.com

SUMMARY

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of rehabilitation programs in patients with vulvovaginal atrophy (VVA).

Material and methods. The study involved 350 patients with VVA in surgical (n=140) and natural (n=140) menopause, the control group included 70 women without VVA. Patients with VVA were distributed into groups receiving complex “active” rehabilitation (surgical menopause: group 1A, natural menopause: group 2A) and “passive” rehabilitation (surgical menopause: group 1B, natural menopause: group 2B). Body mass index (BMI), vaginal pH, carbohydrate profile with calculation of insulin resistance index (HOMA-IR), inflammatory markers (leptin, interleukin-6, tumour necrosis factor alpha), serum magnesium, and safety profile with evaluation of adverse events related to rehabilitation measures were assessed over 24 months.

Results. BMI decreased significantly in groups 1A and 2A. Vaginal pH at 1-year follow-up decreased in groups 1A and 2A, but increased in groups 2A and 2B. BMI was higher than normal in all patients with VVA, as well as in the control group, demonstrating preobesity (groups 1A, 2A, control group) or first-degree obesity (initially in group 1B and throughout follow-up in group 2B). HOMA-IR initially reflected postoperative insulin resistance in groups 1A and 2A, but in those receiving complex “active” rehabilitation the dynamics of its reduction was the most pronounced. The concentration of inflammatory markers was initially increased compared to the control group and decreased over time in groups 1A and 1B, but only leptin levels reached the control group values by the end of the study. Serum concentration of magnesium levels was 0.71 ± 0.12 mmol/l in group 1A, 0.71 ± 0.10 mmol/l in group 2A, 0.76 ± 0.08 mmol/l in group 1B, 0.72 ± 0.17 mmol/l in group 2B (magnesium deficiency). When organic magnesium salts in combination with pyridoxine were supplemented in groups 1A and 1B, serum magnesium levels were restored to normal from the 3rd month of follow-up. No adverse events were registered.

Conclusion. The personalised program of complex “active” rehabilitation in patients with VVA was more effective than “passive” rehabilitation with comparable safety profile. Its implementation into routine practice will contribute to the improvement of the quality of medical care for such patients.

KEYWORDS

Vulvar atrophy, vulvovaginal atrophy, VVA, quality of life, QoL, genitourinary syndrome of menopause, GSM, rehabilitation, sexual dysfunction, anxiety, depression, magnesium deficiency.

ARTICLE INFORMATION

Received: 09.04.2024. **Revision received:** 21.05.2024. **Accepted:** 07.06.2024. **Published online:** 11.06.2024.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Ampilogova D.M., Solopova A.G., Blinov D.V., Ivanov A.E., Khlopkova S.V., Bykovshchenko G.K. The effectiveness of rehabilitation in vulvovaginal atrophy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 16 (2): 200–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.258>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является распространенным заболеванием, которое имеют до 75% женщин в постменопаузе. Она характеризуется истончением и сухостью влагалища, что может привести к дискомфорту, зуду, жжению, диспареунии и другим симптомам, снижающим качество жизни
- ▶ Существует множество методов ведения пациенток с ВВА, включая гормональную терапию, местные эмолиенты и лубриканты, физиотерапию и модификацию образа жизни. Однако их эффективность может варьироваться, и часть женщин не получает достаточного облегчения симптомов

Что нового дает статья?

- ▶ Сопоставлена эффективность двух подходов к реабилитации пациенток с ВВА: персонифицированная комплексная «активная» реабилитация и «пассивная» реабилитация
- ▶ Персонифицированная комплексная «активная» реабилитация показала более высокую эффективность, чем «пассивная» реабилитация, в части снижения pH среды влагалища и индекса массы тела, улучшения углеводного обмена, контроля уровней маркеров воспаления и магния в крови

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Практикующие акушеры-гинекологи и организаторы здравоохранения могут использовать результаты данного исследования, чтобы рекомендовать «активную» реабилитацию пациенткам с ВВА, внедряя ее в рутинную клиническую практику

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Vulvovaginal atrophy (VVA) is a common disease that up to 75% of postmenopausal women have. It is characterized by thinning and dryness of the vagina, which can lead to discomfort, itching, burning, dyspareunia and other symptoms that reduce the quality of life
- ▶ There are multiple management methods for patients with BBA, including hormone therapy, topical emollients and lubricants, physical therapy and lifestyle modification. However, their effectiveness may vary, and some women do not receive sufficient symptom relief

What are the new findings?

- ▶ The effectiveness of two approaches to rehabilitation of patients with VVA was compared: personalized complex “active” rehabilitation and “passive” rehabilitation
- ▶ Personalized complex “active” rehabilitation showed higher effectiveness than “passive” rehabilitation in terms of reducing the pH of vaginal environment and body mass index, improving carbohydrate metabolism, controlling inflammatory markers and magnesium blood levels

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Practicing obstetrician-gynecologists and healthcare organizers can use the results of the study to recommend “active” rehabilitation to patients with BBA, introducing it into routine clinical practice

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Вульвовагинальная атрофия (ВВА), входящая в состав генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), является распространенным заболеванием, развивающимся преимущественно у женщин в постменопаузе. ВВА характеризуется истончением эпителия влагалища, ухудшением эластичности его стенок и уменьшением количества увлажняющих компонентов вследствие снижения уровня выработки эстрогенов. ВВА имеют, по разным оценкам, 75–90% женщин в постменопаузе, хотя данные о распространенности могут быть занижены из-за интимного характера симптомов и недостаточной осведомленности о них и/или из-за нежелания обращаться за медицинской помощью [1–3]. ВВА может возникать как при естественной, так и при хирургической менопаузе с различной степенью тяжести и влияния на качество жизни (КЖ).

При хирургической менопаузе резкое прекращение выработки эстрогенов после овариэктомии приводит к более быстро развивающимся и часто более тяжелым проявлениям ВВА. Эстрогены стимулируют пролиферацию и созревание вагинального эпителия. При недостатке эстрогенов эпителий становится тоньше и более подвержен травмам и инфекциям. Также эстрогены положительно влияют на вагинальный кровоток, который необходим для здоровья тканей и лучшего увлажнения. Снижение уровня эстрогена приводит к ухудшению кровоснабжения, что способствует развитию сухости и раздражения. Наконец, эстрогены поддерживают синтез коллагена. Дефицит эстрогенов вызывает снижение эластичности и прочности соединительной ткани, в результате появляются дискомфорт и болевые ощущения во время интимной близости. Уровень кислотности (pH) среды влагалища изменяется в нейтральную сторону, открывая перспективы развития патогенной микрофлоры [4–8].

ВВА значительно влияет на КЖ, вызывая такие симптомы, как сухость, зуд, раздражение, диспареуния, рецидивирующие инфекции. Они могут привести к сексуальной дисфункции и психоэмоциональным расстройствам. Таким образом, эффективное ведение пациенток с ВВА имеет решающее значение не только для облегчения физических симптомов, но и для улучшения общего самочувствия и КЖ женщин в постменопаузе [6, 9, 10].

Несмотря на доступность различных методов терапии, лечение ВВА остается сложной задачей. Современные подходы включают местную терапию эстрогенами, системную менопаузальную гормональную терапию (МГТ), применение негормональных лубрикантов и увлажняющих кремов, а в последнее время и лазерную терапию [6, 7, 11]. Однако некоторые проблемы остаются нерешенными. Так, не все женщины могут использовать МГТ из-за противопоказаний или личных предпочтений. Кроме того, ее применение ограничивают опасения по поводу долгосрочной безопасности МГТ. Негормональные способы лечения, такие как использование эмолиентов и лубрикантов, облегчают симптомы, но не являются патогенетическими. Долгосрочные эффекты и профили безопасности ряда методов терапии и реабилитации все еще находятся в стадии изучения. Существует потребность в комплексных программах реабилитации, которые сочетают медицинское лечение с изменением образа жизни, физиотерапией и психосоциальной поддержкой для улучшения общего КЖ женщин с ВВА [12–14].

В данном исследовании мы изучали эффективность различных программ реабилитации у женщин с ВВА в естественной и хирургической менопаузе, уделяя особое внимание динамике эффективных методов инструментальной и клинико-лабораторной диагностики. Устраняя пробелы в существующих приемах, мы движемся к разработке комплексной стратегии ведения пациенток с ВВА, построенной на основе синдромального подхода.

Цель – оценить эффективность и безопасность реабилитационных программ у пациенток с ВБА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Сравнительное исследование предполагало динамическую оценку эффективности двух подходов к реабилитации пациенток с ВБА в течение 2 лет наблюдения, а также сопоставление с контрольной группой.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

В исследование включены взрослые пациентки с ВБА в хирургической и естественной менопаузе. Не включали пациенток с отсутствием возможности верификации диагноза, экстрагенитальными заболеваниями в стадии обострения, включая злокачественные новообразования (ЗНО), продолжающих специальное противоопухолевое лечение (химиолучевую терапию), с семейным (наследственным) типом онкологии, выраженными нарушениями в психической и когнитивной сферах, беременных и кормящих матерей.

Пациенток с осложнениями после хирургического вмешательства, потребностью в системной МГТ, активным инфекционным или воспалительным процессом, рецидивом или вновь диагностированным ЗНО репродуктивной системы, пропустивших срок визита к врачу или заявивших о невозможности продолжать следовать персонализированной программе реабилитации, исключали из анализа.

Программы реабилитации / Rehabilitation programs

«Активная» реабилитация

Персонифицированную программу комплексной «активной» реабилитации составляли на основе синдромального подхода из нижеописанных опций.

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни включала обучение пациентки диафрагмальному дыханию, коррекцию диеты и водной нагрузки. Также женщинам назначали физическую активность с контролем массы тела, при этом принимали во внимание индивидуальные предпочтения пациентки: скандинавская ходьба, йога, дансинг-терапия, упражнения Кегеля и другие виды физической активности.

Информационная поддержка

На первом визите пациентку информировали о текущем состоянии, имеющихся опциях восстановительных мероприятий и потенциальных последствиях терапии. Женщин обучали правильной гигиене наружных половых органов (необходимость выбора натурального белья, подмывание половых органов умеренным напором теплой воды не реже 2 раз в день, мыло с естественным pH среды, использование увлажняющих средств, эмоленгов, лубрикантов).

Физиотерапия

Использовали магнитотерапию, гипербарическую оксигенацию, электросон, ксенонотерапию, лимфодренажную терапию, а также терапию с применением методов, основанных на биологической обратной связи (БОС-терапия), для укрепления мышц тазового дна.

Системная фармакотерапия и нутрициальная поддержка

Применяли фитоэстрогены, при необходимости (дистресс, тревога, депрессия) – экстракты валерианы, пустырника. Также

использовали низкодозированные витаминные комплексы, содержащие витамин D, витамины группы B, фолиевую кислоту. Если масса тела снижалась менее чем на 5% в течение 3 мес наблюдения, дополнительно по показаниям назначали метформин, орлистат, лираглутид.

При клинических проявлениях дефицита магния и/или при верифицированном снижении его содержания в сыворотке крови применяли органические соли магния в комбинации с витамином B6 (пиридоксином) перорально.

Психотерапия

С целью систематизации знаний о ВБА, сопутствующих заболеваний, а также чтобы уменьшить уровень тревожности, обеспечивали исчерпывающие ответы на вопросы в ходе клинической беседы. При проявлениях психосоциального дискомфорта, субклинически или клинически выраженных тревоги и депрессии (оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии – англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) назначали когнитивно-поведенческую терапию.

Коррекция сексуальной дисфункции

Для коррекции сексуальной дисфункции проводили парные консультации с партнером, регулярные консультации сексолога, стимуляцию интимной близости с партнером.

Коррекция биоценоза половых путей

Для коррекции pH-среды использовали крем и свечи, содержащие эстриол, местно, а также лубриканты и эмоленги, включая средства с гиалуроновой кислотой, экстрактом ромашки, календулой. При дисбиозе назначали неомицина сульфат, нистатин, тернидазол при аэробном вагините, а также метронидазол, миконазол при бактериальном вагинозе.

«Пассивная» реабилитация

Тактика «пассивной» реабилитации включала только информирование пациенток с ВБА о возможностях и перспективах вышеприведенных опций, но решение, следовать данным рекомендациям или нет (и если да, то в каком объеме), принималось самой пациенткой. Т.е. восстановительные мероприятия выполняли в «пассивном» режиме в условиях реальной клинической практики.

Распределение на группы / Distribution into groups

Всего в исследование были включены 350 пациенток с ВБА (140 – в хирургической менопаузе после радикальных хирургических вмешательств по поводу онкогинекологического рака (рак эндометрия, рак яичников, рак вульвы, рак шейки матки), миомы матки, кист яичников, цервикальной интраэпителиальной неоплазии; 140 – в естественной менопаузе). Они были рандомизированы в группы получавших комплексную «активную» реабилитацию (группы 1А, 2А) и получавших «пассивную» реабилитацию (группы 1Б, 2Б) (табл. 1).

Контрольную группу составили 70 женщин в возрасте 45 лет и старше без ВБА, регулярно посещавшие амбулаторный гинекологический медицинский центр по иным поводам.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Включение пациенток в исследование осуществлялось только после подписания формы информированного согласия. Дизайн

Таблица 1. Распределение на группы
Table 1. Distribution into groups

Характеристика / Characteristics	«Активная» реабилитация / “Active” rehabilitation	«Пассивная» реабилитация / “Passive” rehabilitation	Итого / Total
Пациентки с ВВА в хирургической менопаузе / Patients with VVA in surgical menopause	70 (группа 1А) / 70 (group 1A)	70 (группа 2А) / 70 (group 2A)	140
Пациентки с ВВА в естественной менопаузе / Patients with VVA in natural menopause	70 (группа 1Б) / 70 (group 1B)	70 (группа 2Б) / 70 (group 2B)	140
Женщины в перименопаузе без ВВА (контрольная группа) / Perimenopausal women without VVA (control group)	–	–	70
Всего / Total			350

Примечание. ВВА – вульвовагинальная атрофия.
Note. VVA – vulvovaginal atrophy.

работы согласован локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (выписка из протокола № 02-24 от 29 января 2024 г.).

Сроки наблюдения / Follow-up

Всех включенных в исследование пациенток обследовали в следующие сроки наблюдения: исходно (визит 0), через 1 мес (визит 1), через 3 мес (визит 2), через 6 мес (визит 3), через 12 мес (визит 4) и через 24 мес (визит 5).

Методы диагностики / Diagnostic methods

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по следующей формуле:

$$ИМТ = m / h^2,$$

где m – масса тела (кг); h – рост (м).

ИМТ 18,5–24,9 кг/м² расценивали как нормальный, ИМТ 25–29,9 кг/м² – избыточный вес (предожирение), ИМТ 30–34,9 кг/м² – ожирение 1-й степени (высокий риск осложнений), ИМТ 35–39,9 кг/м² – ожирение 2-й степени (очень высокий риск осложнений); ИМТ 40 кг/м² и более – ожирение 3-й степени (морбидное ожирение, очень высокий риск осложнений).

Включенным в исследование пациенткам проводили вульвоскопию, исследование микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (реал-тайм ПЦР) и измерение pH среды влагалища. Нормальным считалось значение pH среды влагалища в пределах 3,8–4,5.

Индекс инсулинорезистентности (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) определяли по формуле:

$$HOMA-IR = Г \times И / 22,5,$$

где Г – базальная концентрация глюкозы (ммоль/л); И – базальная концентрация инсулина (мкЕд/мл).

Для исследования содержания глюкозы, инсулина, маркеров воспаления (лептин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и магния брали венозную кровь натощак. В соответствии с рекомендациями экспертного совета Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) сывороточную концентрацию магния ≤0,80 ммоль/л расценивали как дефицит магния [15–17].

Также на визитах 1–5 оценивали наличие нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с проводимыми восстановительными мероприятиями.

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Результаты описательной статистики представлены в виде M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для проверки нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Различия относительно исходных значений определяли с помощью t-критерия Стьюдента для повторных измерений (зависимых выборок). Для оценки достоверности различий результатов в исследуемых группах на каждом сроке наблюдения применяли t-критерий Стьюдента для независимых переменных. Статистически значимыми различия считали при p<0,05. Расчеты проводили в программах Excel из пакета приложений Microsoft 365 (Microsoft, США) и Stata 14 (StataCorp LLC, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клинико-anamnestическая характеристика / Clinical and anamnesic characteristics

По семейному положению, уровню образования, трудовому статусу, количеству детей, наличию привычки к курению, экстрагенитальной патологии различия между группами сравнения не были значимыми и/или не имели клинического значения.

Структура гинекологической патологии у пациенток с хирургической менопаузой, которая служила причиной оперативного вмешательства, включала ЗНО женской репродуктивной системы (рак молочной железы – 14,29%, рак эндометрия – 7,86%, рак яичников – 5,71%, рак вульвы – 5,00%, рак шейки матки – 7,14%), атипическая гиперплазия эндометрия (9,29%), миома матки (10,71%), аденомиоз (12,86%), эндометриозидные (7,14%) и дермоидные (4,29%) кисты яичников, простая цистаденома (2,14%), цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2–3-й степеней – 13,57%). Женщинам в хирургической менопаузе в период до 1 нед перед включением в исследование было выполнено радикальное хирургическое вмешательство: пангистерэктомия с придатками – 74,3% пациенток, двусторонняя оофорэктомия – 25,7%.

Оценка ИМТ / BMI evaluation

У всех участниц исследования имело место предожирение (группы 1А, 2А, контрольная группа) или ожирение 1-й степени (исходно в группе 1Б, в течение всех сроков наблюдения – в группе 2Б). У больных с ВВА в хирургической менопаузе ИМТ был меньше, чем у женщин в естественной менопаузе. У пациен-

ток с ВВА, получавших комплексную «активную» реабилитацию, значимое снижение ИМТ по сравнению с исходным показателем отмечалось начиная с 1-го месяца наблюдения, в группе 1Б – с 3-го. В группе 1А ИМТ достигал значений контрольной группы начиная с 6-го месяца восстановительных мероприятий. В группе 1Б начиная с 6-го месяца ИМТ начинал соответствовать предожирению, а с 12-го также достиг значений контрольной группы. В группе 2А (хирургическая менопауза, «пассивная» реабилитация) ИМТ значимо снижался по сравнению с исходными показателями на 1-м месяце, после чего практически возвращался к первоначальному значению на 3-м и значимо увеличивался на последующих сроках наблюдения. В группе 2Б (естественная менопауза, «пассивная» реабилитация) ИМТ демонстрировал рост по сравнению с первоначальным значением в течение всего срока наблюдения (табл. 2).

Изменение pH среды влагалища / Vaginal pH balance

У пациенток с ВВА исходно pH среды влагалища был значимо выше, чем в контрольной группе, где он в течение всего исследования оставался в пределах референсных значений. При этом у больных в хирургической менопаузе в начале исследования pH среды влагалища был значимо выше, чем у женщин с ВВА в естественной менопаузе. Далее в группах сравнения отмечалась разнонаправленная динамика: увеличение на 1-м году наблюдения pH среды влагалища у пациенток групп «пассивной» реабилитации и снижение у женщин, получавших комплексную «активную» реабилитацию. Различия по сравнению с первоначальным значением в группе 1А наблюдались начиная с 1-го месяца наблюдения, в группе 1Б – с 3-го (рис. 1).

Оценка инсулинорезистентности / Insulin resistance assessment

В контрольной группе НОМА-IR оставался в пределах нормальных значений, хотя в течение всего периода наблюдения и приближался к верхней границе нормы, а на визите 1 превысил ее. У пациенток с ВВА данный индекс был увеличенным в течение всего периода наблюдения. Исходно наиболее высокие значения НОМА-IR отмечались у женщин с ВВА в хирургической менопаузе (группы 1А и 2А). В течение исследования показатели НОМА-IR снижались по сравнению с первоначальными у получающих комплексную «активную» реабилитацию: в группе 1А – начиная с 1-го месяца наблюдения, в группе 1Б – с 3-го. Среди пациенток из групп «пассивной» реабилитации НОМА-IR снижался относительно первоначальных значений на 12–24-м месяцах исследования в группе 2А. В группе 2Б этот индекс в течение всего исследования не демонстрировал значимой динамики по сравнению с исходным значением (табл. 3).

Динамика содержания маркеров воспаления в крови / Dynamics of inflammatory markers blood level

Лептин

Концентрация лептина в сыворотке крови у пациенток с ВВА в естественной и хирургической менопаузе исходно была сопоставима и значительно превышала сывороточное содержание лептина у представительниц контрольной группы. Начиная с 3-го месяца наблюдения уровень лептина значимо снизился по сравнению с первоначальным в группах получавших комплексную «активную» реабилитацию (1А, 1Б), в то время как у пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию, он значимо снижался только на 6-м месяце в группе 2Б и на последнем визите в группах 2А и 2Б. При этом начиная с 3-го месяца различия в уровне лептина в плазме крови становились значимыми между группами сравнения (1А против 1Б: $p < 0,05$; 2А против 2Б: $p < 0,05$). На последнем сроке наблюдения уровни лептина в группах 1А и 1Б достигли такового в контрольной группе (рис. 2).

ФНО-α

В течение всего исследования средние концентрации ФНО-α в крови женщин с ВВА превышали показатели в контрольной группе. Исходно у пациенток в хирургической и естественной менопаузе они были сопоставимы: в группе 1А – $23,79 \pm 5,10$ пг/мл, в группе 2А – $23,37 \pm 5,32$ пг/мл, в группе 1Б – $23,22 \pm 5,31$ пг/мл, в группе 2Б – $23,60 \pm 4,73$ пг/мл (различия статистически незначимы). Начиная с 3-го месяца наблюдения в группе 1А и с 6-го ме-

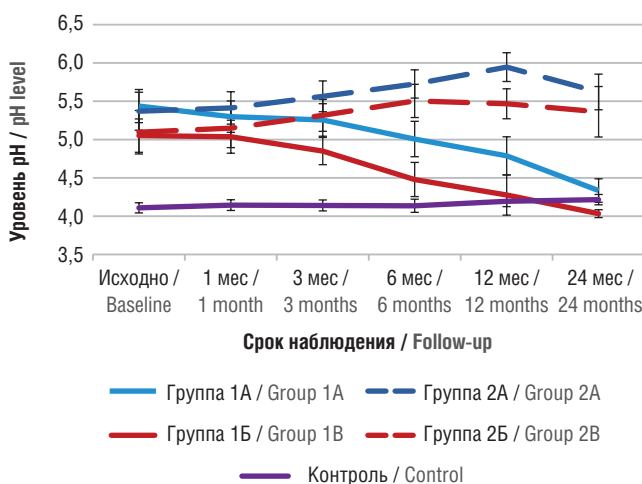


Рисунок 1. Динамика pH среды влагалища

Figure 1. Vaginal pH balance

Таблица 2. Динамика индекса массы тела, кг/м²

Table 2. Body mass index dynamics, kg/m²

Группа / Group	Исходно (визит 0) / Baseline (Visit 0)	1 мес (визит 1) / 1 month (Visit 1)	3 мес (визит 2) / 3 months (Visit 2)	6 мес (визит 3) / 6 months (Visit 3)	12 мес (визит 4) / 12 months (Visit 4)	24 мес (визит 5) / 24 months (Visit 5)
1А / 1А	28,96±4,84**	28,73±4,85***	27,34±4,93***	27,01±4,94*	26,61±4,70*	25,92±5,16*
2А / 1А	29,64±4,62**	29,53±4,56***	29,56±4,65***	29,73±4,51**	30,17±4,85***	30,87±4,90***
1Б / 1Б	31,01±4,61**	30,82±4,68**	30,01±4,44***	29,36±4,37***	28,38±3,72*	28,99±5,07***
2Б / 2Б	30,43±3,45**	30,72±3,25***	31,03±3,50***	30,76±3,45***	31,35±3,60***	32,88±4,51***
Контроль / Control	26,39±5,25	26,21±5,22*	26,11±5,23*	26,34±5,24	26,63±5,24*	26,62±4,36

Примечание. * Статистически значимые ($p < 0,05$) различия с исходным показателем (визит 0). ** Статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контрольной группой.

Note. * Significant ($p < 0.05$) differences with baseline (Visit 0). ** Significant ($p < 0.05$) differences with the control group.

Таблица 3. Динамика индекса инсулинорезистентности (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR)

Table 3. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) dynamics

Группа / Group	Исходно (визит 0) / Baseline (Visit 0)	1 мес (визит 1) / 1 month (Visit 1)	3 мес (визит 2) / 3 months (Visit 2)	6 мес (визит 3) / 6 months (Visit 3)	12 мес (визит 4) / 12 months (Visit 4)	24 мес (визит 5) / 24 months (Visit 5)
1A / 1A	5,68±0,78	5,42±0,82*	5,20±0,65*	4,41±0,55*	3,40±0,62*	2,98±0,62*
2A / 2A	5,81±0,64	5,72±0,64	5,69±0,52	5,67±0,66	5,33±0,54*	5,24±0,63*
1Б / 1B	5,16±0,79	5,08±0,86	4,82±0,85*	4,18±0,66*	3,71±0,72*	3,31±0,89*
2Б / 2B	5,25±0,59	5,40±0,64	5,35±0,59	5,35±0,71	5,43±0,58	5,29±0,58
Контроль / Control	2,24±0,80	2,73±1,05*	2,35±0,92	2,57±1,09*	2,21±1,11	2,45±1,05*

Примечание. * Статистически значимые ($p<0,05$) различия с исходным показателем (визит 0).

Note. * Significant ($p<0.05$) differences with baseline (Visit 0).

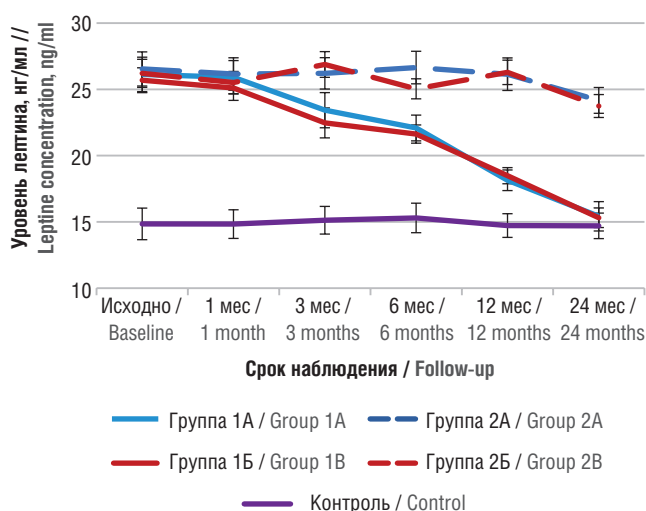
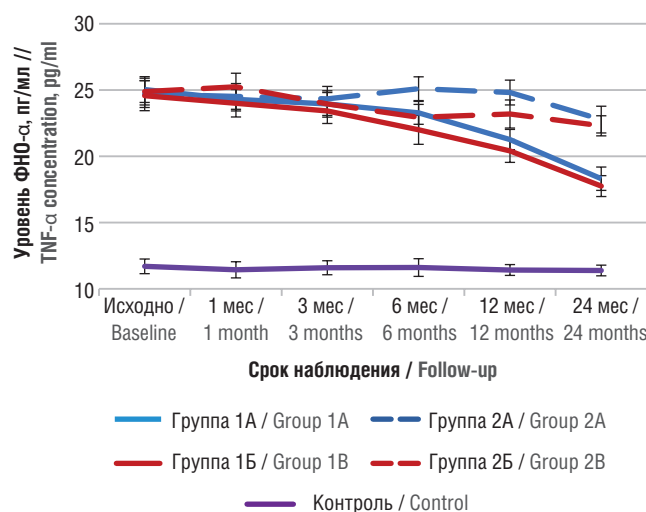


Рисунок 2. Уровень лептина в плазме крови

Figure 2. Leptine serum concentration

сяца в группе 1Б сывороточный уровень ФНО- α значимо снижался относительно первоначальных показателей. В группе 2А значимое уменьшение концентрации ФНО- α по сравнению с исходным показателем имело место только на последнем сроке наблюдения, в группе 2Б – начиная с 6-го месяца. Различия между группами 1А

Рисунок 3. Уровень фактора некроза опухоли (ФНО- α) в плазме кровиFigure 3. Tumor necrosis alfa (TNF- α) serum concentration

и 2А становились значимыми начиная с 6-го месяца наблюдения, между группами 1Б и 2Б – с 12-го (рис. 3).

Интерлейкин-6

Уровень ИЛ-6 у всех пациенток с ВВА также был значимо выше, чем в контрольной группе, в течение всего исследования. В начале концентрация ИЛ-6 достигала $25,29\pm7,65$ пг/мл в группе 1А, $25,95\pm8,91$ пг/мл в группе 2А, $23,92\pm6,70$ пг/мл в группе 1Б и $25,41\pm6,36$ пг/мл в группе 2Б (различия статистически незначимы). У получавших комплексную «активную» реабилитацию по сравнению с исходным уровнем сывороточное содержание ИЛ-6 значимо снижалось в группе 1А начиная с 3-го месяца наблюдения, в группе 1Б – с 12-го. У пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию, в группе 2А после некоторого снижения на 1-м и 3-м месяцах наблюдения уровень ИЛ-6 в плазме крови на последующих сроках вновь увеличивался до первоначальных значений, в группе 2Б значимых колебаний ИЛ-6 по сравнению с исходным показателем не зафиксировано (рис. 4).

Динамика содержания магния в крови / Dynamics of blood magnesium level

В контрольной группе сывороточное содержание магния в течение всего срока наблюдения находилось в пределах нормы (от $0,81\pm0,18$ до $0,83\pm0,18$ ммоль/л). У женщин с ВВА показатель был снижен, причем в наибольшей степени – у пациенток в хирургической менопаузе ($0,71\pm0,12$ ммоль/л в группе 1А, $0,71\pm0,10$ ммоль/л

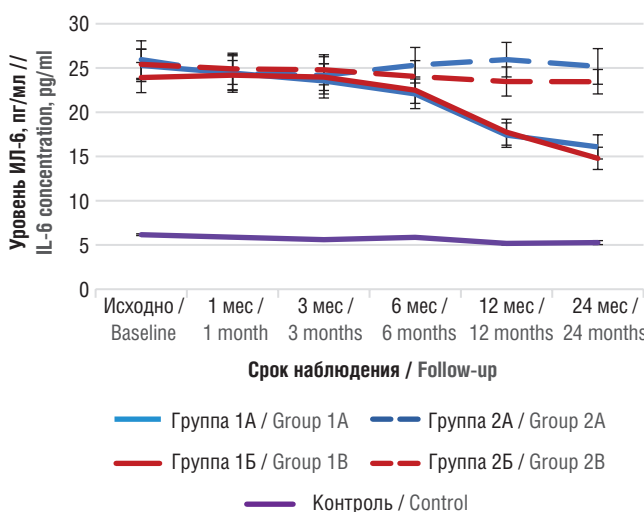


Рисунок 4. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови

Figure 4. Interleukin-6 (IL-6) serum concentration

в группе 2А, $0,76 \pm 0,08$ ммоль/л в группе 1Б, $0,72 \pm 0,17$ ммоль/л в группе 2Б). У получавших дотацию магния в рамках комплексной «активной» реабилитации его концентрация в крови быстро увеличивалась: различия с первоначальным уровнем становились статистически значимыми начиная с 1-го месяца наблюдения. Содержание магния в крови достигало нормы в группе 1А начиная с 1-го месяца исследования, но в группе 1Б – с 3-го. В группах «пассивной» реабилитации сывороточные концентрации магния в течение всего исследования не демонстрировали значимой динамики по сравнению с исходными показателями и продолжали оставаться значимо ниже, чем в контрольной группе (рис. 5).

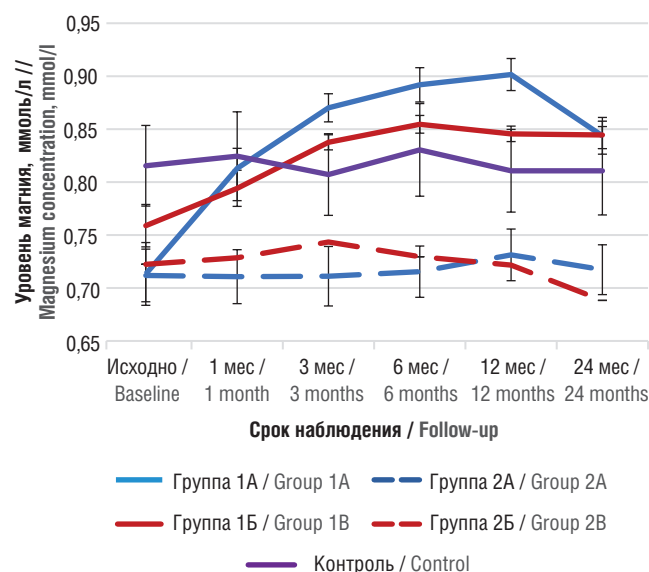


Рисунок 5. Уровень магния в плазме крови

Figure 5. Magnesium serum concentration

Оценка безопасности / Safety assessment

В течение исследования не было зафиксировано ни одного НЯ/СНЯ, связанного с назначенными восстановительными мероприятиями. Таким образом, комплексная «активная» и «пассивная» реабилитация продемонстрировали высокую безопасность.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В данном исследовании изучалось влияние комплексной «активной» и «пассивной» реабилитации на различные объективные показатели клинко-инструментального и лабораторного обследования у женщин с ВВА в постменопаузе. Полученные результаты согласуются с предыдущими работами, направленными на изучение различных аспектов КЖ у женщин в менопаузе, а также позволяют по-новому взглянуть на роль реабилитационных программ в контроле проявлений ВВА.

Нормализация уровня pH среды влагалища относительно первоначальных значений у получавших комплексную «активную» реабилитацию пациенток в хирургической менопаузе происходила в более быстрые сроки, нежели у женщин в естественной менопаузе, хотя в абсолютных значениях pH среды в группах 1Б и 2Б всегда были ниже, чем в группах 1А и 2А.

Поскольку контрольную группу составляли женщины в перименопаузе 45 лет и старше, у них также имело место предожирение. Однако у пациенток с ВВА ИМТ в начале исследования был увеличен в большей мере, особенно у женщин в естественной менопаузе.

Это может объясняться более молодым возрастом пациенток в хирургической менопаузе, а также недавно перенесенным радикальным оперативным вмешательством. Ожидаемым явился результат, когда в группах комплексной «активной» реабилитации, включавшей такие эффективные меры контроля метаболического синдрома, как диетотерапия, физическая активность и лечебная физкультура, медикаментозная терапия, а также контроль стресса, тревоги и депрессии психотерапевтическими методами, ИМТ снижался, в то время как у получавших «пассивную» реабилитацию имела место противоположная динамика.

Изменения индекса HOMA-IR в целом оказались сопоставимы с ИМТ, отражая связь метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Однако, несмотря на исходно больший ИМТ у пациенток с ВВА в естественной менопаузе, первоначально HOMA-IR был выше у больных в хирургической менопаузе, что, по-видимому, является проявлением послеоперационной инсулинорезистентности – маркера хирургического стресса, который является одним из факторов неблагоприятного исхода у пациентов после хирургических вмешательств [18]. Резистентность к инсулину, выражаемая индексом HOMA-IR, является важным показателем при различных заболеваниях, включая метаболический синдром и синдром поликистозных яичников, при которых HOMA-IR положительно коррелирует с сердечно-сосудистыми факторами риска, что указывает на его потенциальную роль в развитии осложнений [19]. При этом HOMA-IR является лучшим маркером инсулинорезистентности, чем оценка уровня инсулина в крови натощак, и его высокие значения связаны с повышением уровня глюкозы у женщин в постменопаузе [20, 21]. Эти данные свидетельствуют о том, что HOMA-IR может быть полезным инструментом для оценки инсулинорезистентности и связанных с ней осложнений при различных гинекологических заболеваниях. Вместе с тем детальные данные о динамике HOMA-IR при ВВА у пациенток в естественной и хирургической менопаузе были получены нами впервые. Наши результаты показывают, что комплексная «активная» реабилитация значительно снижает HOMA-IR по сравнению с «пассивной» тактикой реабилитации, подтверждая выводы предыдущих исследований нашей рабочей группы на других нозологиях [22], где комплексное лечение симптомов менопаузы, включая улучшение обмена веществ, позволило эффективно снизить резистентность к инсулину. Это особенно актуально для пациенток в естественной менопаузе, которые подвержены более высокому риску метаболического синдрома.

Исследования показали, что уровни различных маркеров воспаления в крови могут быть повышены при состояниях, связанных с атрофией вульвы. В частности, при вульварном вестибулите концентрации ИЛ-6 значительно выше по сравнению с контрольной группой без проявлений данного заболевания [23]. Также в работе Е.В. Колесниковой и др. (2023 г.) продемонстрировано, что уровни ИЛ-20, ИЛ-23 и ФНО-α были значительно увеличены у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лихена вульвы [24]. Однако в доступных для анализа исследованиях не рассматривалась динамика ИЛ-6 и лептина при ВВА и, в частности, при различной тактике ведения таких женщин. В нашем исследовании наблюдались значимо более высокие уровни лептина, ИЛ-6 и ФНО-α у всех пациенток с ВВА, при этом их сывороточные концентрации снижались с течением времени у получавших комплексную «активную» реабилитацию, что подтверждает ее эффективность.

В представленной работе отмечено значительное повышение уровня магния в крови у пациенток, проходивших комплексную «активную» реабилитацию, в то время как в группах «пассивной»

реабилитации динамика была гораздо менее выраженной. Это согласуется с предыдущими исследованиями, которые подчеркивали важность дотации магния для улучшения состояния здоровья женщин в постменопаузе [15, 17].

Значительное улучшение КЖ и уменьшение выраженности симптомов в группе комплексной «активной» реабилитации было продемонстрировано в более ранних исследованиях с участием пациенток с ЗНО репродуктивной системы, эндометриозом [25–34]. Настоящая работа дополняет эти данные, демонстрируя, что комплексная «активная» реабилитация особенно эффективна для женщин с ВВА в хирургической менопаузе: хотя негативные изменения первоначально у них, как правило, выражены сильнее, чем у пациенток в естественной менопаузе, восстановительные мероприятия приносят более быстрый и заметный эффект.

Предписанные пациенткам с ВВА реабилитационные мероприятия не сопровождалось никакими побочными эффектами или СНЯ, что подтверждает высокий уровень безопасности как комплексной «активной» реабилитации, так и «пассивной» тактики. Исходя из доказанной большей эффективности, предпочтительной является комплексная «активная» реабилитация. Это согласуется с выводами других исследователей. Так, L. Veron et al. (2021 г.) сообщили о схожих результатах по безопасности в работе, посвященной локальному лазерному лечению ВВА у пациенток, перенесших рак молочной железы [35].

Внедрение построенных на основе синдромального подхода персонализированных программ комплексной «активной» реабилитации в рутинную клиническую практику будет иметь ощутимые преимущества для здравоохранения. В частности, реализация этих программ может значительно улучшить КЖ женщин с ВВА, о чем свидетельствуют результаты нашего исследования. Адаптация восстановительных мероприятий к индивидуальным потребностям женщины обеспечивает более высокую приверженность и эффективность, что в конечном итоге приводит к повышению удовлетворенности и благополучия пациенток. Полученные нами данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к ведению пациенток с ВВА, включающего кроме местного лечения измене-

ние образа жизни, физиотерапию и диетическую поддержку для эффективного устранения многогранного характера патологических проявлений. Такой подход следует рассматривать в качестве «золотого стандарта» ведения женщин с ВВА.

Сильные и слабые стороны исследования / Strengths and weaknesses of the study

Сильной стороной данного исследования является его дизайн, включающий репрезентативную выборку пациенток с ВВА. В ряде ранее опубликованных работ изучалась эффективность реабилитации при ВВА. Однако ни в одной из них не сравнивались различные подходы к реабилитации у пациенток с ВВА в естественной и хирургической менопаузе, а также не выполнялось сопоставление с контрольной группой.

Тем не менее исследование не было плацебо-контролируемым, поэтому нельзя исключить вероятность связанных с этим смещений. Кроме того, в работе не применялись зарегистрированные позже старта набора пациенток местные средства, содержащие комбинации гиалуроновой и молочной кислот. Необходимы дальнейшие углубленные исследования, чтобы изучить долгосрочную эффективность комплексной «активной» реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, наше исследование подтверждает, что комплексная «активная» реабилитация, являясь эффективным и безопасным методом, значительно улучшает различные объективные показатели здоровья, включая pH среды влагалища, ИМТ и HOMA-IR, уровни лептина, ФНО- α , ИЛ-6 и магния в крови, у женщин с ВВА. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями и расширяют их, подчеркивая важность внедрения таких программ с персонализацией на основе синдромального подхода и потенциальные преимущества интеграции в них дополнительных опций. Их применение в повседневной клинической практике может значительно улучшить КЖ и клинические результаты у женщин с ВВА.

ЛИТЕРАТУРА:

- Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018; 21 (3): 286–91. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.
- Nappi R.E., Seracchioli R., Salvatore S., et al. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35 (5): 453–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1563883>.
- Particco M., Djumaeva S., Nappi R.E., et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): impact on sexual function of vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2020; 27 (4): 423–9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001496>.
- Kingsberg S.A., Larkin L.C., Liu J.H. Clinical effects of early or surgical menopause. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (4): 853–68. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003729>.
- Nappi R.E., Guida M., Marchesoni D., et al. Vulvovaginal atrophy of menopause and its impact on sexual function in an Italian clinical cohort of post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol*. 2021; 41 (2): 290–7. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1832973>.
- Ампилогова Д.М., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации. *Гинекология*. 2022; 24 (4): 240–5. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201792>.
- Benini V., Ruffolo A.F., Casiraghi A., et al. New innovations for the treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date review. *Medicina*. 2022; 58 (6): 770. <https://doi.org/10.3390/medicina58060770>.
- Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
- Turcan N., Gradinaru-Fometescu D., Baros A., et al. Vulvovaginal atrophy – the impact on the quality of life and self-regard. Review of literature. *Rom J Military Med*. 2022; 125 (1): 50–5.
- Palacios S., Sánchez-Borrego R., Suárez Álvarez B., et al. Impact of vulvovaginal atrophy therapies on postmenopausal women's quality of life in the Creta study measured by the Cervantes scale. *Maturitas*. 2023; 172: 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.03.007>.
- D'Oria O., Giannini A., Buzzaccarini G., et al. Fractional CO2 laser for vulvo-vaginal atrophy in gynecologic cancer patients: a valid therapeutic choice? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 277: 84–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.012>.
- Мазитова М.И., Мардиева Р.Р. ГенитоурINARYНЫЙ менопаузальный синдром: современный подход к лечению. *Гинекология*. 2020; 22 (6): 16–20. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200485>.
- Salvatore S., Ruffolo A.F., Phillips C., et al. Vaginal laser therapy for GSM/VVA: where we stand now – a review by the EUGA Working Group

on Laser. *Climacteric*. 2023; 26 (4): 336–52. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2225766>.

14. Shifren J.L. Hormone therapy and midlife sexuality – is estrogen a hormone of desire? *Menopause*. 2023; 30 (6): 571–2. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002195>.

15. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и др. Медицинская реабилитация пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой: вклад коррекции дефицита магния. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (4): 478–90. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.159>.

16. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и др. Роль коррекции дефицита магния в реабилитации женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой: результаты исследования MAGYN. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (6): 676–91. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.371>.

17. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Солопова А.Г. и др. Дефицит магния у женщин и его контроль: обзор современных представлений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024; 18 (2): 218–31. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.512>.

18. Тарасова И.А., Шестаков А.Л., Никода В.В. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (2): 119–25. <https://doi.org/10.14341/7637>.

19. Lee D.E., Park S.Y., Park S.Y., et al. Clinical and biochemical profiles according to homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) in Korean women with polycystic ovary syndrome. *J Menopausal Med*. 2014; 20 (3): 104–10. <https://doi.org/10.6118/jmm.2014.20.3.104>.

20. Majid H., Masood Q., Khan A.H. Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR): a better marker for evaluating insulin resistance than fasting insulin in women with polycystic ovarian syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017; 27 (3): 123–6.

21. Lin K.H., Liou T.L., Hsiao L.C., Hwu C.M. Clinical and biochemical indicators of homeostasis model assessment-estimated insulin resistance in postmenopausal women. *J Chin Med Assoc*. 2011; 74 (10): 442–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2011.08.014>.

22. Блинов Д.В., Солопова А.Г. Медицинская реабилитация женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы. М.: ИРБИС; 2024.

23. Foster D.C., Hasday J.D. Elevated tissue levels of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*. 1997; 89 (2): 291–6. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00447-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00447-4).

24. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А., Дуплеева Д.И. Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лихена вульвы: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (5): 41–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>.

25. Солопова А.Г., Блинов Д.В., Бегович Е. и др. Неврологические расстройства после гистерэктомии: от патогенеза к клинике. *Эпи-*

лепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (1): 54–64. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.115>.

26. Санджиева Л.Н., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Персонифицированная программа комплексной реабилитации после хирургического лечения рака эндометрия: результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (2): 143–57. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.318>.

27. Бегович Е., Солопова А.Г., Хлопкова С.В. и др. Качество жизни и особенности психоэмоционального статуса больных наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (2): 122–33. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283>.

28. Бегович Е., Солопова А.Г., Хлопкова С.В. и др. Оценка сексуальной дисфункции у больных наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (4): 354–64. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.345>.

29. Санджиева Л.Н., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Сравнительный анализ качества жизни у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия при различных реабилитационных мероприятиях. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (4): 410–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.344>.

30. Бегович Е., Байгалмаа Б., Солопова А.Г. и др. Качество жизни как критерий оценки эффективности реабилитационных программ у пациенток с болевой формой наружного генитального эндометриоза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (1): 92–103. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.391>.

31. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и др. Эффективность реабилитации после радикального хирургического лечения рака эндометрия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (1): 33–43. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.392>.

32. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и др. Современный взгляд на реабилитацию пациенток с раком шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (3): 343–56. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.426>.

33. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е. и др. Алгоритм комплексной психотерапевтической поддержки для женщин с психоневрологическими симптомами в период реабилитации после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (3): 232–45. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.168>.

34. Акарова С.А., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Лечение и реабилитация при раке шейки матки: опыт организации маршрутизации пациентов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (5): 625–37. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.461>.

35. Veron L., Wehrer D., Annerose-Zéphir G., et al. Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 188 (2): 501–9. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06226-3>.

REFERENCES:

1. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018; 21 (3): 286–91. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.

2. Nappi R.E., Seracchioli R., Salvatore S., et al. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35 (5): 453–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1563883>.

3. Particco M., Djumaeva S., Nappi R.E., et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): impact on sexual function of vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2020; 27 (4): 423–9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001496>.

4. Kingsberg S.A., Larkin L.C., Liu J.H. Clinical effects of early or surgical menopause. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (4): 853–68. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003729>.

5. Nappi R.E., Guida M., Marchesoni D., et al. Vulvovaginal atrophy of menopause and its impact on sexual function in an Italian clinical cohort of post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol*. 2021; 41 (2): 290–7. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1832973>.

6. Ampilogova D.M., Solopova A.G., Blinov D.V., et al. Vulvovaginal atrophy: issues of treatment and rehabilitation: a review. *Gynecology*. 2022; 24 (4): 240–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201792>.

7. Benini V., Ruffolo A.F., Casiraghi A., et al. New innovations for the

- treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date review. *Medicina*. 2022; 58 (6): 770. <https://doi.org/10.3390/medicina58060770>.
8. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
9. Turcan N., Gradinaru-Fometescu D., Baros A., et al. Vulvovaginal atrophy – the impact on the quality of life and self-regard. Review of literature. *Rom J Military Med*. 2022; 125 (1): 50–5.
10. Palacios S., Sánchez-Borrego R., Suárez Álvarez B., et al. Impact of vulvovaginal atrophy therapies on postmenopausal women's quality of life in the CRETA study measured by the Cervantes scale. *Maturitas*. 2023; 172: 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.03.007>.
11. D'Oria O., Giannini A., Buzzaccarini G., et al. Fractional CO2 laser for vulvo-vaginal atrophy in gynecologic cancer patients: a valid therapeutic choice? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 277: 84–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.012>.
12. Mazitova M.I., Mardieva R.R. Genitourinary syndrome of menopause: a modern approach to treatment. *Gynecology*. 2020; 22 (6): 16–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200485>.
13. Salvatore S., Ruffolo A.F., Phillips C., et al. Vaginal laser therapy for GSM/VVA: where we stand now – a review by the EUGA Working Group on Laser. *Climacteric*. 2023; 26 (4): 336–52. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2225766>.
14. Shifren J.L. Hormone therapy and midlife sexuality – is estrogen a hormone of desire? *Menopause*. 2023; 30 (6): 571–2. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002195>.
15. Blinov D.V., Solopova A.G., Achkasov E.E., et al. Medical rehabilitation of patients with menopausal syndrome and surgical menopause: contribution of magnesium deficiency correction. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (4): 478–90 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.159>.
16. Blinov D.V., Solopova A.G., Achkasov E.E., et al. The role of magnesium deficiency correction in the rehabilitation of women with climacteric syndrome and surgical menopause: results of the MAGYN study. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (6): 676–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.371>.
17. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Solopova A.G., et al. Female magnesium deficiency and its management: review of current knowledge. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024; 18 (2): 218–31 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.512>.
18. Tarasova I.A., Shestakov A.L., Nikoda V.V. Post-operative insulin resistance. *Diabetes Mellitus*. 2017; 20 (2): 119–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/7637>.
19. Lee D.E., Park S.Y., Park S.Y., et al. Clinical and biochemical profiles according to homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) in Korean women with polycystic ovary syndrome. *J Menopausal Med*. 2014; 20 (3): 104–10. <https://doi.org/10.6118/jmm.2014.20.3.104>.
20. Majid H., Masood Q., Khan A.H. Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR): a better marker for evaluating insulin resistance than fasting insulin in women with polycystic ovarian syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017; 27 (3): 123–6.
21. Lin K.H., Liou T.L., Hsiao L.C., Hwu C.M. Clinical and biochemical indicators of homeostasis model assessment-estimated insulin resistance in postmenopausal women. *J Chin Med Assoc*. 2011; 74 (10): 442–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2011.08.014>.
22. Blinov D.V., Solopova A.G. Medical rehabilitation of women with malignant neoplasms of the reproductive system. Moscow: IRBIS; 2024.
23. Foster D.C., Hasday J.D. Elevated tissue levels of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*. 1997; 89 (2): 291–6. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00447-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00447-4).
24. Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. Immune pathogenesis and immune therapy of a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30 (5): 41–53 (in Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>.
25. Solopova A.G., Blinov D.V., Begovich E., et al. Neurological disorders after hysterectomy: from pathogenesis to clinical manifestations. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 54–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.115>.
26. Sandzhieva L.N., Solopova A.G., Blinov D.V., et al. Personalized comprehensive rehabilitation program after surgical treatment of endometrial cancer: results of a prospective randomized comparative study. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (2): 143–57 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.318>.
27. Begovich E., Solopova A.G., Khlopokova S.V., et al. Quality of life and psychoemotional status in patients with external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (2): 122–33 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.283>.
28. Begovich E., Solopova A.G., Khlopokova S.V., et al. Assessing sexual dysfunction in patients with external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (4): 354–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.345>.
29. Sandzhieva L.N., Solopova A.G., Blinov D.V., et al. Comparatively analyzed quality of life in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer during various rehabilitation activities. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (4): 410–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.344>.
30. Begovich E., Baigalmaa B., Solopova A.G., et al. Quality of life as a criterion for assessing the effectiveness of rehabilitation programs in patients with painful external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (1): 92–103 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.391>.
31. Blinov D.V., Solopova A.G., Achkasov E.E., et al. Rehabilitation effectiveness after radical surgical treatment of endometrial cancer. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (1): 33–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.392>.
32. Blinov D.V., Solopova A.G., Achkasov E.E., et al. Contemporary insights into rehabilitation of cervical cancer patients. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (3): 343–56 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.426>.
33. Blinov D.V., Solopova A.G., Achkasov E.E., et al. Algorithm for the provision of comprehensive psychotherapeutic support to women experiencing neuropsychiatric symptoms during rehabilitation following the treatment of malignant neoplasms of the reproductive system. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (3): 232–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.168>.
34. Akavova A.A., Solopova A.G., Blinov D.V., et al. Treatment and rehabilitation for cervical cancer: the experience of patient journey management. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (5): 625–37 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.461>.
35. Veron L., Wehrer D., Annerose-Zéphir G., et al. Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 188 (2): 501–9. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06226-3>.

Сведения об авторах

Ампилогова Диана Михайловна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3509-9501>; РИНЦ SPIN-код: 2579-0959.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., 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) (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>; Scopus Author ID: 6505479504; WoS ResearcherID: Q-1385-2015; РИНЦ SPIN-код: 5278-0465.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам Института Превентивной и Социальной Медицины, доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа», 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) (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; Scopus Author ID: 6701744871; WoS ResearcherID: E-8906-2017; РИНЦ SPIN-код: 9779-8290. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Иванов Александр Евгеньевич – к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий онкогинекологическим отделением филиала «Онкологический центр № 1» ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

Хлопкова Светлана Викторовна – акушер-гинеколог, врач высшей квалификационной категории, заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2918-9401>.

Быковщенко Георгий Константинович – студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия).

About the authors

Diana M. Ampilogova – Obstetrician-Gynecologist, City Clinical Hospital No. 52 (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3509-9501>; RSCI SPIN-code: 2579-0959.

Antonina G. Solopova – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>; Scopus Author ID: 6505479504; WoS ResearcherID: Q-1385-2015; RSCI SPIN-code: 5278-0465.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Scientific and Medical Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine; Associate Professor, Chair of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical Social Institute; Assistant Professor, Chair of Sports Medicine and Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; Scopus Author ID: 6701744871; WoS ResearcherID: E-8906-2017; RSCI SPIN-code: 9779-8290. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Aleksandr E. Ivanov – MD, PhD, Oncologist of the Highest Qualification Category, Head of Oncogynecological Department, Cancer Center No. 1, Yudin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

Svetlana V. Khlopkova – Obstetrician-Gynecologist of the Highest Qualification Category, Head of Gynecological Department (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2918-9401>.

Georgiy K. Bykovshchenko – 6th Year Student, Sechenov University (Moscow, Russia).