

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

МОМОТ АЛЬОНА АНАТОЛІВНА

УДК 618.15-002.2:618.173:616-08-039

ДИСЕРТАЦІЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ЛАЗЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ АТРОФІЧНОГО
КОЛЬПИТУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня **доктора філософії**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.А. Момот

Науковий керівник – Бенюк Василь Олексійович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

Київ, 2023

АНОТАЦІЯ

Момот А.А. Ефективність та патогенетичне обґрунтування лазерних технологій в лікуванні атрофічного кольпіту у жінок постменопаузального віку. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2023.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена оцінюванню ефективності та патогенетичному обґрунтуванню застосування лазерних технологій при лікуванні атрофічного кольпіту у жінок постменопаузального віку. Атрофічний кольпіт є одним з провідних супутніх станів постменопаузального періоду, який вкрай негативно впливає на якість життя жінок. Методи консервативного лікування є недостатньо ефективними, а призначення системної менопаузальної гормональної терапії пов'язано з ризиками. На сьогодні, в клінічній практиці лікування атрофічних кольпітів застосовуються лазерні технології, які є більш безпечними для пацієнта, добре переносяться та не мають побічних ефектів.

Метою даної роботи є покращення якості життя жінок постменопаузального віку із атрофією тканин піхви шляхом патогенетично обґрунтованого застосування лазерної терапії.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз медичних карт жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
2. Визначити особливості сполучної тканини та обміну мікроелементів у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
3. Визначити кольпоцитологічні особливості вагінального епітелію, дослідити стан мікробіоценозу статевих шляхів та оцінити світломікроскопічні і морфометричні особливості слизової оболонки піхви, а

також її проліферативну функцію у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.

4. Визначити особливості якості життя у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.

5. Розробити, патогенетично обґрунтувати та оцінити ефективність комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом шляхом використання лазерної терапії.

6. Оцінити зміни симптомів атрофічного кольпіту, вплив на сексуальну функцію та частоту рецидивів на фоні використання консервативної, лазерної та комплексної терапії на початковому рівні, через 3 місяці та 12 місяців лікування.

До дослідження залучено 160 жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом, яких в залежності від обраної тактики лікування розподілено на три групи: основна група – 55 жінок які отримували терапію із застосуванням CO₂-лазеру, група порівняння – 40 жінок, які отримували лікування відповідно до запропонованого лікувального комплексу, контрольна група – 65 жінок, які отримували консервативну терапію. На другому етапі дослідження проводився аналіз та узагальнення отриманих результатів. Тривалість дослідження становила 12 місяців.

Дизайн даного дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол № 173 від 19 червня 2023 р.).

Застосовувались методи дослідження: клінічні, лабораторні, світломікроскопічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки піхви, анкетування для оцінки якості життя за допомогою опитувальників VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire), шкали D. Barlow (індекс вагінального здоров'я), розповсюдження вагінальних симптомів, в тому числі й залежно від тривалості менопаузи, розповсюдження вагінальних

симптомів у сексуально активних жінок, в залежності від тривалості менопаузи, а також якість життя та психоемоційний стан.

Під час клініко-статистичного аналізу встановлено наявність жінок з ожирінням, наявністю захворювань з атрофічними проявами в соматичному анамнезі, а також ускладнень в пологах.

Отримані результати дослідження концентрації маркерів синтезу колагену I та III типів та резорбції колагену, Mg^{2+} , Ca^{2+} та Ca загальний на фоні запропонованого лікувального комплексу демонструють позитивний вплив на стан сполучної тканини та мікроелементів у жінок групи порівняння в постменопаузі з атрофічним кольпітом. Застосування комплексного підходу до лікування атрофічного кольпіту призводило до відновлення процесів ремоделювання слизової оболонки піхви, що відобразалося у підвищенні проліферативної активності багат шарового плоского незроговілого епітелію, морфофункціональній організації тканин у відповідь на фототермічний лазерний вплив. При повторному аналізі біоптатів піхви, отриманих через 3 місяці після проведення двох сесій лікування CO₂-лазером відзначено достовірне потовщення поверхні, що вистилає слизову оболонку епітелію, достовірне збільшення кількості клітинних рядів, кількості профілів кровоносних капілярів, збільшення об'ємної щільності мікросудин. Дані особливості підтверджують позитивний ефект від застосування CO₂-лазера, спрямований на проліферацію та метаболічну трансформацію фібробластів у поєднанні зі стимуляцією колагеноутворення і формування еластичних фібрил. За даними повторного імуногістохімічного вивчення зразків слизової оболонки піхви виявлено підвищення проліферативної функції епітелію, Індекс мічених KI-67 клітин збільшився на 59,7% і склав $30,21 \pm 1,33\%$.

Застосування запропонованого діагностично-лікувального комплексу у пацієнок групи порівняння сприяло достовірному зменшенню кількості та інтенсивності вагінальних симптомів. В динаміці лікування відзначено достовірне зменшення кількості скарг на свербіж в піхві та зовнішніх

статевих органах, на печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах, на біль в піхві та зовнішніх статевих органах, на подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах, на сухість в піхві та зовнішніх статевих органах, на виділення зі статевих шляхів та на неприємний запах виділень.

Оцінка інтенсивності вагінальних симптомів за шкалою D.Barlow у жінок групи порівняння демонструє достовірне збільшення кількості відповідей, оцінених в 1 бал «незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя» та в 2 бали «дискомфорт, періодично впливає на повсякденне життя», на фоні відсутності оцінки в 3 «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя», 4 «виражені проблема, постійно впливає на повсякденне життя» та 5 «вкрай виражена проблема, що заважає жити» балів через 12 місяців від початку лікування.

Оцінка якості життя і психоемоційного стану демонструє достовірне покращення психоемоційного стану у жінок групи порівняння у поєднанні з покращенням якості статевого життя.

В результаті проведеної роботи нами вперше запропоновано та обґрунтовано алгоритм комплексної підготовки жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом до терапії із застосуванням CO₂-лазера.

Вперше проведено комплексну оцінку якості життя, психоемоційного стану та якості статевого життя у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

Отримано подальший розвиток оцінки різних типів піхвової мікробіоти у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

Вивчено світломікроскопічні, морфометричні та імуногістохімічні критерії слизової оболонки піхви у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі напередодні та після застосування CO₂-лазера.

На основі визначення стану сполучної тканини, концентрації мікроелементів, вивчення світломікроскопічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик слизової оболонки піхви з патогенетичної

точки зору обґрунтовано доцільність використання CO₂-лазера в лікування атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузі.

Для практичної медицини розроблено та впроваджено новий спосіб ведення жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом напередодні лікування CO₂-лазером. Впроваджено в клінічну практику новий підхід до комплексної терапії жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом з використанням CO₂-лазера. Рекомендовано новий підхід до покращення якості життя жінок з атрофічним кольпітом у жінок в постменопаузі.

ВИСНОВКИ

1. За результатами клініко-статистичного аналізу встановлено, що в структурі обстежених жінок більше половини мали зайву вагу (93 (58,1%), серед них 27 (16,8%) страждали на ожиріння. В структурі соматичної захворюваності встановлено наявність станів, пов'язаних з атрофічними змінами слизових оболонок (атрофія слизових оболонок носа (10 – 62,5%) та атрофічні гастрити (27 – 30,3%). У 93 жінкок відмічено патологічний перебіг пологів, який ускладнювався розривами промежини та піхви I-II ступеня – 73 (78,4%) та III ступеня – 7 (7,5%), розривами піхви та шийки матки – 26 (27,9%) та оперативним розродженням – 20 (21,5%), включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією).

2. Визначення особливостей обміну сполучної тканини демонструє зниження концентрації маркера синтезу колагену Total P₁NP на 62,8%, підвищення біосинтезу маркера синтезу колагену Total P₃NP на 56,8% та маркеру резорбції колагену Pyrilinks-D на 45,9%. Дослідження рівнів мікроелементів встановило достовірне зниження концентрації Mg²⁺ на 13% у поєднанні з достовірним підвищенням концентрацій кальцію іонізованого та загального на 4,5% та 3,4% відповідно. Встановлено наявність зворотнього зв'язку великої сили ($r = - 0,8324$) між концентрацією кальцію загального та маркера синтезу сполучної тканини Total P₁NP.

3. При кольпоцитологічному дослідженні встановлено гіпоестрогенні та атрофічні типи піхвових мазків у комбінації з запальним –

116 (72,5%), цитолітичним – 14 (8,6%) та змішаним – 30 (18,6%) типами. За результатами дослідження піхвового вмісту методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу встановлено суттєве зниження кількості *Lactobacillus spp.* на фоні факультативно-анаеробних мікроорганізмів – *Gardnerella vaginalis* в асоціаціях з *Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginea* та грибами роду *Candida*. Під час світломікроскопічного та морфометричного аналізу біоптатів слизової оболонки піхви встановлено значне стоншення вагінального епітелію у поєднанні з суттєвим зменшенням клітин проміжного рядку, зниженим вмістом глікогену в цитоплазмі та згладженістю базального рельєфу. При імуногістохімічному аналізі встановлено експресію антигену KI-67 в ядрах епітеліоцитів парабазального і базального шарів, а індекс мічених клітин складав 18%.

4. Визначення особливостей якості життя за допомогою опитувальника VSQ демонструє домінування скарг на сухість в піхві та зовнішніх статевих органах та на печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах і подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах у майже кожної другої опитаної. За шкалою D. Barlow лише десята частина жінок розцінювали інтенсивність вагінальних проявів як «незначна проблема». При оцінці психоемоційного стану і сексуальної активності більше половини жінок відмічали наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування, засмученість і відчуття збентеження, вплив зазначеної симптоматики на бажання бути близькою з партнером та на сексуальні стосунки з партнером.

5. Позитивний ефект від розробленого комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів реалізується за рахунок:

- Нормалізації рН піхвового вмісту відповідно до вікових норм на фоні відсутності умовно-патогенних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, грибів роду *Candida* при достовірному збільшенні кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.* та відсутності факультативно-анаеробних

мікроорганізмів *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* та *Mobiluncus spp.*

- Нормалізації обміну сполучної тканини та мікроелементів: достовірне збільшення та утримання на стабільному рівні концентрації маркера Total P₁NP, достовірне зниження та утримання на стабільному рівні концентрації маркерів Total P₃NP та Pyrilinks–D, достовірному збільшенні концентрації зі стабільним утриманням Mg²⁺, достовірне зниження концентрації Ca загальний та іонізований.
- Достовірного зменшення випадків реєстрації запального та змішаних типів мазків.
- Достовірного збільшення товщини поверхні слизової оболонки епітелію та кількості клітинних рядів, збільшенні кількості профілів кровоносних капілярів, об'ємної щільності мікросудин, зростанні кількості фібробластів та числа синтетично активних клітин та достовірному збільшенню індекса мічених KI-67 клітин.

6. Оцінюючи зміни симптомів атрофічного кольпіту та їх впливу на сексуальну функцію серед жінок групи порівняння встановлено достовірно стійке зниження кількості вагінальних симптомів, достовірне збільшення зареєстрованих відповідей, що відповідають 1 балу за шкалою D. Barlow, достовірне покращення результатів оцінювання якості життя та психоемоційного стану, що підтверджує ефективність запропонованого діагностично-лікувального комплексу.

Ключові слова: атрофічний кольпіт, вульвовагініт, менопауза, менопаузальні порушення, менопаузальний синдром, постменопауза, естрогени, мікроскопія, мікробіом піхви, сполучна тканина, мікроелементи, якість життя, CO₂-лазер, лікування.

ANNOTATION

Momot A.A. Effectiveness and pathogenetic justification of laser technologies application in treatment of atrophic colpitis in postmenopausal women. Qualifying scientific paper as a manuscript (copyrights).

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

Annotation content

This thesis deals with the evaluation of the effectiveness and pathogenetic justification of the laser technologies application in the treatment of atrophic colpitis in postmenopausal women. Atrophic colpitis is one of the leading concomitant conditions of the postmenopausal period, which has a very negative impact on the life quality of women. The available local methods of conservative treatment are not effective enough, and the appointment of systemic menopausal hormone therapy is associated with risks for many organs and systems in postmenopausal women. That is why, today, in the clinical practice of atrophic colpitis treatment, laser technologies are increasingly used, which are safer for the patient, well tolerated and do not have side effects.

The aim of the thesis is to improve the quality of life of postmenopausal women with vaginal tissue atrophy through pathogenetically justified of laser therapy application.

Objectives of the research:

1. To conduct a clinical and statistical analysis of medical records of postmenopausal women with atrophic colpitis.
2. To determine the features of connective tissue and micronutrient metabolism in postmenopausal women with atrophic colpitis.
3. Determine the state of colpocytological features of vaginal epithelium, vaginal biocenosis, and assess the photomicroscopic and morphometric features of the vaginal mucosa, as well as its proliferative function in postmenopausal women with atrophic colpitis.

4. To determine the features of the quality of life in postmenopausal women with atrophic colpitis.
5. To develop and pathogenetically substantiate and evaluate the effectiveness of a complex of diagnostic and therapeutic measures in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy using laser therapy.
6. Evaluate changes in the symptoms of vulvovaginal atrophy and the effect on sexual function and relapse rate when using conservative, laser and complex therapy at the beginning, after 3 months and 12 months of treatment.

The research involved 160 postmenopausal women with atrophic colpitis who depending on the chosen treatment tactics were distributed as: the main group – 55 women who received CO₂-laser therapy, the comparison group – 40 women who received treatment according to the proposed treatment complex, control group – 65 women who received conservative therapy. At the second stage of the study, the results were analyzed and summarized. The duration of the study was 12 months.

The design of this research was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at the Bogomolets National Medical University.

During the study we used clinical, laboratory, light microscopic, morphometric and immunohistochemical studies of the vaginal mucosa, questionnaires for quality of life assessments using VSQ (vulvovaginal symptoms questionnaire) questionnaires, scale D. Barlow (vaginal health index), the spread of vaginal symptoms, including depending on the duration of menopause, the spread of vaginal symptoms in sexually active women, depending on the duration of menopause, as well as the quality of life and psychoemotional state.

During the clinical and statistical analysis, the presence of diseases with atrophic manifestations in the somatic anamnesis, as well as complications in delivery were established.

Obtained results of collagen synthesis of the I and the III type, collagen resorption markers concentration study together with Mg^+ , Ca^{2+} and Ca total against the background of the proposed treatment complex demonstrate a positive effect on the connective tissue and trace elements state in postmenopausal women with atrophic colpitis. The application of a comprehensive approach to the treatment of atrophic colpitis in women in postmenopause led to the restoration of the vaginal mucosa remodeling processes, which was reflected in an increase in the proliferative activity of multilayered flat non-keratinized epithelium in response to photothermal laser exposure. Against the background of the CO_2 -laser application, morphofunctional tissue organization occurs, which is realized due to the formation of neocollagenogenesis and neoelastogenesis phenomena, the appearance of neoangiogenesis foci, an increase in the population of synthetically active fibroblasts, an increase in the level of cell proliferation and a decrease in the severity of dystrophic-atrophic changes in the vaginal epithelium in the absence of an inflammatory reaction and signs of fibrosis, which contributes to a clinical reduction of atrophic colpitis manifestations. In morphometric analysis of vaginal biopsies obtained 3 months after two sessions with a CO_2 -laser was found the increase of: thickness of the surface lining the epithelial mucosa, the number of cell rows significantly, the number of blood capillary profiles, and the volume density of microvessels. Compared to the primary study, the total number of fibroblasts in the preparations increased together with the number of synthetically active cells. According to the repeatable immunohistochemical study of the vaginal mucosa samples data, an increase in the proliferative function of the epithelium was revealed, the index of labeled Ki-67 cells increased by 59.7% and amounted to $30.21 \pm 1.33\%$.

The application of the proposed diagnostic and therapeutic complex in patients of the comparison group contributed to a significant reduction in the number and intensity of vaginal symptoms. In the dynamics of treatment, there was a significant decrease in the number of complaints of itching in the vagina and external genitalia, burning and tingling in the vagina and external, pain in the

vagina and external genitalia, irritation in the vagina and external genitalia, dryness in the vagina and external genitalia, discharge from the genital tract and unpleasant smell of discharge.

Assessment of the intensity of vaginal symptoms on a D.Barlow scale in women in the comparison group shows a significant increase in the number of responses rated at 1 point and 2 points, against the background of the lack of a score of 3, 4 and 5 points 12 months after the beginning of treatment.

Assessment of the life quality and psychoemotional state demonstrates a significant improvement in the psychoemotional state in women of the comparison group in combination with an improvement in the sexual life quality.

As a result of the work carried out for the first time, an algorithm for comprehensive preparation of postmenopausal women with atrophic colpitis for CO₂-laser application was proposed and justified.

For the first time, a comprehensive assessment of the life quality, psychoemotional state and sexual life quality was conducted in postmenopausal women with atrophic colpitis.

Evaluation of various types of vaginal microbiota with atrophic colpitis in postmenopausal women was further developed.

Morphometric and immunohistochemical criteria of the vaginal mucosa in postmenopausal women with atrophic colpitis were studied.

Based on the determination of the connective tissue state, the concentration of trace elements, the study of light-microscopic, morphometric and immunohistochemical characteristics of the vaginal mucosa from a pathogenetic point of view, the expediency of CO₂-laser application in the treatment of atrophic colpitis in postmenopausal women is justified.

For practical medicine a new method for treating postmenopausal women with atrophic colpitis before CO₂-laser application has been developed and implemented.

Introduction into clinical practice of a new approach to complex therapy of postmenopausal women with atrophic colpitis with CO₂-laser application.

A new approach to improving life quality of women with atrophic colpitis in postmenopausal women is recommended.

CONCLUSIONS

1. According to the results of clinical and statistical analysis, it was found that more than half were overweight (93 (58.1%)), among them 27 (16.8%) were obese. In structure of somatic morbidity were found conditions associated with atrophic changes in the mucous membranes (atrophy of the nasal mucosa (10 – 62.5%) and atrophic gastritis (27 – 30.3%). In the anamnesis of 93 women a pathological course of Labor, which was complicated by perineal and vaginal ruptures of I-II degree – 73 (78.4%) and III degree – 7 (7.5%), vaginal and cervical ruptures – 26 (27.9%) and surgical delivery – 20 (21.5%), including vacuum extraction of the fetus with pre-perineo - or episiotomy) were detected.
2. Determination of connective tissue metabolism shows a decrease in the concentration of the total P₁NP collagen synthesis marker by 62.8%, an increase in the biosynthesis of the total P₃NP collagen synthesis marker by 56.8% and the Pylrilinks-D collagen resorption marker by 45.9%. A study of trace element levels found a significant decrease in Mg²⁺ concentrations by 13% in combination with a significant increase in ionized and total calcium concentrations by 4.5% and 3.4%, respectively. The correlation analysis revealed the presence of a high - strength feedback ($r = - 0.8324$) between the concentration of total calcium and the marker of connective tissue synthesis Total P₁NP.
3. Determination of local hormonal homeostasis by colpocytological examination demonstrates the dominance of hypoestrogenic and atrophic types of vaginal smears in combination with inflammatory – 116 (72.5%), cytolytic – 14 (8.6%) and mixed – 30 (18.6%) types. According to the results of the study of vaginal contents by PCR with real-time detection of results, a significant decrease in the number of *Lactobacillus spp* was established. against the background of facultative anaerobic microorganisms-Gardnerella vaginalis in associations with *Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium*

spp., *Atopobium vaginea* and *Candida* fungi. Photomicroscopic and morphometric analysis of vaginal mucosal biopsies revealed a significant thinning of the vaginal epithelium in combination with a significant decrease in the cells of the intermediate line, a decrease in the content of glycogen in the cytoplasm and smoothness of the basal relief. Immunohistochemical analysis revealed the expression of Ki-67 antigen in the nuclei of parabasal and basal epithelial cells, and the index of labeled cells was 18% against the background of unevenly weak or moderate staining of epithelial cell nuclei.

4. Determination of quality of life characteristics in postmenopausal women with atrophic colpitis using the VSQ questionnaire demonstrates the presence of complaints of dryness in the vagina and external genitalia and complaints of burning and tingling in the vagina and external genitalia and irritation in the vagina and external genitalia in almost every second interviewed. Based on the results of assessing the impact of the symptoms of atrophic colpitis on everyday life on a D. Barlow scale only 14 (8.8%) women rated the intensity of vaginal manifestations as a “minor problem”. Assessment of the psychoemotional state and sexual activity of the subjects, more than half of the women noted the presence of symptoms, the possibility of their spread, deterioration and progression, frustration and embarrassment, the influence of these symptoms on the desire to be close with a partner and on sexual relations with a partner.
5. The positive effect of the developed complex of diagnostic and therapeutic measures is realized at the expense of:
 - Normalization of the pH of vaginal contents in accordance with age norms against the background of the absence of opportunistic aerobic and Anaerobic Microorganisms, *Candida* fungi with a significant increase in the number of lactobacilli *Lactobacillus spp.* and the absence of facultative anaerobic microorganisms *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* and *Mobiluncus spp.*

- Normalization of connective tissue metabolism and trace elements: a significant increase and retention at a stable level of the total P₁NP marker concentration, a significant decrease and retention at a stable level of the total P₃NP marker concentration together with P_{yrilinks}-D marker and a significant increase in the concentration with a stable content during the course of treatment of Mg²⁺ on the background of a significant decrease in concentrations of total and ionized Ca.
 - Significant reduction in cases of inflammatory and mixed colpocytological smears registration.
 - A significant increase in the surface thickness of the epithelial mucosa and the number of cell, in the number of blood capillary profiles, in the volume microvessels density, in the number of fibroblasts and synthetically active cells and a significant increase in the index of labeled Ki-67 cells according.
6. Evaluating changes in the symptoms of atrophic colpitis and their effect on sexual function among women of the comparison group, a significantly persistent decrease in the number of vaginal symptoms was found. Significant increase in registered responses corresponding to 1 point on the D scale. Barlow on the background of no responses corresponding to 3, 4, and 5 points after 12 months. A significant improvement in the results of assessing the quality of life and psychoemotional state in the dynamics of treatment and a significant improvement in the results of assessing sexual life, which confirms the effectiveness of the proposed diagnostic and therapeutic complex.

Keywords: *atrophic colpitis, vulvovaginitis, menopause, menopausal disorders, menopausal syndrome, postmenopause, estrogens, microscopy, vaginal microbiome, connective tissue, trace elements, quality of life, CO₂ laser, treatment..*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пучко МС, Бенюк ВО, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Момот АА. Сучасні напрямки лікування генітоуринарного синдрому з патогенетичної точки зору. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020; 1 (45): 41-53. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212237](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212237) (Дисертантом проведено обстеження пацієнток, аналіз результатів обстеження, лазерне лікування пацієнток)
2. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Пучко МС, Момот АА, Ковалюк ТВ. Оцінка якості життя у динаміці лікування у жінок зі стресовим нетриманням сечі. Здоровье женщины. 2020; 9-10 (155-156): 33-39. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2020.155-156.33> (Дисертантом проведено обстеження пацієнток, лазерне лікування пацієнток)
3. Beniuk VO, Goncharenko VM, Puchko MS, Momot AA, Kovaliuk TV, Polovynka VO. Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome using a fractional CO₂ – laser. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4 (49): 58 doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238163> (Дисертантом проведено обстеження та лазерне лікування частини пацієнток, аналіз та узагальнення даних)
4. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС, Веретельник ЯІ. Оцінювання ефективності комплексного підходу в лікуванні атрофічного кольпіту з патогенетичного погляду. Репродуктивна ендокринологія. 2022; 4 (66): 26-31. doi: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.26-31> (Дисертантом проведено обстеження пацієнток, лазерне лікування пацієнток, написання статті)
5. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Корнієць НГ, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС. Особливості кольпоцитологічного стану і біоценозу піхви у жінок менопаузального віку з атрофічним кольпітом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61): 65-70. doi:

<https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267688> (Дисертантом проведено обстеження та лазерне лікування частини пацієнток, написання статті)

6. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Олешко ВФ, Момот ОА. Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 51-56. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265473> (Автором проведено аналіз наукової літератури, обстеження пацієнток, статистична обробка результатів)

7. В.О. Бенюк, М.С. Пучко, Ю.Г. Друпп, Т.Р. Никонюк, В.Ф. Олешко, А.А. Момот, Т.В. Ковалюк. Роль порушення обміну сполучної тканини в генезі стресового нетримання сечі у жінок перименопаузального віку. Репродуктивна ендокринологія. 2023; 2 (68): 48-52. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.89-93> (Дисертантом виконано частину обстежень, аналіз та статистичне обчислення отриманих результатів).

8. Бенюк ВО, Пучко МС, Момот АА, Ковалюк ТВ. Оцінка ефективності застосування фракційного СО₂-лазеру в лікуванні уродинамічних порушень у жінок з генітоуринальним синдромом. Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». м. Київ, 17 вересня 2021 року: 25-26. (Автором проведено лікування пацієнток)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. АТРОФІЧНИЙ КОЛЬПІТ В ПОСТМЕНОПАУЗІ: СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез атрофічного кольпіту в постменопаузі.	29
1.2 Патогенез атрофічного кольпіту з точки зору гіпоестрогенії та експресії стероїдних рецепторів у стінках піхви	38
1.3 Особливості мікробіоценозу піхви жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі	43
1.4 Сучасні підходи до лікування атрофічного кольпіту в постменопаузі	47
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Дизайн дослідження, загальна характеристика клінічних груп	55
2.2 Методи дослідження та методики лікування	59
2.3. Розроблений комплекс діагностичних та лікувальних заходів для пацієток в постменопаузі з атрофічним кольпітом	66
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК	71
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄТОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З АТРОФІЧНИМ КОЛЬПІТОМ НАПЕРЕДОДНІ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ	76
4.1. Особливості обміну сполучної тканини та мікроелементів у жінок з атрофічним кольпітом	76
4.2. Визначення кольпоцитологічних особливостей піхвового епітелію та стану біоценоза піхви у жінок з атрофічним кольпітом	82
4.3. Оцінка якості життя у жінок з атрофічним кольпітом	86
4.4. Світломікроскопічне та морфометричне вивчення	92

особливостей будови слизової оболонки піхви та оцінка її проліферативної функції у пацієнток з АК.

4.5. Корекція порушень біоценозу піхви у жінок з атрофічним кольпітом напередодні застосування CO₂-лазера 111

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ПОСМТЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З АТРОФІЧНИМ КОЛЬПІТОМ 116

5.1. Оцінка стану сполучної тканини та мікроелементів в динаміці лікування 116

5.2. Оцінка впливу запропонованого комплексу на стан слизової оболонки піхви у пацієнток з атрофічним кольпітом в динаміці лікування. 124

5.3. Вплив запропонованого лікувального комплексу на якість життя у пацієнток з атрофічним кольпітом в постменопаузі. 139

УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 153

ВИСНОВКИ 175

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 181

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ 183

ДОДАТКИ 203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АК	– атрофічний кольпіт
БПНЕ	– багат шаровий плоский незроговілий епітелій
ГнРГ	– агоністів гонадотропін - рилізінг гормону
ГУМС	– генітоуринарний менопаузальний синдром
ДГЕА (-С)	– дигідроепіандростендіон (-сульфат)
Е2	– естрадіол
ЖВШ	– жовчевивідні шляхи
ЖСТ	– жіноча статева система
ЗСО	– зовнішні статеві органи
ІВЗ	– індекс вагінального здоров'я
ІПСШ	– інфекції, що передаються статевим шляхом
КЕЕ -	– кон'юговані еквін-естрогени
КУО	– колонія утворюючі одиниці
МГТ	– менопаузальна гормональна терапія
ММП	– матриксні металопротеїнази
МП	– менопауза
П	– прогестерон
ПЛР	– пролактин
ПМ	– постменопауза
ПМЦ	– порушення менструального циклу
Са загальний	– кальцій загальний
ССС	– серцевосудинна система
СТ	– сполучна тканина
ТВУЗД	– трансвагінальне ультразвукове дослідження
ФН	– фізіологічна норма
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
AR	– андрогенові рецептори
ASC-H	– атипів клітини плоского епітелію

ASCUS	– запалення, або слабка дисплазія нез'ясованого генеза
Ca ²⁺	– кальцій іонізований
ESR	– рецептори до естрогену
LOXL-1	– ген лізілоксидази-1
LTBP-1	– батта-зв'язуючий глобулін латентного фактора роста-1
LTBP-2	– батта-зв'язуючий глобулін латентного фактора роста-2
Mg ⁺	– магній іонізований
NILM	– негативной щодо інтраепітеліальних уражень
ООН	– Організація об'єднаних націй
PGR	– рецептори до прогестерону
Pyriliks-D	– маркер резорбції сполучної тканини
REVIVE	– Real Womens Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes
TGF-β	– трансформуючий фактор роста-β
TIMP	– тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ
Total P ₁ NP	– маркер синтезу сполучної тканини I типу
Total P ₃ NP	– маркер синтезу сполучної тканини III типу
VIVA	– the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes
VSQ	– Vulvovaginal Symptoms Questionnaire (опитувальник для визначення вагінальних симптомів)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Збільшення тривалості життя сучасних жінок в сучасному світі збільшує і тривалість менопаузи [1, 11, 15, 23, 24, 25, 60, 74, 100, 190]. Згідно з даними ООН в світі налічується понад 350 мільйонів жінок у віці 60 років і старше, а відповідно до даних інших дослідників до 2030 року число жінок в постменопаузі (ПМ) сягне понад один мільярд [1, 11, 15, 25, 60, 74, 86, 117, 124, 142, 145, 163].

Старіння жіночого організму відбувається на тлі поступового зниження функції яєчників, що призводить до естрогендефіцитного стану у жінок в постменопаузі [10, 49, 61, 184, 190]. В той же час, дуже мало жінок пов'язують виникнення клімактеричних симптомів, в тому числі й в урогенітальній сфері, зі змінами гормонального фону в постменопаузі. Більшість з них не звертаються до гінеколога за допомогою, вважаючи зміни свого самопочуття частиною нормального старіння [49, 66, 72, 99, 190]. Відповідно до сучасних досліджень, пов'язані з атрофічним кольпітом прояви, турбують приблизно 45% жінок в постменопаузі, але тільки кожна четверта отримує лікування [49, 58, 72, 117, 190]. Багато хто відмовляється від прийому гормональних препаратів у зв'язку з боязню небажаних ефектів [93, 117, 133, 166].

Терміни “атрофічний кольпіт” або “вульвовагінальна атрофія” широко використовувалися до недавнього часу [152, 159, 164, 165]. На сьогодні, ці два визначення розглядаються в контексті генітоурінарного менопаузального синдрому (ГУМС) і включені в його складову [16, 49, 104, 124, 159, 165, 190].

Піхва в постменопаузі зазнає морфологічних і біохімічних змін зі зниженням товщини епітелію, втратою поверхневих епітеліальних клітин, збільшенням рН піхви і зниженням кількості лактобацил [50, 79, 84, 85]. Естроген стимулює дозрівання епітелію піхви і синтез глікогену, який розщеплюючись до глюкози, метаболізується вагінальними лактобацилами,

які виробляють H_2O_2 . Ці процеси забезпечують кисле середовище у піхві, пригнічуюючи ріст патогенних та умовно-патогенних бактерій і мікроорганізмів [51, 57, 69, 84, 173]. При дефіциті естрогену зменшується загальна бактеріальна маса, кількість лактобактерій, середовище в піхві стає лужним, що призводить до колонізації піхви фекальною флорою та іншими патогенами [51, 57, 69, 95]. У період постменопаузи слизова оболонка піхви стоншується, втрачає захисні властивості, стає пухкою, з'являються петехії, виразки і кровоточивість при мінімальному травмуванні [97, 115].

У розвитку АК у жінок в постменопаузі велике значення належить порушенням у метаболізмі колагену і втрата нормального тону сполучнотканинних утворень піхви що ведуть до порушення анатомічних взаємин і патологічних змін структур тазового дна, що реалізуються на макро- і мікроскопічному рівнях [22, 34, 42, 94, 162, 179, 189, 193].

У численних дослідженнях показано, що у жінок з АК має місце ремоделювання парауретральної сполучної тканини, яке насамперед пов'язано зі зміною колагенового статусу [29, 46, 160]. Проте, знання про характер патоморфологічних змін все ще залишаються неповними і до деякої міри суперечливими, що частково пояснюється неоднорідністю груп обстежуваних пацієнок, різною локалізацією біопсій, що не дозволяє зробити остаточні висновки про структурні механізми розвитку патології [29, 46, 94, 162, 179, 189, 193].

При обстеженні пацієнок з ГУМС виявлено, що у випадках з дисплазією сполучної тканини колагени I і III типів мали атипову просторову структуру без формування виражених пучків волокон. У зв'язковому апараті відзначено заміщення колагенів I і III типів на колаген IV типу [33, 62, 125, 179].

Необхідно відзначити, що у пацієнок з ГУМС крім дезорганізації сполучнотканинних волокон спостерігаються зміни гладком'язових структур і фасцій [131, 177]. Так, в пубоцервікальній зв'язці у пацієнок з ГУМС

виявлено зниження гладком'язового актину і заміщення його колагеном III типу [20, 127, 131, 171, 177].

В останні десятиліття в гінекологічній практиці активно застосовуватися інноваційні лазерні технології. Накопичується клінічний досвід, який свідчить про перспективність застосування лазерного лікування в корекції проявів АК [3, 41, 43, 47, 48, 59, 147, 154, 168, 195]. У той же час структурні механізми терапевтичного впливу лазерного випромінювання на тканини урогенітального тракту багато в чому залишаються неясними. У науковій літературі є небагато публікацій, в яких висвітлюються структурні реакції біологічної тканини на проведені лазерного лікування, а морфогенетичні ефекти застосування лазерних технологій в лікуванні атрофічного кольпіту вивчені недостатньо [35, 41, 43, 47, 48, 59, 67, 88, 90].

Таким чином, є доречним патогенетичне обґрунтування застосування лазерних технологій у жінок в постменопаузі з атрофічним уольпітом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця “Патологія ендометрія та слизових жіночих статевих органів в різні вікові періоди” № державної реєстрації 0120U100869.

Мета дослідження: покращення якості життя жінок постменопаузального віку із атрофією тканин піхви шляхом патогенетично обґрунтованого застосування лазерної терапії.

Завдання дослідження

1. Провести клініко-статистичний аналіз медичних карт жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
2. Визначити особливості сполучної тканини та обміну мікроелементів у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
3. Визначити кольпоцитологічні особливості вагінального епітелію, дослідити стан мікробіоценозу статевих шляхів та оцінити світломікроскопічні і морфометричні особливості слизової оболонки

піхви, а також її проліферативну функцію у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.

4. Визначити особливості якості життя у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
5. Розробити, патогенетично обґрунтувати та оцінити ефективність комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом шляхом використання лазерної терапії.
6. Оцінити зміни симптомів атрофічного кольпіту, вплив на сексуальну функцію та частоту рецидивів на фоні використання консервативної, лазерної та комплексної терапії на початковому рівні, через 3 місяці та 12 місяців лікування.

Об’єкт дослідження – перебіг атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузальному віці

Предмет дослідження – терапія атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузі із застосуванням CO₂-лазера

Методи дослідження

1. Загальноклінічні: анамнестичні, антропометричні, аналіз менструальної функції, гінекологічне обстеження.
2. Лабораторні: визначення концентрації маркерів синтезу (Total P₁NP, Total P₃NP) та резорбції (Pyrilinks-D) сполучної тканини, мікроелементів – Mg⁺, Ca²⁺, Ca загальний, кольпоцитологічне та цитологічне дослідження, рН-метрія піхвових виділень, амінний тест, мікроскопічне та мікробіологічне дослідження піхвових виділень.
3. Патоморфологічні: дослідження біоптатів передньої стінки піхви.
4. Морфометричні: дослідження слизової оболонки піхви.
5. Імуногістохімічні: дослідження проліферативної функції епітелію піхви.
6. Оцінка якості життя: анкета “Vulvovaginal Symptoms Questionnaire (VSQ)”, визначення індексу вагінального здоров’я (IB3) (Bachmann G,

1994) за шкалою D.Barlow, розподіл вагінальних симптомів у сексуально активних жінок в залежності від тривалості менопаузи, оцінка якості життя та психоемоційного стану.

7. Статистичні методи обробки отриманих результатів (методи описової та варіаційної статистики: критерій Стюдента та методу кутового перетворення Фішера, множинний кореляційний аналіз з врахуванням коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше запропоновано та обґрунтовано алгоритм комплексної підготовки жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом до терапії із застосуванням CO₂-лазера.

Вперше проведено комплексну оцінку якості життя, психоемоційного стану та якості статевого життя у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

Удосконалено оцінку різних типів піхвової мікробіоти з атрофічним кольпітом у жінок в постменопаузі.

Вивчено морфометричні та імуногістохімічні критерії слизової оболонки піхви у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

На основі визначення стану сполучної тканини, концентрації мікроелементів, вивчення світломікроскопічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик слизової оболонки піхви з патогенетичної точки зору обґрунтовано доцільність використання CO₂-лазера в лікування атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузі.

Практична значимість одержаних результатів

Розроблено та впроваджено новий спосіб ведення жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом напередодні лікування CO₂-лазером.

Впроваджено в клінічну практику новий підхід до комплексної терапії жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом з використанням CO₂-лазера.

Рекомендовано новий підхід до покращення якості життя жінок з атрофічним кольпітом у жінок в постменопаузі.

Впровадження результатів дослідження.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику гінекологічного відділення КНП «Київський міський пологовий будинок №3», Центру жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія». Теоретичні положення та практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при читанні лекцій і проведенні практичних занять для студентів, інтернів, клінічних ординаторів.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом сумісно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом проведено аналіз літературних джерел з досліджуваної проблеми, визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено дизайн дослідження, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.

Дисертант особисто приймав участь у проведенні лазерного лікування, проводив обстеження напередодні лазерного лікування, обґрунтував стратегію застосування CO₂-лазера в комплексному лікуванні жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, зроблена систематизація, інтерпретація одержаних результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформовано висновки та практичні рекомендації.

Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукового дослідження в клінічну практику. Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конгресах та конференціях, опубліковано наукові статті, тези, самостійно оформлена дисертаційна робота

Робота виконана на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені

О.О. Богомольця КНП “Київський Міський Пологовий Будинок № 3” та КЛ “Феофанія” ДУС.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертації доповідались автором на найкових форумах та конференціях: “Publichealth 2020”, Україна, Київ, 7-9 жовтня 2020 року, “V Міжнародний конгрес “Інноваційні технології в гінекології, маммології та естетичній медицині” з відео майстер-класами з оволодіння практичними навичками “Гістерорезектоскопія при субмукозній лейоміомі матки”, “Ін’екційна естетична гінекологія” Київ, Україна, 26 травня 2021, Publichealth 2021», Київ, Україна, 6-8 жовтня 2021, “Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року”. м.Київ, 17 вересня 2021 року.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 5 статей у журналах, які індексуються в Scopus, 2 статті, у журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 1 тези в матеріалах конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 207 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, дизайну та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендації, списку використаних літературних джерел та додатків. Роботу ілюстровано 24 таблицями та 61 рисунком, які займають 25 сторінок. Список літератури містить 195 літературних джерел, які займають 19 сторінок. Розділ «Додатки» включає 4 додатки і займає 5 сторінок.

РОЗДІЛ 1

АТРОФІЧНИЙ КОЛЬПІТ В ПОСТМЕНОПАУЗІ: СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез атрофічного кольпіту в постменопаузі.

Збільшення тривалості життя сучасних жінок в сучасному світі збільшує і тривалість менопаузи [1, 11, 15, 23, 24, 25, 60, 74, 100, 190]. Згідно з даними ООН в світі налічується понад 350 мільйонів жінок у віці 60 років і старше, а відповідно до даних інших дослідників до 2030 року число жінок в постменопаузі (ПМ) сягне понад один мільярд [1, 11, 15, 25, 60, 74, 86, 117, 124, 142, 145, 163].

Старіння жіночого організму відбувається на тлі поступового зниження функції яєчників, що призводить до естрогендефіцитного стану у жінок в постменопаузі [10, 49, 61, 184, 190]. Однією з найбільш чутливих систем жіночого організму до зниження рівня естрогенів є уrogenітальний тракт [46, 53, 105]. В той же час, дуже мало жінок пов'язують виникнення клімактеричних симптомів, в тому числі й в уrogenітальній сфері, зі змінами гормонального фону в постменопаузі. Більшість з них не звертаються до гінеколога за допомогою, вважаючи зміни свого самопочуття частиною нормального старіння [49, 66, 72, 99, 190]. Відповідно до сучасних досліджень, пов'язані з атрофічним кольпітом прояви, турбують приблизно 45% жінок в постменопаузі, але тільки кожна четверта отримує лікування [49, 58, 72, 117, 190]. Багато хто відмовляється від прийому гормональних препаратів у зв'язку з боязню небажаних ефектів [93, 117, 133, 166].

Терміни “атрофічний кольпіт” або “вульвовагінальна атрофія” широко використовувалися до недавнього часу [152, 159, 164, 165]. На сьогодні, ці два визначення розглядаються в контексті генітоурінарного менопаузального синдрому (ГУМС) і включені в його складову [16, 49, 104, 124, 159, 165, 190].

ГУМС - новий термін, який описує різні симптоми і ознаки менопаузи, пов'язані з фізичними змінами вульви, піхви і нижніх сечових шляхів. ГУМС включає в себе не тільки статеві ознаки (сухість, печіння і роздратування), сексуальні симптоми (відсутність любрикації, дискомфорт або диспареунію і порушення функції), але також сечові симптоми (стресове нетримання сечі, дизурія, рецидивні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), прискорені позиви сечовипускання). У даній роботі нашою метою стало вивчення атрофічного кольпіту як частини всеосяжного синдрому ГУМС [24, 16, 49, 94, 104, 124, 128, 166].

Атрофічний кольпіт (АК) - поширене і прогресуюче захворювання, яке негативно впливає на здоров'я, статеве життя і якість життя жінок в період ПМ [16, 25, 49, 104, 124, 159, 165, 190]. Найбільш поширеними симптомами АК є сухість (27%), диспареунія (33-41%), подразнення або свербіж (18,6%), виділення з піхви (11,1%) та їх неприємний запах [33, 45, 52, 97, 110, 122, 134]. Симптоми захворювання відмічають майже більше половини жінок в менопаузі [45, 52, 110]. Також наявна симптоматика вкрай негативно впливає на сексуальну активність - більше 70% жінок в менопаузі з АК вказують на відсутність статевого життя [16, 25, 49, 104, 124, 159, 165, 190]. З віком відзначається виникнення проблем в сексуальній сфері і зменшення статевої активності. Більше 30% тих, хто відзначав диспареунію і / або сухість піхви, не звернувся за професійною порадою або вдавався до застосування безрецептурних лікарських засобів [5, 54, 76, 114, 122, 170, 192].

Класичні ознаки АК включають зменшення об'єму статевих губ і вульви, звуження інтроїтуса і зниження або відсутність зволоження слизової оболонки піхви. У період постменопаузи можуть бути присутні три найбільш поширених непухлинних епітеліальних порушень вульви: склероатрофічний лишай, червоний плоский лишай і хронічний простий лишай, з якими необхідно диференціювати атрофічні зміни зовнішніх статевих органів [25, 31, 33, 93, 115, 190].

Піхва в постменопаузі зазнає морфологічних і біохімічних змін зі зниженням товщини епітелію, втратою поверхневих епітеліальних клітин, збільшенням рН піхви і зниженням кількості лактобацил [50, 79, 84, 85]. Естроген стимулює дозрівання епітелію піхви і синтез глікогену, який розщеплюючись до глюкози, метаболізується вагінальними лактобацилами, які виробляють H_2O_2 . Ці процеси забезпечують кисле середовище у піхві, пригнічуюючи ріст патогенних та умовно-патогенних бактерій і мікроорганізмів [51, 57, 69, 84, 173]. При дефіциті естрогену зменшується загальна бактеріальна маса, кількість лактобактерій, середовище в піхві стає лужним, що призводить до колонізації піхви фекальною флорою та іншими патогенами [51, 57, 69, 95]. У період постменопаузи слизова оболонка піхви стоншується, втрачає захисні властивості, стає пухкою, з'являються петехії, виразки і кровоточивість при мінімальному травмуванні [97, 115].

Сексуально активні жінки відчують незручності при статевому житті через недостатню любрикацію під час збудження [114, 122, 161, 192]. Спостерігається втрата складчастості, а іноді і стеноз піхви. Диспареунія і кровоточивість атрофічно змінених стінок піхви - основна проблема, яка турбує майже 30% жінок в постменопаузі, які не отримують лікування [114, 164]. Інтерстиціальна диспареунія імовірно виникає через зниження базального рівня капілярного кровотоку і оксигенації стінок піхви [85, 161, 164]. Незважаючи на це, більшість жінок не звертаються за допомогою для вирішення цих проблем, вважаючи їх природною частиною старіння. Втрата сексуального бажання і збудження може спостерігатися на тлі терапії естрогенами, які використовуються для лікування цих факторів. У таких випадках призначення андрогенів може допомогти в покращенні лібідо [40, 98, 120, 164, 183]. Жінки з сексуальною дисфункцією роблять акцент на сухість у піхві як на важливий фактор у виникненні болю, що заважає мастурбації, збудженню, отриманню фізичного і емоційного задоволення [40, 98, 120, 161, 164, 183].

В той же час, майже 85% жінок, які страждають на АК відзначають відсутність статевого життя через наявність симптомів, 59% вказують, що симптоми АК заважали отримувати задоволення від сексу, 47% жінок відмічають, що прояви АК заважають їх відносинам з партнером, 29% - симптоми чинили негативний вплив на сон, а 27% жінок відповіли, що симптоми АК заважають отримувати задоволення від життя [140, 141].

Недостатній рівень естрогену в постменопаузі викликає безліч проблем зі здоров'ям. На відміну від вазомоторних симптомів, які зазвичай минають з часом, симптоми АК прогресують у періоді постменопаузи, якщо їх не лікувати [17, 152]. Хоча ці симптоми не є небезпечними для життя, вони чинять негативний вплив на якість життя жінок, викликаючи зниження самооцінки і впливаючи на відносини з партнерами [5, 7,8].

Крім того, АК також може виникати в індукованих гіпоестрогенових станах, включаючи хірургічну менопаузу, використання агоністів гонадотропін - рилізінг гормону (ГнРГ), гіпоталамічну аменорею, хіміотерапію та променеви терапію органів малого таза, при лікуванні онкологічних захворювань [15]. Оскільки сечостатеві симптоми, пов'язані з хірургічною менопаузою, виникають, як правило, у відносно молодих жінок і викликають більшу сексуальну дисфункцію і гірші результати впливу на якість життя, менеджмент даної симптоматики під час менопаузи стає все більш актуальним питанням.

Публікації останніх років, що базуються на багатьох міжнародних опитуваннях жінок в постменопаузі з АК, пропонують працівникам охорони здоров'я проявляти ініціативу у виявленні симптомів АК. Якщо симптоми виявлені, клініцисти повинні роз'яснити, що без активного втручання вони прогресують з плином часу, і призначити адекватне лікування. Жінки, як правило, не знають, що АК - це хронічний стан, який значно впливає на сексуальне здоров'я і якість життя і що є ефективне і безпечне лікування [38, 68, 72, 73, 115].

У розвитку АК у жінок в постменопаузі велике значення належить порушенням у метаболізмі колагену і втрата нормального тону сполучнотканинних утворень піхви що ведуть до порушення анатомічних взаємин і патологічних змін структур тазового дна, що реалізуються на макро- і мікроскопічному рівнях [22, 34, 42, 94, 162, 179, 189, 193].

У численних дослідженнях показано, що у жінок з АК має місце ремоделювання парауретральної сполучної тканини, яке насамперед пов'язано зі зміною колагенового статусу [29, 46, 160]. Проте, знання про характер патоморфологічних змін все ще залишаються неповними і до деякої міри суперечливими, що частково пояснюється неоднорідністю груп обстежуваних пацієнок, різною локалізацією біопсій, що не дозволяє зробити остаточні висновки про структурні механізми розвитку патології [29, 46, 94, 162, 179, 189, 193].

При обстеженні пацієнок з ГУМС виявлено, що у випадках з дисплазією сполучної тканини колагени I і III типів мали атипову просторову структуру без формування виражених пучків волокон. У зв'язковому апараті відзначено заміщення колагенів I і III типів на колаген IV типу [33, 62, 125, 179]. Сам по собі, колаген I типу уявляє собою три амінокислотні ланцюжки, які переплетені у вигляді паличкоподібної спіралі. Проколаген I типу містить C-(карбоксі) та N - (аміно) термінальні фрагменти, які відщеплюються завдяки спеціальним ферментам (протеїназам) з подальшим утворенням колагену і його об'єднанням зі сполучнотканинним матриксом. При цьому C - та N- термінальні фрагменти надходять в міжклітинну рідину і кровотік. N-кінцевий пропептид проколагену типу 1 (P_1NP) має більшу стабільність та діагностичну цінність, ніж C-кінцевий фрагмент (P_1CP), який розпадається в крові через 6-8 хвилин. Вміст P_1NP в крові напряму відображає кількість синтезованого і вбудованого в тканинах колагену. При порушенні метаболізму сполучної тканини і зміні співвідношення руйнування і формування сполучнотканинного матриксу, збільшується продукція колагену III типу і, відповідно, P_3NP [22, 160, 178, 189]. Визначення рівня Pyrilinks-D

(дезоксипіридинолін), традиційно використовуюваного в якості маркера резорбції сполучної тканини і дозволяє стверджувати про руйнування колагену I типу, нитки якого пов'язані за допомогою піридинових зв'язків: піридиноліну і дезоксипіридиноліну. Останній виділяється в кровотік і виводиться з сечею в незмінному вигляді, і на його рівень не впливає прийом їжі [160, 178, 189].

У парауретральних тканинах та тканинах піхви у жінок, що знаходяться в менопаузі, з рецидивуючим АК виявлені структурні порушення колагенових волокон (фрагментація, потовщення, вогнища склерозу) і дегенеративні зміни еластичних волокон (скорочення, фрагментація, зернистий розпад) [77]. Автори вважають, що такі зміни сполучнотканинного матриксу і фіброз можуть призводити до зниження еластичності тканин, мікроциркуляторних порушень, що свідчить про неповноцінність або дисплазії сполучної тканини [29, 46, 94, 162, 179, 189, 193]. За даними імуногістохімічного аналізу, в парауретральних тканинах пацієнок з ГУМС спостерігається значне зниження колагену I, III, VI типів і вітронектину при відсутності будь-яких відмінностей в змісті колагенів типу IV і V, фібронектину і ламініну типів в порівнянні з здоровими жінками, що сприяє ослабленню підтримки шийки сечового міхура та зниженню пружності тканин стінки піхви [34, 167, 179, 193]. Є відомості, що парауретральні тканини цих пацієнок відрізняються генетичною схильністю до аномального ремоделювання позаклітинного матриксу, який модулюється гормональними факторами, травмою, механічним стресовим навантаженням і старінням. Прогресуюче ремоделювання позаклітинного матриксу, порушуючи нормальну архітектоніку і механічні властивості тазових тканин, в тому числі й піхви, сприяє розвитку ГУМС [175, 177, 185].

У біоптатах матково-крижових зв'язок у пацієнок з ГУМС виявлена підвищена щільність і порушення організації колагену, діаметр колагенових волокон був значно більше, а експресія колагенів I і III типів нижче в порівнянні з контролем. Для ультраструктури фібробластів характерні

набряклі мітохондрії зі зменшеним числом Крист, мієліноподібні структури, везикуляція комплексу Гольджі. Передбачається, що переважання деградації колагену в процесі тканинної репарації може сприяти розвитку пролапсу геніталій і ГУМС [127, 131].

Необхідно відзначити, що у пацієток з ГУМС крім дезорганізації сполучнотканинних волокон спостерігаються зміни гладком'язових структур і фасцій [131, 177]. Так, в пубоцервікальній зв'язці у пацієток з ГУМС виявлено зниження гладком'язового актину і заміщення його колагеном III типу [20, 127, 131, 171, 177]. У біоптатах піхви при пролапсі тазових органів з або без стресового нетримання сечі виявлені дистрофічні зміни слизової оболонки, витончення і десквамація епітелію, фібрилярні компоненти були деградовані, втрачали щільність. За даними деяких авторів, навпаки, вміст колагену I і III типів в стінці піхви при пролапсі підвищений [20, 127, 131, 177].

У зразках отриманих від жінок з пролабуванням стінки піхви виявлені значущі відмінності трьох структурних компонентів тканини: міофібробластов, еластину і колагену [24, 25, 42, 83, 93]. Показано, що гладко-м'язові волокна в стінці піхви у жінок з пролапсом тазових органів значно зменшені і змінені [148, 158, 181]. У слизовій оболонці піхви при стресовому нетриманні сечі відзначені ознаки розвитку запальних, деструктивних і компенсаторно-приспосувальних процесів. Структурні зміни тканини включають руйнування еластичних волокон, переважання колагену III типу замість I типу, зниження колагену IV типу, зменшення кількості мікросудин, руйнування їх базальної мембрани [20, 24, 25, 42, 50, 70, 71, 83, 113, 116, 126].

Разом з тим, отримані дані, що рівень клітинної проліферації (по експресії Ki-67) в тканинах передньої стінки піхви і матково-крижових зв'язках у жінок з пролапсом тазових органів і жінок без пролапсу не має істотних відмінностей [83, 113].

Сучасні знання про колагеновий статус тазових тканин при ГУМС свідчать на користь гіпотези збільшення його метаболізму за участю матриксних металопротеїназ (ММП) і серинових протеаз, а також тканинних інгібіторів ММП (ТІМР) [177]. Порушення експресії білків ремоделювання позаклітинного матриксу і дисрегуляція ММП/ТІМР комплексів обумовлюють дефекти сполучної тканини, що призводить до ослаблення вагінальної підтримки і розвитку пролапсу тазових органів [20, 23, 42, 124, 148, 178].

Внесок ММП в підвищення колагенолізу може бути обумовлений ге-нетическімі поліморфізмами, які з більшою частотою виявляються у жінок з розладами тазового дна [181].

Є відомості, що в тканини стінки піхви у пацієток з ГУМС збільшена експресія мРНК ММП-1 і знижена експресія мРНК ТІМР-1 в порівнянні з контрольною групою, що вказує на підвищену деградацію колагену [20, 34, 60, 181]. У той же час не виявлено різниці в експресії мРНК ТІМР-2, ТІМР-3, ММП-2 та ММП-9 між жінками з нетриманням сечі та контролем. У пацієток з пролапсом геніталій і/або стресовим нетриманням сечі активність ММП-2 і ММП-9 збільшена в чотири рази, а їх інгібітора ТІМР-1 знижена [20, 34, 60, 181].

Пошкодження організації сполучної тканини при ГУМС може бути також обумовлено порушеннями експресії протеогліканів позаклітинного матриксу, які, в свою чергу, гормонально регулюються [21, 174, 191]. Отримано дані, що метаболізм колагену в парауретральній сполучній тканині у жінок з ГУМС змінений за допомогою декорину. Виявлено, що при аналізі трансвагінальних біопсій концентрація колагену ІІІ типу у цих пацієток була значно нижчою, а експресія мРНК декорину вища порівняно з контрольною групою, що асоційовано з менш еластичними формами позаклітинного матриксу. Подібні зміни призводять до зниження пружності сполучної тканини, більш схильної до розривів, в зв'язку з чим

передбачається, що декорин може бути залучений в патогенез стресового нетримання сечі [28, 42, 54, 56, 102].

У ряді досліджень показано, що в розвитку ГУМС беруть участь метаболічні шляхи TGF- α , синтезованого вагінальними фібробластами. TGF- β , будучи цитокином, бере участь в регуляції клітинного росту і диференціювання, модуляції імунної відповіді, а також стимулює продукцію колагенів I і III типів, що забезпечує міцність сполучної тканини. Виявлено відмінності гормонально регульованої експресії протеїнів позаклітинного матриксу LTBP-1, LTBP-2, TGF- α та компонентів еластинових фібрил (фібрилін-1, фібрилін-2) у тканинах піхви [174].

Виявлені зміни метаболізму еластину в тазових тканинах цих пацієнток вказують на збільшення його деградації, фрагментований розподіл в тканинах, аномальний синтез еластичних волокон [186]. Передбачається, що порушення цілісності еластичних волокон в тканинах тазового дна може бути обумовлено старінням, травматичними пологами, модуляціями репродуктивних гормонів, а також генетичною схильністю [124, 130, 144, 148, 158].

Велике значення в синтезі і збірці еластичних волокон поряд з еластином мають глікобілки мікрофібрил (фібриліни, фібуліни). Є дані про достовірне зниження експресії фібриліну - 1 при ГУМС у жінок, що дозволяє розглядати його в якості одного з маркерів захворювання. В періуретральних тканинах у пацієнток з пролапсом тазових органів виявлено зменшення експресії еластину, фібуліну-5, LOXL-1 [174, 191].

На сьогодні метаболізм сполучної тканини при ГУМС проявляється, в зміні метаболізму позаклітинного матриксу парауретральних тканин, що призводить до порушень обміну колагену, еластину і трансформівного фактора росту. При цьому зміни метаболізму колагену переважно пов'язані з посиленням його обміну за допомогою матриксних металопротеїназ і серинових протеаз. Зміни метаболізму еластину визначаються як збільшенням його деградації, так і аномальним синтезом еластичних

волокон. У трансформації позаклітинного матриксу сполучної тканини також беруть участь метаболічні шляхи TGF- β [34, 125, 130, 179].

Слід підкреслити, що метаболізм парауретральних тканин модулюється статевими гормонами і селективними модуляторами рецепторів естрогену, а також травмою, механічним стресовим навантаженням, старінням. Прогресуюче ремоделювання позаклітинного матриксу веде до зміни структурної організації і механічних властивостей тканин, що й обумовлює розвиток ГУМС [42, 93, 94, 125, 130, 161, 181].

1.2 Патогенез атрофічного кольпіту з точки зору гіпоестрогенії та експресії стероїдних рецепторів у стінках піхви.

Стероїдні гормони (AR, ESR, PGR) відіграють важливу роль у репродуктивній та сексуальній функції жінки. AR і ESR-фізіологічні модулятори при розвитку і підтримки структури і функції статевих органів. Протягом багатьох років вважалося, що існує лише одна форма рецептора естрогену, через яку вони можуть впливати на клітини. У 1966 році присутність нової форми рецептора естрогену продемонстрована в клітинах передміхурової залози щура [52]. Раніше відомий і охарактеризований рецепторний білок визначали як ESR α , а останній - як ESR β . В організмі жінки зустрічаються обидва типи рецепторів, і вони розрізняються за структурою, концентрації і локалізації. ESR α -рецептор найчастіше зустрічається в матці, яєчниках, в маткових трубах, молочній залозі [46, 54, 55]. ESR β -рецептор зустрічається в яєчниках і сечостатевої системі. Багато авторів вважають, що esr β -рецептор домінує в організмі жінки в період репродуктивного віку [52, 53, 54, 105].

Менопауза ініціює період численних змін, викликаних фізіологічним дефіцитом естрогену. Нормальний рівень гормонів визначає індукцію проліферації епітеліальних клітин, яка запобігає атрофії сечостатевої системи [12, 13]. Класична дія естрогенів на тканини може бути опосередкована швидкою відповіддю з негеномним ефектом або ж при взаємодії з двома

естрогеновими рецепторами - ESRa і ESRp, які відносяться до підродини стероїдних транскрипційних факторів ядерного рецептора, що активізуються при певних послідовностях ДНК на промоутерах цільових генів. Але є якісь дані про існування супер - сімейства рецепторів (ERRS) , іменованих сирітськими ядерними рецепторами, оскільки їх природні ліганди ще не ідентифіковані, але вони тісно пов'язані з естрогеновими рецепторами. Висловлено припущення про їх перехресне конкурентне зв'язування з коактиваторами естрогенових рецепторів. Зміна стану слизової піхви при АК безпосередньо пов'язана з гіпоестрогенемією, але тим не менше експресія рецепторів у тканинах піхви погано вивчена [55, 56, 57, 58, 59]. Було проведено ряд досліджень щодо локалізації ERa та ERp у жіночій репродуктивній системі, які суперечливі [51, 52, 53, 60, 126].

На сьогодні вдалось ідентифікувати ESRa в епітелії і власній пластині слизової оболонки піхви, а також в гладком'язових клітинах жінок в репродуктивному періоді у поєднанні з p-рецепторами також в клітинах піхви з найбільш вираженою ядерною експресією [52, 53]. У дослідженнях, пов'язаних з оцінкою експресії естрогенових рецепторів у жінок в різні вікові періоди, виявлено наявність експресії обох типів рецепторів як до, так і після менопаузи з явним домінуванням ESRa в стінках піхви досліджуваних жінок [52, 53, 61]. Однак ніякої суттєвої різниці в експресії цього рецептора до і після менопаузи не спостерігалось. У цьому дослідженні так само було відзначено значне зниження експресії ESRp після менопаузи по порівнянні з жінками до настання менопаузи. В окремих роботах, результати досліджень яких підтверджують наявність ESRa у жінок до і після менопаузи і присутність ESRp в піхву до менопаузи, а також його зникнення під час менопаузи [56]. Результати, представлені в цьому дослідженні, підтверджують наявність як a-рецептора, так і P-рецептора у вагінальному епітелії жінок в менопаузі до і після терапії естрогенами. Імунодетекція виявила присутність рецепторних білків переважно в ядрі і тільки зрідка в цитоплазмі тестованих клітина [54].

Найбільше збільшення інтенсивності ESRa і ESRp спостерігалось у пацієнтів, які приймають локальну гормональну терапію, тоді як у пацієнтів, які приймали оральну та трансдермальну терапію, було значно менше. Результати, отримані в проведених дослідженнях, що свідчать про максимальну ефективність місцевої терапії при стимуляції естрогенових рецепторів, присутніх в епітелії слизової оболонки піхви [86, 92, 93, 105, 184]. Ефективність вагінальної терапії естрогенами в редукції симптомів АК також підтверджується дослідженнями Castellani D і співавт. [55] щодо впливу терапії естрогенами на сечостатевої системи літніх жінок. Наявність рецепторів естрогенів в сечостатевих органах вказує на очевидний зв'язок статевих гормонів і атрофічних змін слизової піхви. Результати можуть підтвердити позитивні ефекти, особливо локальної естрогенової терапії при АК. Крім того, місцева терапія усуває побічні ефекти системного естрогену [54, 55].

Незважаючи на доступність інформації про вплив гіпоестрогенії на тканини сечостатевої системи, роль впливу андрогенів не визнана або недооцінена. Важливо відзначити, що протягом життя рівні стероїдних гормонів варіюють в широких межах [61, 121].

В період постменопаузи на тлі різкого зниження рівня естрогенів виявляється відносна гіперандрогенія. Андрогени 3-19-стероїдні сполуки, які синтезуються з холестерину. Синтез андрогенів у жінок відбувається в основному в яєчниках і надниркових залозах, але може бути синтезований периферичних тканинах. Чотири основні андрогени, присутні в системній циркуляції крові жінок, є дегідроепіандростерон (ДГЕА, в основному, ДГЕА-С), андростендіон, тестостерон і 5- β -дегідротестостерон (5 β -ДГТ). Андротестіол-це п'ятий андроген, який виробляється в менших кількостях. Важливо відзначити, що андрогени є необхідними попередниками біосинтезу естрогенів [61, 63, 64, 65, 66, 67, 121].

В яєчниках, в надниркових залозах або периферичних тканинах ДГЕА і андростендіон можуть конвертуватися в тестостерон, який за допомогою

ароматази (СУР-19) перетворюється в естрадіол. Ароматаза також перетворює андростендіон в естрон, слабший естроген. Реакція, опосередкована 17- β -гідроксистероїдгегідрогеназою, може конвертувати естрон і естрадіол, але естрогени (18-з-стероїдні сполуки), і, як правило, не перетворюються назад в андрогени [67, 121].

У жінок в постменопаузі ДГЕА і андростендіон є важливими попередниками синтезу тестостерону і естрадіолу в периферичних тканинах [64, 67]. Важливо відзначити, що зв'язування тестостерону або 5- β -дегідротестостерону з AR в клітинах-мішенях призводить до активації рецептора, яка включає конформаційні зміни, включаючи дисоціацію білків теплового шоку, димеризацію рецепторів і транслокацію в ядро. Цей активований комплекс гормон-рецептор зв'язується з високою афінністю з ДНК-андрогенної відповіді [68, 69]. Хоча і роль впливу андрогенів мало вивчена, але є кілька клінічних досліджень, що підтверджують дію андрогенів на тканини сечостатевої системи. AR і мРНК були виявлені в слизовій оболонці, підслизовій, стромі, в гладкій мускулатурі і в судинному ендотелії стінок піхви [70, 71, 72]. ЕБЯ присутні в епітелії, стромальних і м'язових клітинах піхви людини [73,74].

Відомо, що E_2 стимулює клітинну проліферацію, що призводить до потовщення епітелію піхви [75]. Менш визнано вплив андрогенів на стан епітелію піхви, що може підтримувати "вагінальне здоров'я" [76]. Є спостереження, що підтверджують менш рідкісні прояви симптомів АК у жінок в ПМ з більш високою концентрацією андростендіону і тестостерону в крові [77, 78]. В літературі є дані про застосування локального тестостерону протягом 4 тижнів у пацієток з раком молочної залози, які приймають терапію інгібіторами ароматази з позитивним ефектом. На тлі застосування тестостерону зменшуються симптоми АК - диспареунія, сухість, поліпшується дозрівання епітелію (підвищується ІСЕВ) і знижується рН [78, 79, 80]. Циркулюючий ДГЕА може бути локально перетворений в сечостатевих тканинах в андрогени і естрогени, які зв'язуються з AR і ЕБК

може і ДГЕА - ефекти можуть забезпечити вагінальне здоров'я тканин в сечостатевої системи в постменопаузі [80]. Є дані про диференційоване регулювання виділення синтази оксиду азоту і аргінази андрогенами і естрогенами, які регулюють кровотік в судинах. Варто відзначити, що є дані порівняння ефектів впливу андрогенів і естрогенів на стан стінки піхви, де відзначають більш високий ступінь іннервації при андрогенової насиченості [81, 82].

Важливо також відзначити, що жінки часто відчують хронічні больові синдроми в порівнянні з чоловіками, і це гендерна нерівність послужило підставою для дослідження ролі статевих гормонів в чуттєвому сприйнятті і ноцицепції. Імунногістомічні дослідження біоптатів стінок піхви у жінок в постменопаузі продемонстрували, що загальна щільність нервів була найвищою у пацієнтів, які не отримували гормональну терапію, помірною у тих, хто отримував системну МГТ, і низькою з локальним застосуванням естрадіолу [83]. Дослідники постулювали, що гіпоестрогенія в період менопаузи може збільшити щільність симпатичної і сенсорної іннервації, що призводить до вазоконстрикції, сухості в піхві і болю. [84]. Класичне пояснення ефективності дії лікування E_2 в постменопаузі полягають в його безпосередній дії на ЕББ вагінальної стінки для відновлення стану епітелію піхви. Однак є дані, що свідчать про більш складне пояснення. Автономні і чутливі нейрони експресують ER і існує думка, що E_2 може безпосередньо діяти на периферичні нейрони. Крім того, E_2 індукує міотрій у виробленні нейромодуляторних факторів, що і можна припустити і в інших відділах репродуктивного тракту. Дійсно, було показано збільшення щільності іннервації на 50% через 2 тижні після оваріектомії на моделі щурів, і зменшення щільності іннервації на тлі проведеної терапії E_2 до рівнів до оваріектомії [81, 82, 83, 84].

Експресія рецепторного білка AR і ESR є важливим складовим в регуляції чутливості тканин до гормонів. У жінок в постменопаузі експресія AR-рецепторного білка нижче, ніж у пременопаузі. А мРНК - експресія

збільшується у жінок в постменопаузі і на тлі застосування системної МГТ. Є дані, що підтверджують зменшення експресії в слизовій оболонці, але не в стромі у жінок в постменопаузі, порівняно з пременопаузою [85]. Існує думка також про перехресний вплив андрогенів і естрогенів на стероїдні рецептори. Хоча згідно з даними NAMS 2013 року [39] у піхві спостерігається низька щільність андрогенових рецепторів (AR) і найбільш висока щільність естрогенових (ESR) і прогестеронових (PR) рецепторів. Але є і дослідження, що підтверджують наявність експресії AR рецепторів в стінках піхви і припускають залежність їх щільності від фази менструального циклу і віку [39, 85].

Таким чином, питання вивчення експресії стероїдних рецепторів залишається відкритим і дискутабельним: в літературі багато суперечливих даних, однак підтверджена ефективність проведеної терапії естрогенами і андрогенами при вульвовагінальної атрофії в постменопаузі.

1.3 Особливості мікробіоценозу піхви жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

Раніше для вивчення мікробіоценозу піхви використовували культуральну діагностику і мікроскопію виділень піхви, забарвлених за Грамом. По мірі розвитку технології розроблено бактеріальні методи культивування і ПЛР-діагностика, що сприяє більш точної ідентифікації видів мікроорганізмів [1, 4, 33, 103, 194]. В даний час секвенування 16S рРНК забезпечує метод визначення вагінальної мікробіоти нового покоління [194]. Флора піхви з домінуючою кількістю лактобацил - запорука вагінального та жіночого здоров'я [58, 122, 157]. *Lactobacillus spp.* виробляють перекис водню і молочну кислоту, які мають протимікробний ефект і відіграють ключову роль у запобіганні колонізації піхви патогенними і умовно - патогенними бактеріями [1, 4, 11, 28, 57, 79, 119, 157]. Гормональні зміни в організмі жінки в різні вікові періоди спричиняють істотний вплив на мікрофлору піхви. Низький рівень естрогенів у постменопаузі індукує

структурні і хімічні зміни урогенітального тракту, викликаючи цілий каскад подій, починаючи з стоншування піхвового епітелію, що призводить до зменшення вмісту глікогену - основного субстрату вироблення молочної кислоти, що забезпечує кисле середовище піхви в межах рН від 3,8 до 4,4, в результаті чого підвищується рівень рН, середовище стає лужною, що перешкоджає росту лактобактерій. Відбувається колонізація не тільки умовно-патогенними мікроорганізмами, а й патогенними мікроорганізмами [11, 17, 30, 32, 69, 103, 137, 138].

Мікробіоценоз піхви жінок в постменопаузі сьогоднішній день залишається маловивченим. В опрацьованих нами літературних джерелах виявлено недостатню кількість інформації про стан мікробіоти піхви у жінок в постменопаузі. Є лише поодинокі роботи з вивчення складу мікробіоценозу піхви в постменопаузі. Спроби оцінки мікробіоти піхви в постменопаузі з позицій репродуктивного віку можуть призвести до невиправданого призначення антибактеріальної терапії і потенційного порушення і без того дуже тендітної мікробіоти [106, 111, 199].

Є дослідження, що підтверджують зменшення кількості лактобактерій, зміни рівня і складу УПМ в залежності від тривалості постменопаузи [17, 33, 36, 51, 111]. В той же час, у жінок, які не приймають МГТ, при детальному аналізі мікробіоти не виявлено типових лактобактерій, а серед тих, що виявлені - концентрація була в сотні разів нижче в порівнянні з кількістю їх в пременопаузі [136]. Поширеність симптомів АК у жінок в постменопаузі велика. В опитуванні західних жінок приблизно 45-63% пред'явили скарги на симптоми АК. Найчастішою скаргою стала сухість. Класичне пояснення цим симптомам-зниження рівня циркулюючих в крові естрогенів в період менопаузи, але багато досліджень так само були спрямовані на виявлення взаємозв'язку скарг пацієнок з мікробіотою піхви [33, 37, 46, 119, 136]. Однією з провідних скарг хворих на АК є сухість у піхві. При вивченні їх мікробіоценозу виявлено колонізація піхви ентерококами [119]. В одному в невеликому дослідженні жінок в постменопаузі з бактеріальним вагінозом

встановлено, що *Atopobium vaginae* виявлені у 50% жінок [157]. В інших ж дослідженнях автори при фарбуванні по Граму описують відсутність бактеріальної флори піхви у жінок в постменопаузі [39, 45, 104].

Багато дослідників вказують на взаємозв'язок сухості і кількісного співвідношення лактобацил і УПМ. При відсутності скарг у жінок в групах дослідження в мікробіоті піхви переважають *Lactobacillus*, а у жінок зі скаргами на сухість у піхві спостерігалася знижена кількість лактобактерій з переважанням облигатно-анаеробних мікроорганізмів (*Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*) [46, 48, 65, 104].

Типи бактерій у жінок в пременопаузі і перименопаузі відрізнялися від мікробіоти жінок в постменопаузі на користь переважання лактобацил. Для жінок в постменопаузі характерним їх відсутність на тлі переважання анаеробних мікроорганізмів *Mobiluncus spp.* і *Atopobium vaginae* та анаеробних бактерій - *Anaerococcus spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Prevotella bivia* і *Streptococcus spp.* і *Megasphaera spp.* [50, 51]. Окремі дослідження наголошують на наявності взаємозв'язку симптомів АК (біль і сухість у піхві, диспареунія) пов'язані з переважанням анаеробної бактеріальної маси на тлі низької кількості лактобактерій або їх відсутності [50, 51, 104, 122, 123, 128, 150, 152, 173].

Таким чином, сучасний метод дослідження мікробіоти піхви у жінок в постменопаузі, заснований на ПЛР - діагностиці, дозволяє вивчити кількісний і якісний склад виявлених мікроорганізмів, віднести до одного з п'яти типів бактеріальних спільнот і оцінити взаємозв'язок симптомів вульвовагінальної атрофії з їх переважанням, що і може послужити обґрунтуванням диференціального вибору в призначенні терапії при АК.

1.4 Сучасні підходи до лікування атрофічного кольпіту в постменопаузі.

Протягом довгого часу вважалось, що ідеальний терапевтичний підхід полягає у використанні системного або інтравагінального естрогену, який

довів свою ефективність [1, 2, 4, 19, 27, 78, 187]. Хоча з міркувань безпеки, які були підняті після публікацій даних ініціативи жіночого здоров'я (WHI), розроблені неестрогенові та негормональні методи лікування АК [6, 9, 63, 120, 129, 135, 142, 143].

Жінкам без важких симптомів радиться використовувати лубриканти на водній або силіконовій основі при статевих контактах і регулярно застосування тривало діючих вагінальних зволожувачів. Використання вагінальних лубрикантів прибирає дискомфорт під час статевого акту, що часто відчувають жінки з АК [14, 37, 65, 75, 78, 101, 129, 139, 142]. Вагінальні зволожувачі всмоктуються в слизову оболонку, накопичуючись в стінках піхви, тим самим імітують природні Вагінальні виділення. Вагінальні зволожувачі призначені для негормонального полегшення сухості піхви при АК, і їх використання має бути регулярним: від щоденного застосування до 1 разу на 2-3 дні. Їх частота використання прямо пропорційна вираженості атрофії (тобто чим важче ступінь атрофії, тим частіше застосування), а також ефект від їх застосування більш довгостроковий, ніж у лубрикантів і триває 2-3 день. Вагінальні зволожуючі засоби забезпечують полегшення, змінюючи вміст рідини в ендотелії і знижуючи значення вагінального рН, тим самим підтримують зволоження і кислотність. Тому вони корисні в застосуванні не тільки для жінок з симптомами АК, у яких скарги на диспареунію, але і для жінок, хто не живе статевим життям, але відчуває дискомфорт у повсякденному житті [10, 12, 13, 14, 15, 24, 25, 109, 123, 142].

Терапія естрогенами є золотим стандартом лікування. Весь клінічні рекомендації з лікування АК сходяться на думці, що найбільш поширеним і ефективним методом лікування є локальна гормональна терапія естрогенами в різних формах, так як вона досить швидко покращує Індекс дозрівання епітелію піхви і знижує рН піхви і усуває симптоми АК. Для лікування АК, що поєднується з симптомами клімактерію, використовують системну гормональну терапію. В інших випадках віддають перевагу локальній терапії,

яка дозволяє уникнути більшості системних побічних ефектів [9, 32, 36, 55, 63, 135, 180].

Дослідження показали, що на тлі прийому системної менопаузальної гормональної терапії (МГТ) у 25 % жінок можуть зберігатися симптоми АК в 75% випадків, в той час як локальна терапія ефективна в 80-90% випадків [23, 60, 75]. Препарати для локального застосування, що містять естроген, представлені у формі крему, таблеток, песаріїв/супозиторіїв, вагінального кільця, можуть містити естріол, кон'юговані еквін-естрогени (КЕЕ), естрадіол (E_2) або естрон. Із трьох природних естрогенів людського організму естріол має найкоротший період напіввиведення і найменшу біологічну активність [9, 78, 135].

Враховуючи слабку проліферативну дію на ендометрій при використанні естріолу, додаткове введення прогестагену не потрібно. Численні дослідження показали, що щоденне застосування естріолу в дозі 0,5 мг і 1 мг надає помітний проліферативний ефект на епітелій піхви [78, 101, 135].

Локальне застосування препаратів естріолу є безпечним і ефективним підходом в лікуванні АК, які не мають обмежень за віковим аспектом і тривалістю лікування. Вагінальний шлях введення естрогенів є ефективним методом лікування АК. Комбінація місцевої та системної терапії дозволяє досягти результатів в більш стислі терміни. Однак місцева терапія естрогенами при лікуванні АК має ряд переваг в порівнянні з системним введенням препаратів. Вона уникає метаболізм в печінці, мінімально впливає на ендометрій, має низьке гормональне навантаження, мінімальні побічні ефекти, не вимагає додавання прогестагенів, чинить в основному локальний ефект. Пацієнтка повинна бути проінформована про те, що ефект досягається після одного - трьох місяців лікування, що використання додаткових прогестагенів не є обов'язковим при використанні місцевих естрогенів і обов'язково приймати підтримуючу терапію після проведеного курсу лікування [58, 63, 75, 78, 101].

В даний час в літературі є попередні дані дослідження про локальне застосування тестостерону як про альтернативне лікування АК. Було показано, що інтравагінальне застосування тестостерону у вигляді монотерапії або в поєднанні з локальним естрогеном зменшує диспареунію, покращує зволоження слизових статевих шляхів, підвищує лібідо і задоволення статевим життям порівняно з плацебо [44, 78, 123]. Ефективність застосування відзначається при трьох разовому використанні в тиждень. Терапію тестостероном варто поки розглядати як клінічне дослідження: якщо жінка не відчула значні поліпшення протягом 6 місяців, терапію слід відмінити. Але перш, ніж тестостерон буде рекомендований в клінічній практиці, будуть потрібні подальші дослідження щодо застосування інтравагінального тестостерону [78, 123].

Ситуація з АК вимагає пошуку нових терапевтичних методів лікування. В одному з досліджень було показано, що вітамін D регулює ріст і диференціацію вагінального плоского епітелію, показуючи значні позитивні зміни індексу дозрівання піхви [6]. У недавньому подвійному сліпому, рандомізованому пілотному дослідженні місцеве лікування окситоцином проявилось поліпшенням симптомів вагінальної атрофії у жінок в постменопаузі [9, 63, 112, 135].

Пошук нових та ефективних методів лікування АК сприяв впровадженню і початку застосування лазерних технологій в сучасній гінекологічній практиці. Лазерна терапія відноситься до перспективних методів немедикаментозного лікування і являє собою застосування лазерного випромінювання з метою впливу неушкодженого характеру на фотофізичні і фотохімічні процеси, що відбуваються в живому організмі. Лазерне випромінювання характеризується монохроматичністю, когерентністю, поляризацією, високою спрямованістю. У тканинах організму лазерне випромінювання вибірково взаємодіє з біомолекулами-фотоакцепторами, максимум спектра резонансного поглинання яких збігається з довжиною

хвилі світлового потоку [1, 2, 35, 41, 43, 47, 80, 88, 102, 107, 108, 146, 149, 156, 169].

Лазерна терапія реалізується різноманітними біологічними ефектами. Серед можливих шляхів впливу лазерного випромінювання на біотканини виділяють електромагнітний, інформаційний та фотобіологічний вплив. Терапевтичні ефекти лазера визначаються тим, що він нормалізує мікроциркуляцію, підвищує енергетичний обмін, надає протизапальну, аналгетичну і антиалергічну дію, стимулює репаративні процеси, нормалізує загальний імунітет, підвищує резистентність організму [35, 41, 43, 102, 146, 168, 176].

В даний час лазерні технології все більш широко застосовуються в корекції генітоуринарних розладів, нетримання сечі, пролапсу геніталій, синдрому вагінальної релаксації, різних форм сексуальних дисфункцій, процедури омолодження піхви, поліпшення структури рубцевих змін піхви після оперативних та інших видів втручань [3, 35, 41, 43, 47, 67, 89, 92, 102, 146, 149, 153, 154, 155, 156, 168, 169].

Поступово накопичуються дані про клінічну ефективність і безпеку застосування. При об'єктивному обстеженні пацієток з АК, відзначено потовщення стінок піхви, збільшення показника тиску закриття уретри, подовження уретрального профілю, поліпшення якості життя пацієток [3, 35, 41, 43, 47, 67, 89, 169, 176, 182, 195].

Застосування лазера при АК у жінок в менопаузі і у пацієток після лікування гінекологічного раку показало, що через 3 міс після лазеротерапії, незалежно від причини розвитку атрофії, 70% пацієток вказали на відсутність ознак сухості піхви, 30% - на середній ступінь вираженості даного симптому, 90% жінок повідомили про відсутність диспареунії. Автори вважають лазерне лікування відмінною альтернативою для усунення симптомів вагінальної атрофії в період менопаузи і після гінекологічного раку [48, 59, 67, 90, 108, 146, 153, 145, 155, 156].

За даними багатьох дослідників, використання лазерного випромінювання в лікуванні генитоуринарного синдрому у жінок в менопаузі викликає значне поліпшення їх стану, що проявляється зменшенням сухості піхви і диспареунія, поліпшенням показників ICIQ-SF, зменшенням вираженості симптомів стресового нетримання сечі. Терапевтичні ефекти наступали швидко і були досить тривалими. [56, 59, 87, 88, 89, 90, 168, 169, 176].

Прийнято вважати, що терапевтичний ефект застосування лазерного випромінювання досягається за допомогою створення гіпертермії вагінального колагену з подальшим його ремоделюванням і синтезом нових колагенових волокон, що призводить до потовщення вагінальної тканини і поліпшення її еластичності. Збагачені новим колагеном тканини підтягуються, що покращує підтримку сечівника, зменшує гіпермобільність уретри, тим самим усуваючи симптоми нетримання сечі. Тепловий вплив лазерної енергії забезпечує відновлення нейрогуморальної регуляції тканини, сприяє утворенню нових судин, що призводить до усунення симптомів атрофії слизової оболонки піхви [3, 35, 41, 43, 47, 48, 59, 67, 88, 90, 69, 108, 147, 154, 168, 188, 195].

Відповідно до сучасної концепції, в основі головного ефекту лазерного випромінювання лежить фототермічна реконструкція тканин [35, 41, 43, 47, 48, 59, 67, 88, 90]. В результаті термічного пошкодження колагену утворюються білки теплового шоку і запускаються реакції клітинного імунітету. При цьому розвивається асептичне запалення, що викликає проліферацію фібробластів і стимулює синтез фібрилярних структур міжклітинного матриксу. Реакція клітинного імунітету триває протягом 21 доби, а перші волокна молодого колагену формуються до 24-ї доби [3, 35, 41, 43, 47, 48, 59, 147, 154, 168, 188, 195].

У біоптатах піхви після застосування лазерного лікування виявлено збільшення кількості і активності фібробластів, ущільнення сполучної тканини, поява судинних «нирок». Реактивні зміни вагінального епітелію

полягали в наростанні явищ акантозу. При біохімічному аналізі виявлено зниження в тканині вільного оксипроліну і оксилізіну, що вказувало на стабілізацію метаболізму колагену [3, 41, 43, 47, 48, 59, 147, 154, 168, 188, 195]. За даними імуногістохімії, зафіксовано посилення експресії Ki-67 в епітелії піхви і чотириразове збільшення експресії PDGFR-A в сполучній тканині, що вказувало на інтенсифікацію процесу неоангіогенезу [3, 96].

Існує гіпотеза, що вплив лазерного випромінювання обумовлює процеси альтерації в тканини з розвитком запалення асептичного типу. Первинна альтерація структур м'яких тканин запускає послідовний каскад змін мікроциркуляторного русла і стромальних елементів, який спрямований на активацію репаративних процесів і реалізується через підвищення судинної проникності і утворення нових клітинно-мезенхімальних елементів. Це викликає посилення проліферації фібробластів і стимулює колагеноутворення [3, 41, 43, 47, 48, 59, 147, 154, 168, 195].

A. Gaspar і співавт. (2017) показали, що лікування АК в менопаузі за допомогою лазерного випромінювання призводить до зміни тропізму слизової оболонки піхви, збільшення клітинності тканини, посилення ангіогенезу. У біоптатах піхви виявлені ознаки папіломатозу і базальноклітинної гіперплазії епітелію, повна відновна реакція на рівні власної пластинки і екстрацелюлярного матриксу [91, 92].

За даними Salvatore S. і співавт. (2015) застосування мікроаблативного фракційного лазера при АК в менопаузі призводить до ефективного ремоделювання сполучної тканини піхви, позитивно впливає на ультраструктуру і морфометричні характеристики колагенових і еластичних волокон і фібробласти [168, 169].

При аналізі біоптатів піхви у пацієток з АК після лікування фракційним лазером виявлено збільшення фібрилярного компонента позаклітинного матриксу і продуктів життєдіяльності фібробластів, ознаки активного неоангіогенезу, а також потовщення і підвищення глікогенового навантаження епітелію [147, 154, 168, 176, 195].

За даними N. Zerbimti і співавт. (2015), після впливу лазерного опромінювання на атрофовану слизову оболонку піхви у жінок в менопаузі відновлюється товщина вагінального епітелію зі значним вмістом в клітинах глікогену, виражений синтез фібробластами компонентів екстрацелюлярного матриксу, включаючи колаген і молекули основної речовини; відбувається формування сполучнотканинних сосочків, заглиблюються в епітелій і пронизаних кровоносними капілярами [195].

Важливо відзначити, що аблативні і неаблативні лазерні технології широко застосовуються в дерматології при лікуванні шрамів після акне, в процедурах омолодження шкіри, зменшенні периорбітальних зморшок і зморшок, викликаних фотостарінням [67, 102, 146, 153].

Існують дані, що лазерне випромінювання модифікує локальну тканинну секрецію основного фактора росту фібробластів (bFGF) і трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в шкірних ранах, що позитивно впливає на процеси їх загоєння та модулюючи секреторні шляхи цитокінів, обумовлює ремо-делірування тканин, що впливає на загоєння шкірних ран, покращує текстуру шкіри і зменшує гіперпігментацію [48, 59, 147, 154, 168, 195].

Вивчення механізмів фототермічного впливу лазера в дослідженнях *in vitro* показало можливість стимулювати продукцію колагену дермальними фібробластами людини за допомогою коротко-імпульсного теплового шоку. При цьому більшу кількість колагену продукували клітини, піддані 600C тепловому шоку в порівнянні з 450C шоком [65, 123, 139].

На вплив лазера за типом теплового шоку фібробласти реагують синтезом білків теплового шоку, які індукують запальну реакцію з подальшою репарацією тканини. У роботах *ex vivo* встановлено, що тепловий шок 600C стимулює фібробласти шкіри людини до збільшення експресії проколагенів типу I і типу III [147, 154, 168, 195]. Є відомості, що після декількох сеансів шліфування старіючої шкіри обличчя за допомогою лазера відбувається потовщення епідермісу, підвищується вміст колагену I, III і VII

типів, але зменшується загальний рівень еластину при одночасному збільшенні концентрації тропоеластіна [80, 81, 82]. На думку авторів, дана лазерна технологія є ефективним і цілком безпечним способом омолодження шкіри обличчя без будь-яких побічних явищ [147, 154, 168, 176, 195].

В експериментальному дослідженні продемонстровано, що обробка шкіри неодимовим лазером викликала дегенерацію колагенових волокон, які відновлювалися протягом 24 годин [47, 147]. При цьому ознаки запалення і зміни еластичних волокон не спостерігалися, а кількість фібробластів збільшилася на 28-й день. Це підтверджує гіпотезу, що лазерне випромінювання може викликати транзиторну дегенерацію колагенових волокон, зміст яких в подальшому відновлюється і зростає за рахунок збільшення популяції активних фібробластів [47, 147, 154, 168, 176, 195].

Таким чином, АК в жінок в ПМ в сучасній гінекологічній практиці залишається однією з найбільш складних проблем у зв'язку з широкою поширеністю, труднощами діагностики та лікування. Проведений аналіз літературних джерел щодо питань етіології та патогенезу захворювання, свідчить про багатофакторність умов його виникнення і розвитку, що пояснює багаточисельність терапевтичних підходів.

В сучасній гінекологічній практиці існують різні підходи до лікування АК у жінок в ПМ. Це обумовлено відмінністю превалюючого етіопатогенетичного фактора і ступенем вираженості симптомів. До теперішнього часу відсутні великі повномасштабні порівняльні дослідження різних методів лікування захворювання. Наявні в літературі дані відображають неоднозначні результати ефективності, довгостроковості і безпеки застосовуваних методів лікування АК.

В даний час пильна увага приділяється аналізу порушень сполучнотканинного статусу у жінок з АК. Але знання, отримані в цих дослідженнях, залишаються фрагментарними і до деякої міри суперечливими. Відповідно до опрацьованих нами концепцій альтерації метаболізму сполучної тканини, ключове значення в аномальному

ремоделюванні позаклітинного матриксу тканин піхви у жінок з АК в ПМ належить порушенню обміну колагену, еластину і трансформуючого фактора росту.

В останні десятиліття в гінекологічній практиці активно застосовуватися інноваційні лазерні технології. Накопичується клінічний досвід, який свідчить про перспективність застосування лазерного лікування в корекції проявів АК. У той же час структурні механізми терапевтичного впливу лазерного випромінювання на тканини уrogenітального тракту багато в чому залишаються неясними. У науковій літературі є небагато публікацій, в яких висвітлюються структурні реакції біологічної тканини на проведенне лазерного лікування, а морфогенетичні ефекти застосування лазерних технологій в лікуванні атрофічного кольпіту вивчені недостатньо.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Пучко МС, Бенюк ВО, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Момот АА. Сучасні напрямки лікування генітоуринарного синдрому з патогенетичної точки зору. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020; 1 (45): 41-53. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212237](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212237)
2. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Корнієць НГ, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС. Особливості кольпоцитологічного стану і біоценозу піхви у жінок менопаузального віку з атрофічним кольпітом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61): 65-70. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267688>

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертацію виконано на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця: КНП “Київський міський пологовий будинок № 3” та КЛ “Феофанія” ДУС.

2.1 Дизайн дослідження, загальна характеристика клінічних груп

Для досягнення поставленої нами мети розроблено програму дослідження, яка включала два основні етапи (рис 2.1.1).

На першому етапі проведено проспективне клініко-статистичне дослідження до участі в якому залучено 160 жінок постменопаузального віку з АК. В залежності від обраної тактики лікування жінок розподілено наступним чином: основна група – 55 жінок, які отримували терапію із застосуванням CO₂-лазеру, група порівняння – 40 жінок, які отримували лікування відповідно до запропонованого лікувального комплексу, контрольна група – 65 жінок, які отримували консервативну терапію. Обстеження та лікування пацієнок проводилось відповідно до діючих стандартів якості надання медичної допомоги МОЗ України.

Всіх жінок досліджуваних груп обстежено за показаннями, згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги № 1039 від 17.06.2022 року “Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді” та Наказу МОЗ України № 417 від 05.07.2011 “Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні” [16, 18].

Перший етап дослідження передбачав проведення проспективного клініко-статистичного аналізу, під час якого особлива увага приділялась соматичному здоров'ю, особливостям конституції тіла, гінекологічному та репродуктивному анамнезам, а також ускладненням під час пологів. У всіх пацієнок з АК напередодні призначення терапії, в сироватці крові

визначались концентрації маркерів синтезу - Total P₁NP і Total P₃NP які свідчать про активацію процесів синтезу колагену I і III типів та резорбції сполучної тканини Pyrilinks-D, який є продуктом деградації колагену, а також вміст мікроелементів - Mg²⁺, Ca²⁺ та Ca загальний. Повторне визначення показників проводилось в динаміці лікування через 3 та 12 місяців.

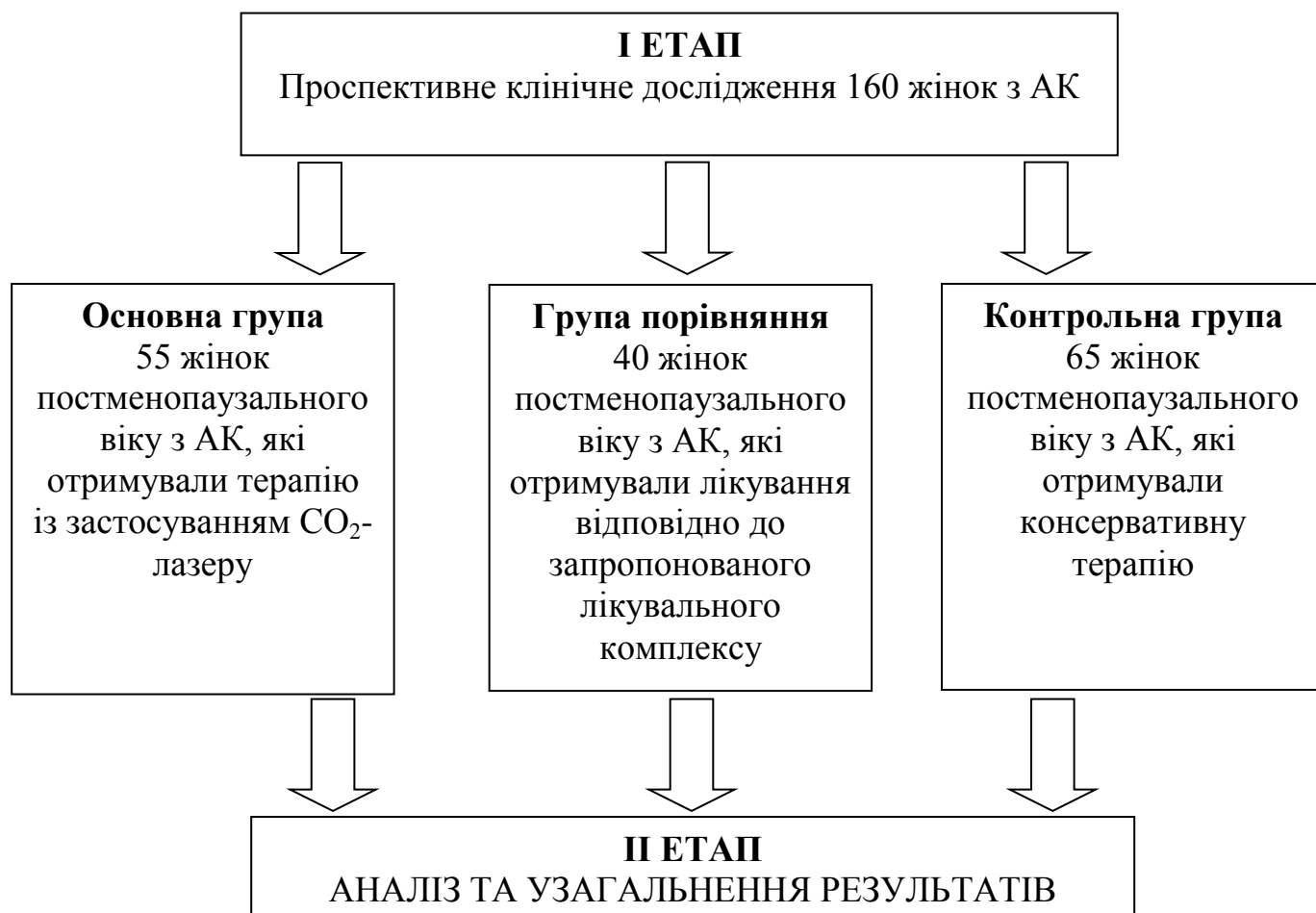


Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження

Усім жінкам проводилось визначення стану піхвового середовища (рН) за допомогою діагностичних тест-смужок. В разі зсуву рН піхвового вмісту $\geq 5,4$, проводилась оцінка ступеню чистоти піхви та кількості лейкоцитів за допомогою мікроскопічного дослідження. Для визначення наявності бактеріального вагінозу (БВ) хворим з АК виконували амінний тест. Проведення мікробіологічних досліджень виконувалось методом ПЛР з

детекцією результатів в режимі реального часу. Оцінка стану піхвового епітелію проводилась шляхом кольпоцитологічного дослідження.

Для жінок з III ступенем чистоти піхви напередодні терапії із застосуванням CO₂-лазера призначалось патогенетично-обумовлена місцева антибактеріальна терапія у поєднанні з підтримкою піхвового рН шляхом використання лактобактерій штамів *Lactobacillus rhamnosus GR – 1TM* – 10 мг і *Lactobacillus reuteri RC – 14TM* – 41 мг 1 капсула 2 раз на добу протягом 21 дня.

Для визначення особливостей якості життя у пацієток з АК проведено анкетування за допомогою спеціальних шкал та опитувальників: ІВЗ (шкала D. Barlow), розповсюдження вагінальних симптомів, в тому числі й залежно від тривалості менопаузи, розповсюдження вагінальних симптомів у сексуально активних жінок, в залежності від тривалості менопаузи, а також якість життя та психоемоційний стан. Для кількісного визначення симптомів АК та їх впливу на якість життя використовувався опитувальник VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire). Повторну оцінку якості життя в динаміці лікування ми проводили через 3 та 12 місяців від початку лікування.

З метою оцінки впливу лазерного випромінювання на стінку піхви проводилось світломікроскопічне та морфометричне вивчення особливостей будови слизової оболонки піхви та оцінка проліферативної функції її зразків взятих в довільному порядку у 30 пацієток до лікування та 12 пацієток групи порівняння через 3 місяці від початку лікування.

Жінкам основної групи та групи порівняння запропоновано 4 сеанси CO₂-лазеру з інтервалом 30-45 діб із потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками 1000 мкм. Жінкам з групи порівняння до запропонованого лазерного лікування додавалась місцева гормональна терапія – супозиторії, що містять 0,5 мг естріолу, однократно на добу протягом першого місяця з подальшим зниженням дозування до однієї аплікації двічі на тиждень упродовж 12 місяців, магнія лактату дигідрату в дозі 470 мг по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 12 місяців у поєднанні з

вагінальними супозиторіями, до складу яких входять 5 мг гіалуронової кислоти, 20 мг екстракту насіння центелли азійської, 60 мг екстракту календули, 60 мг екстракту алое та 2 мг ефірної олії чайного дерева починаючи з 2 місяця лікування по 1 супозиторію 2 рази на тиждень впродовж 11 місяців. Жінки контрольної групи отримували лише місцеву гормональну терапію – супозиторії, що містять 0,5 мг естріолу, однократно на добу протягом першого місяця з подальшим зниженням дозування до однієї аплікації двічі на тиждень упродовж 12 місяців.

На другому етапі дослідження проводилось порівняння отриманих результатів.

Критерії включення в дослідження: згода жінки, пацієнтки в постменопаузі, тривалість менопаузи 1-20 років, інформована згода на участь у дослідженні, відсутність МГТ протягом 6 місяців до початку проведення дослідження, відсутність системної або місцевої антибактеріальної терапії протягом 1 місяця до початку проведення дослідження, відсутність гострої екстрагенітальної патології, відсутність гострих запальних процесів органів малого таза, відсутність онкологічних захворювань.

Критерії виключення з дослідження: наявність гормонозалежних пухлин, вагінальна кровотеча неясної етіології, тромбози (венозні та артеріальні), в тому числі й в анамнезі, гострі та хронічні захворювання печінки (до нормалізації показників функціональних проб печінки), порфірія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, червоний плоский лишай, склероатрофічний лишай, простий хронічний лишай, ЗПСШ, відмова пацієнта від участі в дослідженні на будь-якому етапі.

Дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 126 від 13.11.2019). Інформовану згоду пацієнтів на участь в дослідженні отримано.

2.2 Методи дослідження та методики лікування

Протягом роботи ми використовували стандартний спектр клінічних і лабораторних досліджень згідно нормативам надання амбулаторної і стаціонарної акушерсько-гінекологічної допомоги, затверджений уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги № 1039 від 17.06.2022 року “Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді” та наказом МОЗ України № 417 від 05.07.2011 “Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні”

Загальноклінічне дослідження. Під час загальноклінічного дослідження проводився огляд пацієток та збір анамнестичних даних. Особливу увагу приділяли даним анамнезу (вік, освіта, професійні шкідливості, алергологічний анамнез, шкідливі звички, сімейний стан), менструальній функції, кількості пологів в анамнезі, гінекологічним і соматичним захворюванням, перенесеним оперативним втручання та оцінці суб'єктивних скарг. При клінічному обстеженні оцінювався характер статури та індекс маси тіла (ІМТ). При огляді в дзеркалах та бімануальному дослідженні оцінювались розвиток зовнішніх статевих органів, характер оволошіння, стан слизової піхви і шийки матки, ступінь атрофічних змін, наявність петехій, мікротріщин, ерозій і запалення, еластичність і вологість тканин піхви, кількість трансудату та стан м'язів тазового дна. Всі дані фіксувалися в індивідуальній анкеті пацієнта.

Визначення концентрації маркерів синтезу і резорбції сполучної тканини та мікроелементів. Дослідження концентрації маркерів синтезу (Total P₁NP – аміно-термінальний пропептид проколагену I типу та Total P₃NP – аміно-термінальний пропептид проколагену III типу) і резорбції СТ (Pyrilinks-D) в сироватці крові жінок обстежуваних груп проводили на автоматичному аналізаторі Cobas-411. Дослідження концентрації Mg²⁺, Ca²⁺ та Са загального проводили на автоматичному аналізаторі електролітів з використанням набору реактивів Easylyte (Medica, США). Дослідження

проводились методом імуноферментного аналізу (ІФА) в біохімічній лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Кольпоцитологічні дослідження проводили відповідно до рекомендацій М. Г. Арсеньєвої (1977) після фарбування піхвових мазків за методом Шора в лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Цитологічне дослідження. Цитологічне дослідження зішкрібів епітелію вагінальної та цервікальної частин шийки матки за стандартною методикою. Зішкріб отримували за допомогою шпателью Ейра шляхом легкого натискання на слизову оболонку. Мазки фарбувалися азур-еозином за методом Романовського-Гімзи протягом 5-7 хвилин. Дослідження проводилось в лабораторія КЛ “Феофанія” ДУС.

Дослідження біоценозу піхви. Оцінка кислотності піхвового середовища (рН) проводилась з використанням діагностичних тест-смужок СІТОЛАВ (Pharmasco, Україна).

Оцінку ступеня чистоти піхви та кількості лейкоцитів проводили під час мікроскопічного дослідження. Зразок матеріалу отримувався з задне-бокового склепіння піхви, цервікального каналу та уретри. Відбиток матеріалу наносився на предметне скло та фарбувався за Грамом або з використанням метиленового синього.

Для визначення наявності бактеріального вагінозу (БВ) виконувався амінний тест. Під час огляду в дзеркалах на предметне скло наносились кілька крапель піхвових виділень та змішували з 10% розчину гідроксиду калію у співвідношенні 1:1. Результати оцінювались з використанням стандартного напівкількісного методу (Є. Ф. Кіра, 1995 р).

Мікробіологічне дослідження піхвових виділень виконувалось методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу. Зішкріб брався з задне-бокових склепінь піхви та цервікального каналу стерильним одноразовим зондом, який розташовувався в пластиковій пробірці об'ємом 1,5 мл з транспортним середовищем для біопроб. Взяття, обробку і зберігання матеріалу проводили відповідно до інструкції комплекту реагентів

для виділення ДНК з біологічного матеріалу ПРОБА-НК-ПЛЮС або ПРОБА-ГСПЛЮС. Дослідження проводилось в лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Оцінка якості життя. Для кількісного визначення симптомів АК та їх впливу на якість життя ми використовували анкету “Vulvovaginal Symptoms Questionnaire (VSQ)” (див. додатки), яка базується на визначенні вульвовагінальних симптомів і є модифікацією опитувальника Skindex16V - валідізованого опитувальника для оцінки впливу симптомів захворювань шкіри на якість життя пацієнтів. VSQ-анкета дозволяє розглянути вплив АК на розвиток симптомів, стан емоційного фону, на загальну і сексуальну якість життя жінок в постменопаузі [68, 73].

Для оцінки ступеня атрофічних змін піхви і визначення якості життя пацієнок в ПМ з АК ми використовували Індекс вагінального здоров'я (ІВЗ) (Bachmann G, 1994). ІВЗ розраховували як середнє арифметичне суми балів значень (див. додатки).

Оцінювання індексу вагінальних симптомів проводилось за 5-ти бальною шкалою, запропонованою D. Barlow. Градація відповідей поділялась наступним чином: 1 бал – незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя; 2 бали – дискомфорт, періодично впливає на повсякденне життя; 3 бали – виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя; 4 бали – виражені проблема, постійно впливає на повсякденне життя; 5 балів – вкрай виражена проблема, що заважає жити.

Лазерне лікування. З метою корекції проявів АК жінкам основної групи та групи порівняння з використанням апарату SmartXide2+V2LR та насадки SmartXide2 V2LR (виробництво Італія) проводилось 4 сеанси лазерного опромінювання з інтервалом 30-45 діб з потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками – 1000 мкм. Пацієнтку розташовували на гінекологічному кріслі як для проведення гінекологічних маніпуляцій, зовнішні статеві органи та піхву обробляли водним розчином хлоргексидину 0,05% та просушували марлевими тампонами. Безпосередньо напередодні проведення сеансу лазерного лікування проводилась обробка

пристінку піхви топовним знеболюючим кремом. Через 10 хв після обробки знеболюючим кремом виконувався сеанс лазерної терапії в 3 і D-імпульсний режим. Обробка тканин лазерним променем проводилась з використанням 90-градусного піхвового зонда (рис. 2.2.1), обережно введеного до рівня шийки сечового міхура.



Рис. 2.2.1. Піхвовий зонд

В подальшому, з метою забезпечення повноцінної обробки передньої нижньої третини піхви та зовнішнього уретрального проходу проводилось обертання та відведення зонда. Проведення лікувального сеансу також передбачало вплив лазерної енергії продовж загальної довжини піхви шляхом обертання зонда на 360 градусів. Використання даного лазера дозволило індивідуально для кожної пацієнтки обирати параметри випромінювання і здійснювати ретельний контроль над взаємодією між тканиною та променем з досягненням бажаного лікувального.

Процедура із застосуванням лазера виконувалась без госпіталізації та анестезіологічного забезпечення в умовах амбулаторного режиму, що супроводжувалось швидким відновлюванням та не обмежувало повсякденне життя пацієнок. Тривалість однієї процедури не перевищує однієї години

(зазвичай до 20 хв). Процес відновлення тканин відбувався поступово, тому первинна оцінка результатів лікування виявлялась можливою лише через півтора-два місяці

Терапія зі використанням CO₂-лазера є безпечним та сучасним методом, який успішно застосовується для лікування АК в США та країнах Європи і є перспективною альтернативою консервативного лікування [23, 35, 43, 75, 146, 148, 155]. Наразі в Україні відсутні нормативні документи, які б обумовлювали проведення лазерного лікування у жінок з АК. Проведення лазерного лікування узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 126 від 13.11.2019). Інформовану згоду пацієнтів на проведення терапії із застосуванням CO₂-лазера отримано. Лікування із використанням CO₂-лазера проводилось на базі КЛ “Феофанія” ДУС.

Методика світлооптичного дослідження біоптатів піхви. Для патоморфологічного дослідження біоптати передньої стінки піхви отримували до початку лікування і через 3 місяця після проведення двох сесій лікування CO₂-лазером. Для світлової мікроскопії зразки тканини фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Проводку матеріалу виконували в автоматі для гістологічної обробки тканин STP (“Carl Zeiss”, Німеччина) і заливали в парафін. Під час заливки зразків дотримувались пошарового орієнтування тканини. Парафінові зрізи товщиною 4-5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином в комбінації з реакцією Перлса, по ван Гізону з додатковим фарбуванням еластичних волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили PAS-реакцію. Для приготування напівтонких зрізів фрагменти тканини розміром не більше 1 мм³ фіксували в 4% розчині параформальдегіду при температурі 4°C, постфіксували в 1% розчині чотириокису осмію, потім дегідрували в етанолах зростаючої концентрації та абсолютному ацетоні за стандартною методикою електронної мікроскопії та заливали в суміш епона і аралдита. Напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм виготовляли на ультратомах LKB III (Швеція) і Leica ULTRACUT EM UC7

(Leica, Німеччина), фарбували азуром II і виконували PAS-реакцію з дофарбуванням азуром II. Світлооптичне вивчення парафінових і напівтонких зрізів проводили в універсальному дослідницькому мікроскопі «Leica DM 4000B» (Німеччина). Мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери «Leica DFC 320» (Німеччина) і комп'ютерної програми «Leica QWin V3». Дослідження проводилось в лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Методика морфометричного аналізу. Морфометричне дослідження слизової оболонки піхви проводили на парафінових зрізах при збільшенні в 400 разів за допомогою комп'ютерної програми «Leica QWin V3». У кожному зрізі досліджували не менше 5 полів зору. Визначали товщину багат шарового плоского незроговілого епітелію (мкм), число профілів мікросудин в тестовій площі ($61171,56 \text{ мкм}^2$), діаметр кровоносних капілярів (мкм), об'ємну щільність капілярів подепітеліальної кровоносної мережі (у відсотках до загальної площі подепітеліальної стромы). Підраховували загальну кількість фібробластів і кількість синтетично активних фібробластів на площі 10000 мкм^2 .

При оцінці патоморфологічних змін слизової оболонки піхви застосовували напівкількісний аналіз в балах. Вираженість кожного аналізованого ознаки оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 - відсутність ознаки, 1 - слабо виражена ознака (виявлення ознаки на площі не більше 20% від площі всього зрізу), 2 - помірно виражена ознака (виявлення ознаки на площі не більше 50% від площі всього зрізу), 3 - значно виражена ознака (виявлення ознаки на площі більше 50% від площі всього зрізу). Дослідження проводилось в лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Методика імуногістохімічного аналізу. Імуногістохімічне дослідження проліферативної функції епітелію піхви проводили на парафінових зрізах з використанням маркера клітинної проліферації KI-67. Застосовували непрямий двокроковий метод (первинні антитіла і система візуалізації фірми Spring, США). Після стандартної процедури депарафінації

зрізів в ксилолах і спиртах низхідній концентрації проводили блокування ендогенної пероксидази: на кожен зріз наносили 3% розчин перекису водню (Hydrogenperoxide block), залишали на 10 хв при кімнатній температурі, потім зрізи промивали в TBS (2 рази по 5 хв).

Демаскування проводили кип'ятінням стекол в мікрохвильовій печі LG1744U при потужності 420W протягом 20 хв в цитратному буфері (pH 6.0). Для блокування неспецифічних сайтів зв'язування з антитілами наносили казеїновмісний розчин (Protein Block), залишали на 10 хв при кімнатній температурі, після чого промивали в 2 порціях TBS по 5 хв.

Інкубацію з первинними антитілами (в розведенні 1:100) проводили у вологій камері при температурі 25°C протягом 45 хв, після інкубації промивали 2 рази в TBS по 5 хв. Наносили Complement на 10 хв для посилення сигналу, потім зрізи осушували і наносили вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (HRP Conugate), які залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після чого препарати промивали в TBS (4 рази по 5 хв). Хромоген 3,3'-діамінобензидин (DAB) наносили на зрізи на 5 хв при кімнатній температурі (розведення 1 мкл DAB plus Chromogen до 50 мкл DAB plus Substrat), після чого зрізи промивали дистильованою водою, деактивуючи DAB в ємності з розчином перманганату калію. Після промивання в дистильованій воді зрізи дофарбовували гематоксиліном (протягом 1 хв) і для завершення реакції поміщали в проточну воду на 10 хв з подальшою дегідратацією в спиртах зростаючої концентрації, просвітленням в ксилолі і укладенням в полістирол.

Результати імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом підрахунку кількості мічених KI-67 ядер епітеліоцитів в базальному і парабазальному шарах вагінального епітелію з використанням універсального мікроскопа «Leica DM 4000B» (Німеччина), в кожному випадку аналізували не менше 500 клітин. Індекс мічених ядер виражали у відсотках. Мікрофотографії отримували з використанням цифрової фотокамери «Leica DFC 320»

(Німеччина) і комп'ютерної програми “Leica QWin V3”. Дослідження проводилось в лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Статистичні методи дослідження. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 14.0. Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$. Графіки й рисунки виконували за допомогою пакету програм „Microsoft Office-2013” та Microsoft Office SR 2 для програм Windows 10. Співставлення результатів дослідження виконували шляхом множинного кореляційного аналізу з вирахуванням коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона.

2.3 Розроблений комплекс діагностичних та лікувальних заходів для пацієнок в постменопаузі з атрофічним кольпітом

Жінки контрольної групи отримували лікування за загальноприйнятою методикою, регламентованою діючим уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги № 1039 від 17.06.2022 року “Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді”, яке передбачало призначення супозиторіїв, що містять 0,5 мг естріолу, однократно на добу протягом першого місяця з подальшим зниженням дозування до однієї аплікації двічі на тиждень упродовж 12 місяців.

Враховуючи виявлені патогенетичні особливості розвитку АК, які пов'язані, в першу чергу, з дисбалансом в продукції та деградації колагену, жінкам основної групи та групи порівняння призначалось 4 сеанси лазерного опромінювання з інтервалом 30-45 діб з потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками – 1000 мкм. Впровадження в практику лікування АК сечі CO₂ лазера є патогенетично-обумовленим, адже його позитивний ефект реалізується фототермічної реконструкція тканин, яка

проявляється у вигляді скорочень колагенових волокон, стимуляції процесів неоколлагеногенезу, і як наслідок, підвищенні тону та еластичності тканин піхви. Дана реакція стимулює вироблення колагену I типу та синергічно пригнічення продукції колагену III типу та Pyrilinks-D. Під час CO₂-опромінювання в слизовій оболонці піхви відбуваються контрольоване термічне ураження (48-72 год), еритема, виділення хімічних медіаторів запалення, руйнування старих колагенових волокон, мобілізація фібробластів (30 днів), синтез нового колагену, ремоделювання тканин (45-60 днів), ліквідація медіаторів запалення, поява нових колагенових волокон та формування структурованого колагенового каркасу [3, 35, 43, 59, 102, 155].

В даний час доведено вплив дефіциту магнію на структуру сполучної тканини, зокрема, на колаген, еластин, протеоглікани та колагенові волокна. Наявні літературні дані свідчать про те, що вплив дефіциту магнію на сполучну тканину призводить до уповільнення синтезу всіх структурних компонентів, посилення їх деградації, що значимо погіршує механічні характеристики тканини. Міцність і якість структур сполучної тканини багато в чому залежать від наявності балансу між кальцієм і магнієм. При дефіциті магнію і нормальному або підвищеному рівні кальцію зростає активність протеолітичних ферментів-металопротеїназ-ферментів, що викликають ремоделювання (деградацію) колагенових волокон, незалежно від причин, що викликали аномалії в структурі сполучної тканини, що призводить до надмірної її деградації. Враховуючи виявлену під час дослідження недостатність Mg²⁺ ми призначали жінкам групи порівняння магнія лактата дігідрата 470 мг по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 12 місяців. Включення до комплексу лікувальних заходів у жінок групи порівняння магнія лактата дігідрата сприяло стійкому та тривалому підвищенню концентрації Mg⁺ в сироватці крові у поєднанні зі зниженням рівнів Ca²⁺ та Ca загального, що дозволило потенціювати ефект від застосування CO₂-лазеру.

Всім жінкам напередодні застосування CO₂-лазера виконувалась рН-метрія та бактеріоскопічний аналіз піхвових виділень. Пацієнткам, у яких визначалась III ступінь частоти піхвового мазку додатково проводилось поглиблене обстеження піхвового біоценозу, яке передбачало мікробіологічне дослідження методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу до найбільш частих збудників інфекційних ускладнень.

В подальшому, в залежності від отриманих результатів, жінкам пропонувалась патогенетично-обумовлена санація піхви з урахуванням виявлених мікроорганізмів у поєднанні з підтримкою піхвового рН шляхом використання лактобактерій штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1*TM – 10 мг і *Lactobacillus reuteri RC-14*TM – 41 мг 1 капсула 2 раз на добу протягом 21 дня

Враховуючи особливості стінки піхви у жінок в постменопаузі, спричинені дефіцитом естрогену, віковими метаболічними змінами в судинних сплетеннях піхви, які призводять до стоншення її слизової оболонки, припиненні проліферативних процесів у вагінальному епітелії, зменшенні продукції глікогену епітеліальними клітинами, зниженні кількості або повному зникненню лактобацил, підвищення рН, ми призначали жінкам групи порівняння та контрольної групи місцеву гормональну терапією – супозиторії, до складу яких входить 0,5 мг естріолу один раз на добу протягом першого місяця з подальшим зменшенням дозування до одної аплікації два рази на тиждень впродовж 12 місяців, що сприяло покращенню метаболізму колагену в тазовій фасції.

Додатково до запропонованої терапії з метою відновлення та покращення трофічних властивостей слизової оболонки піхви жінкам групи порівняння пропонувались вагінальні супозиторії, до складу яких входять 5 мг гіалуронової кислоти, 20 мг екстракту насіння центелли азійської, 60 мг екстракту календули, 60 мг екстракту алое та 2 мг ефірної олії чайного дерева починаючи з 2 місяця лікування по 1 супозиторію 2 рази на тиждень впродовж 11 місяців. Гіалуронова кислота як природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню

та усуненню запальної реакції (зменшує почервоніння), зміцненню стінок піхви, проявляє зволожуючі властивості при сухості слизової оболонки піхви. Екстракт календули сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні та імуностимулюючі властивості. Екстракт алое сприяє підсиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви. Алое містить вітамін С, який пригнічує ріст патогенних бактерій, забезпечує зниження рН піхви, сприяє відновленню оптимальних показників рН і підтримці нормальної мікрофлори піхви. Ефірна олія чайного дерева виявляє потужні протизапальні, протигрибкові та бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви. Екстракт насіння центелли азійської виявляє антиоксидантні, регенеративні і антисептичні властивості, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви. Включення до комплексної терапії у жінок групи порівняння даних вагінальних супозиторії сприяло покращенню репаративних властивостей тканини та активації процесів неколагенезу в стінці піхви.

Отже, удосконалений комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для пацієнок атрофічним кольпітом в постменопаузі полягає в наступному:

1. Діагностичні дії :обстеження згідно стандартів якості МОЗ, рН-метрія, бактеріоскопічний аналіз виділень, для пацієнок з III і більше ступенем чистоти піхви – бактеріологічний аналіз виділень методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу.

2. Патогенетично-обумовлена санація піхви з урахуванням виявлених мікроорганізмів у поєднанні з підтримкою піхвового рН шляхом використання лактобактерій штамів *Lactobacillus rhamnosus GR – 1TM* – 10 мг

і *Lactobacillus reuteri RC – 14TM* – 41 мг 1 капсула 2 раз на добу протягом 21 дня.

3. Призначення 4 сеансів CO₂-лазера з використанням насадки SmartXide2 V2LR з інтервалом 30-45 діб з потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками – 1000 мкм.

4. Призначення вагінальних супозиторіїв, до складу яких входить 0,5 мг естріолу один раз на добу протягом першого місяця з подальшим зменшенням дозування до одної аплікації два рази на тиждень впродовж 12 місяців

5. Призначення вагінальні супозиторіїв, до складу яких входять 5 мг гіалуронової кислоти, 20 мг екстракту насіння центелли азійської, 60 мг екстракту календули, 60 мг екстракту алое та 2 мг ефірної олії чайного дерева починаючи з 2 місяця лікування по 1 супозиторію 2 рази на тиждень впродовж 11 місяців.

6. Призначення магнія лактата дігідрата 470 мг по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 12 місяців.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Пучко МС, Бенюк ВО, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Момот АА. Сучасні напрямки лікування генітоуринарного синдрому з патогенетичної точки зору. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020; 1 (45): 41-53. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212237](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212237)

2. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Олешко ВФ, Момот ОА. Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 51-56. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265473>

3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС, Веретельник ЯІ. Оцінювання ефективності комплексного підходу в лікуванні атрофічного кольпіту з патогенетичного погляду. Репродуктивна ендокринологія. 2022; 4 (66): 26-31. doi: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.26-31>

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

Всі обстежені жінки знаходились у віці від 50 до 75 років, середній вік становив $56,3 \pm 2,4$ роки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл жінок за віком (роки) (абс. ч., %)

Вік жінок, роки	Кількість обстежених жінок (n = 160)
50 – 57	65 (40,6)
58 – 64	49 (30,6)
65 – 70	29 (18,2)
71 – 75	17 (10,6)

У зареєстрованому шлюбі перебували 134 (83,7%), незареєстровані сімейні відносини відзначала 26 жінка (16,3%). Достовірна більшість жінок, які звертались за медичною допомогою мали вищу освіту – 97 (60,2%). Решта жінок мали середню професійну освіту – 63 (39,8%) ($p < 0,05$).

Тривалість менопаузи у пацієток обстежених груп знаходилась у межах від 1 року до 20 років. Середнє значення тривалості постменопаузи становило $7,6 \pm 3,2$ роки (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Тривалість менопаузи у жінок обстежених груп (роки) (абс. ч., %)

Вік жінок, роки	Кількість обстежених жінок (n = 160)
ПМ 1-5 років	87 (54,4)
ПМ 6-10 років	37 (23,1)
ПМ 11-15 років	23 (14,4)
ПМ 16-20 років	13 (8,1)

Середнє значення маси тіла обстежених жінок становила $76,2 \pm 12,1$ кг, росту – $162,6 \pm 6,1$ см. Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) становило $28,1 \pm 5,0$, що вказувало на наявність зайвої ваги (табл. 3.3). Відповідно до ІМТ недостатня вага відзначалась у 21 (13,1%) жінок. Значення ІМТ, еквівалентне нормальній вазі відзначалось у 46 (28,8%) обстежених. У 93

(58,1%) обстежених жінок відзначалась надмірна вага та ожиріння (наявність зайвої ваги – 66 (41,3%), ожиріння – 27 (16,8%).

Таблиця 3.3

Показники ІМТ у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 160)
< 18,5	21 (13,1)
18,5 – 24,9	46 (28,8)
25,0-29,9	66 (41,3)
> 30	27 (16,8)

Кожна з досліджуваних жінок відмічала наявність соматичної захворюваності. В той же час, звертає на себе увагу високий рівень поєднаної соматичної патології, яку відзначено у 127 (79,4%) жінок. В структурі екстрагенітальної (табл. 3.4) захворюваності переважали: захворювання серцево-судинної системи – 101 (63,1%), шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – 89 (55,6%).

Таблиця 3.4

Хронічні захворювання в анамнезі в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 160)
Захворювання ССС	101 (63,1%)
Хвороби очей	54 (33,6%)
Захворювання дихальної системи	39 (24,4)
Захворювання опорно-рухової системи	43 (26,9)
Захворювання щитоподібної залози	27 (16,9)
Захворювання сечовивідних шляхів	61 (38,1%)
Захворювання ШКТ, печінки й ЖВШ	89 (55,6%)
Ожиріння	49 (30,6)
Захворювання ЛОР органів	16 (10,0)

У майже кожній третій з обстежених жінок відзначались хвороби очей – 54 (33,6%), сечовивідних шляхів – 61 (38,1%), захворювання органів дихання – 39 (24,4%), захворювання опорно-рухової системи – 43 (26,9%) та ожиріння – 49 (30,6%). Окремо слід відзначити, що в структурі соматичної захворюваності реєструвались стани, пов'язані з атрофічними змінами

слизових оболонок – атрофія слизових оболонок носа (100 – 62,5%) та атрофічні гастрити (27 – 30,3%).

Аналізуючи гінекологічний анамнез (табл. 3.5) ми звернули увагу високий рівень запальних захворювань жіночої статеві системи – 107 (66,9%), фонових та передракових захворювань шийки матки – 94 (58,8%) інфекцій, що передаються статевим шляхом – 69 (43,1%) та порушення менструального циклу – 67 (41,9%). Майже кожна третя жінка відзначала операції на матці та придатках – 37 (23,1%) в анамнезі та ознаки менопаузального синдрому – 43 (26,9%). Практично кожна шоста жінка відзначала в анамнезі ендометріоз – 31 (19,4) та лейоміому матки – 24 (15,0%).

Таблиця 3.5

Гінекологічні захворювання в обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 160)
Запальні захворювання ЖСТ	107 (66,9)
Захворювання ШМ	94 (58,8)
ІПСШ	69 (43,1)
Полікістоз яєчників	9 (5,6)
Неплідність	7 (4,4)
Ендометріоз	31 (19,4)
Лейоміома матки	24 (15,0)
ПМЦ	67 (41,9)
Операції на матці та придатках	37 (23,1)
Захворювання молочної залози	16 (10,0)
Менопаузальний синдром	43 (26,9)

Аналізуючи паритет пацієнток ми виявили, що 23 (14,4%) жінки не мали пологів в анамнезі (табл 3.6). Решта жінок з пологами в анамнезі відзначили наявність ускладнень, в тому числі поєднаних, таких як, розриви промежини та піхви I-II ступеня – 73 (78,4%) та III ступеня – 7 (7,5%).

Розриви піхви та шийки матки в пологах відмічали 26 (27,9%). Оперативне розродження в анамнезі відмічали 20 (21,5%) пацієнток,

включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією.

Таблиця 3.6

Паритет обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 160)
Не мали пологів в анамнезі	23 (14,4)
Мали пологи в анамнезі	137 (85,6)

Лише 44 (32,1%) жінки мали фізіологічний перебіг пологів в анамнезі (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Ускладнення в пологах в анамнезі у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 93) *
Розрив промежини I ступеня	41 (44,1)
Розрив промежини II ступеня	32 (34,4)
Розрив промежини III ступеня	7 (7,5)
Розриви піхви	19 (20,4)
Розриви шийки матки	27 (29,0)
Накладання акушерських щипців	6 (6,5)
Накладання вакуум-ексTRACTОРА	14 (15,1)
Епізіотомія/-рафія	33 (35,5)
Перінеотомія/-рафія	11 (11,8)
Примітка: * - розраховано від загальної кількості жінок, які мали патологічний перебіг пологів в анамнезі – 93.	

Таким чином, всі обстежені жінки знаходились у віці 50-75 років, середній вік становив $56,3 \pm 2,4$ роки. Середнє значення тривалості постменопаузи становило $7,6 \pm 3,2$ роки. Для пацієнток обстежених груп виявилось характерним переважання жінок з індексом маси тіла 18,5-24,9 та 25,0-29,9

Кожна з досліджуваних жінок відмічала наявність соматичної захворюваності, в структурі якої переважали захворювання серцево-судинної системи – 101 (63,1%), шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – 89 (55,6%). Окремо слід відзначити, що в структурі

соматичної захворюваності реєструвались стани, пов'язані з атрофічними змінами слизових оболонок – атрофія слизових оболонок носа (10 – 62,5%) та атрофічні гастрити (27 – 30,3%).

В структурі гінекологічної захворюваності переважали запальні захворювання жіночої статеві системи – 107 (66,9%), фонові та передракові захворювання шийки матки – 94 (58,8%) інфекцій, що передаються статевим шляхом – 69 (43,1%) та порушення менструального циклу – 67 (41,9%).

Привертає на себе увагу структура ускладнень попередніх пологів, які обтяжувались розривами промежини та піхви I-II ступеня – 73 (53,3%), оперативним розродженням – 20 (14,6%), включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією.

Отже, наявність захворювань з атрофічними проявами в соматичному анамнезі, високий відсоток захворювань жіночої статеві системи, фонових та передракових захворювань шийки матки, інфекцій, що передаються статевим шляхом, порушень менструального циклу, а також ускладнень в пологах створювало преморбідний фон формування атрофічних проявів слизової оболонки піхви в постменопаузі.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС, Веретельник ЯІ. Оцінювання ефективності комплексного підходу в лікуванні атрофічного кольпіту з патогенетичного погляду. Репродуктивна ендокринологія. 2022; 4 (66): 26-31. doi: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.26-31>
2. Бенюк ВО, Пучко МС, Момот АА, Ковалюк ТВ. Оцінка ефективності застосування фракційного CO₂-лазера в лікуванні уродинамічних порушень у жінок з генітоуринальним синдромом. Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». м. Київ, 17 вересня 2021 року: 25-26.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З АТРОФІЧНИМ КОЛЬПІТОМ НАПЕРЕДОДНІ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ.

4.1 Особливості обміну сполучної тканини та мікроелементів у жінок з атрофічним кольпітом.

Аналізуючи стан волокнистої СТ у жінок в ПМ з АК ми досліджували концентрації маркерів синтезу колагену I (Total P₁NP) та III (Total P₃NP) типів які свідчать про активацію процесів синтезу колагену I та III типів та Pyrilinks-D, який є продуктом деградації колагену.

Для жінок всіх груп з АК виявилось характерним достовірне зниження середньої концентрації маркера синтезу колагену I типу на 62,8% від мінімального значення фізіологічної норми (ФН) що свідчить про уповільнення процесів утвореного колагену [160, 175] (21,4±3,2 нг/мл, ФН – 30,9-57,6 нг/мл; p<0,05) (Рис 4.1.1).

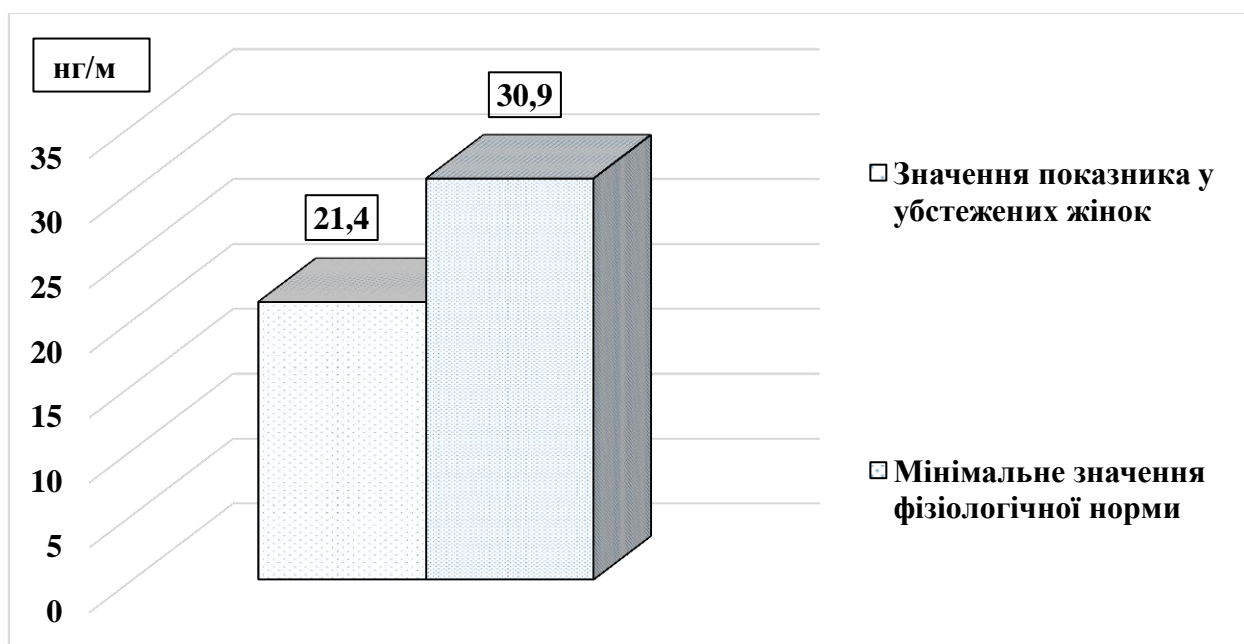


Рис. 4.1.1. Середнє значення концентрації маркера синтеза сполучної тканини Total P₁NP у жінок з АК (нг/мл).

Середнє значення концентрації маркера синтезу колагену ІІІ типу у жінок з АК виявилось достовірно підвищеним на 56,8% від максимального значення ФН ($31,2 \pm 2,8$ нг/мл, ФН – 0,6-19,9 нг/мл; $p < 0,05$) (Рис. 4.1.2).

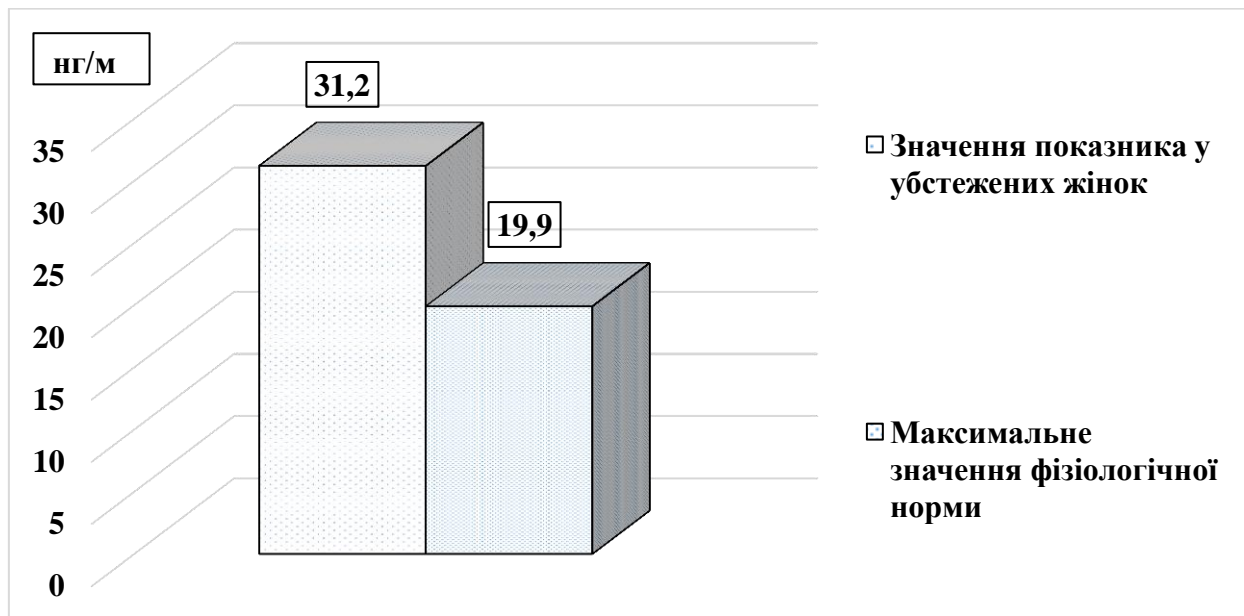


Рис. 4.1.2. Середнє значення концентрації маркера синтезу сполучної тканини Total P₃NP у жінок з АК (нг/мл).

Середнє значення концентрації маркера резорбції СТ Pyrilinks-D у жінок досліджуваних груп достовірно перевищував максимальне значення ФН на 45,9% ($12,8 \pm 0,21$ нмоль/л, ФН – 3,0-7,4 нмоль/л; $p < 0,05$) (Рис. 4.1.3).

Зміна співвідношення колагенів І і ІІІ типів за рахунок зменшення колагену І типу потенціюється, в тому числі, й фізіологічним для ПМ зниженням плазмової концентрації Е2 і П. Колаген є головним протеїном репродуктивного апарату жінки, утримання концентрації якого на фізіологічному рівні має провідне значення у виконанні підтримуючої функції органів репродуктивної системи, впливає на стан піхви та виконання obturaciyної функції уретри [22, 34, 125, 160].

На сьогодні є доведеним факт впливу дефіциту магнію на структуру СТ, зокрема, на колаген, еластин, протеоглікани, а також на колагенові волокна. Вплив дефіциту магнію на сполучну тканину призводить до

уповільнення синтезу всіх структурних компонентів, посиленню їх деградації, що значимо погіршує механічні властивості СТ [20, 125, 175, 178, 189].

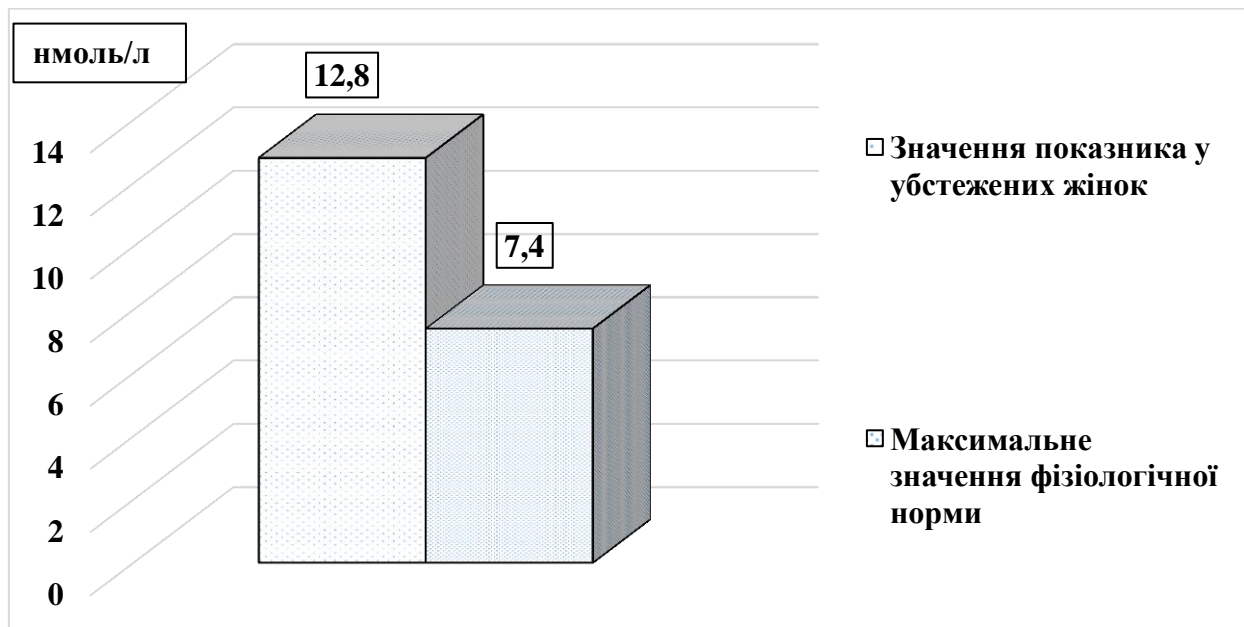


Рис. 4.1.3. Середнє значення концентрації маркера резорбції сполучної тканини Puyilinks-D у жінок з АК (нмоль/л).

Досліджуючи вміст Mg^{+} у пацієток з АК напередодні запропонованої терапії, ми звернули увагу на недостовірне зниження середнього значення показника мікроелементу в середньому на 13% від мінімального значення ФН ($0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, ФН – 0,66-1,07 ммоль/л; $p > 0,05$) (рис. 4.1.4). Дефіцит магнію не має патогномонічних клінічних ознак. Однак полісимптомність цього стану дозволяє на підставі клінічної картини з великою часткою ймовірності запідозрити його дефіцит у пацієнта. Міцність і якість структур сполучної тканини багато в чому залежать від наявності балансу між кальцієм і магнієм. При дефіциті магнію і нормальному або підвищеному рівні кальцію зростає активність протеолітичних ферментів-металопротеїназ-ферментів, що викликають ремоделювання (деградацію) колагенових волокон, незалежно від причин, що викликали аномалії в структурі сполучної тканини, що призводить до надмірної її деградації [6, 34].

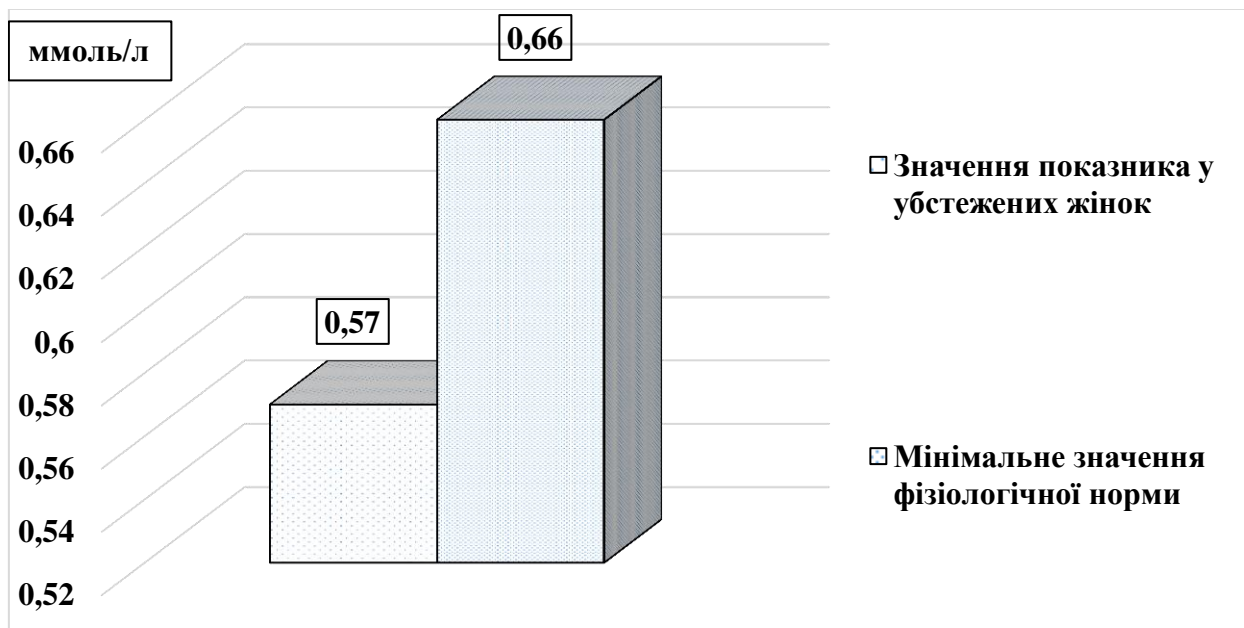


Рис. 4.1.4. Середнє значення концентрації Mg^{+} у жінок з АК (ммоль/л).

Враховуючи вищенаведене, у жінок досліджуваних груп ми досліджували концентрацію Ca^{2+} та Ca загального. Середнє значення концентрації Ca^{2+} виявилось достовірно вищим на 4,5% порівняно від максимального значення ФН. ($1,38 \pm 0,01$ ммоль/л, ФН – 1,08-1,32 ммоль/л; $p < 0,05$). Аналогічна тенденція відзначалась й відповідно до середньої концентрації Ca загального. (рис. 4.1.5).

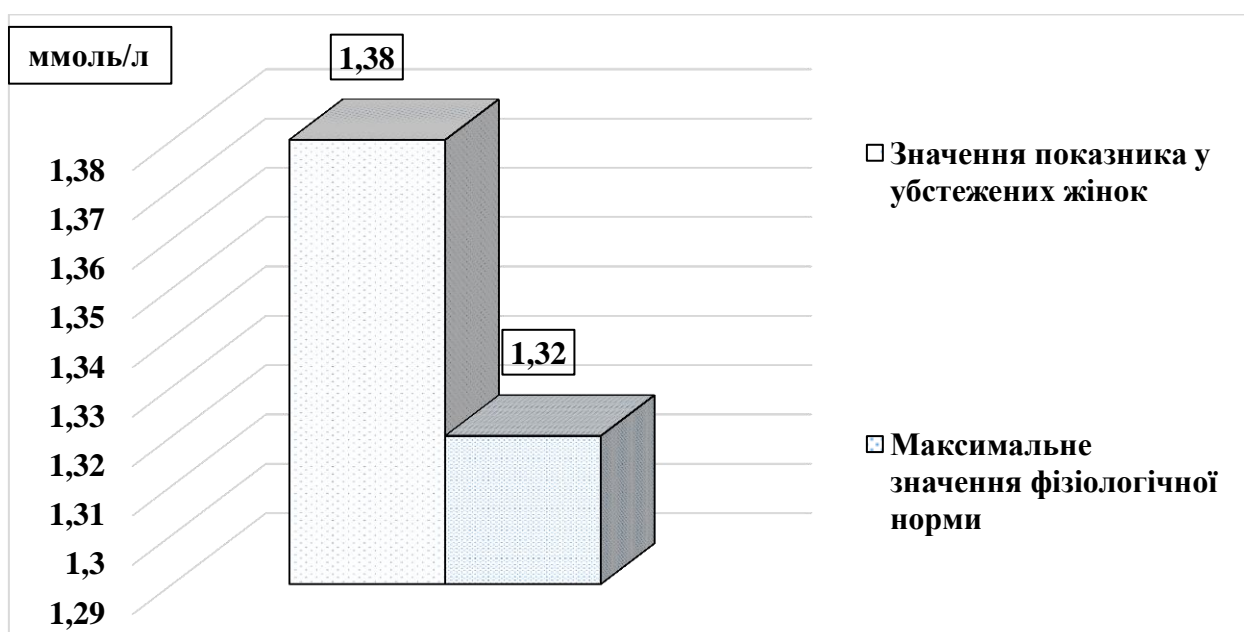


Рис. 4.1.5. Середнє значення концентрації Ca^{2+} у жінок з АК (ммоль/л).

Отримані результати свідчать про достовірне підвищення середнього значення концентрації Са загального в плазмі крові жінок в ПМ з АК на 3,4% порівняно з максимальним значенням фізіологічної норми. ($2,64 \pm 0,03$ ммоль/л, ФН – 2,15-2,55 ммоль/л ммоль/л; $p < 0,05$) (рис. 4.1.6).

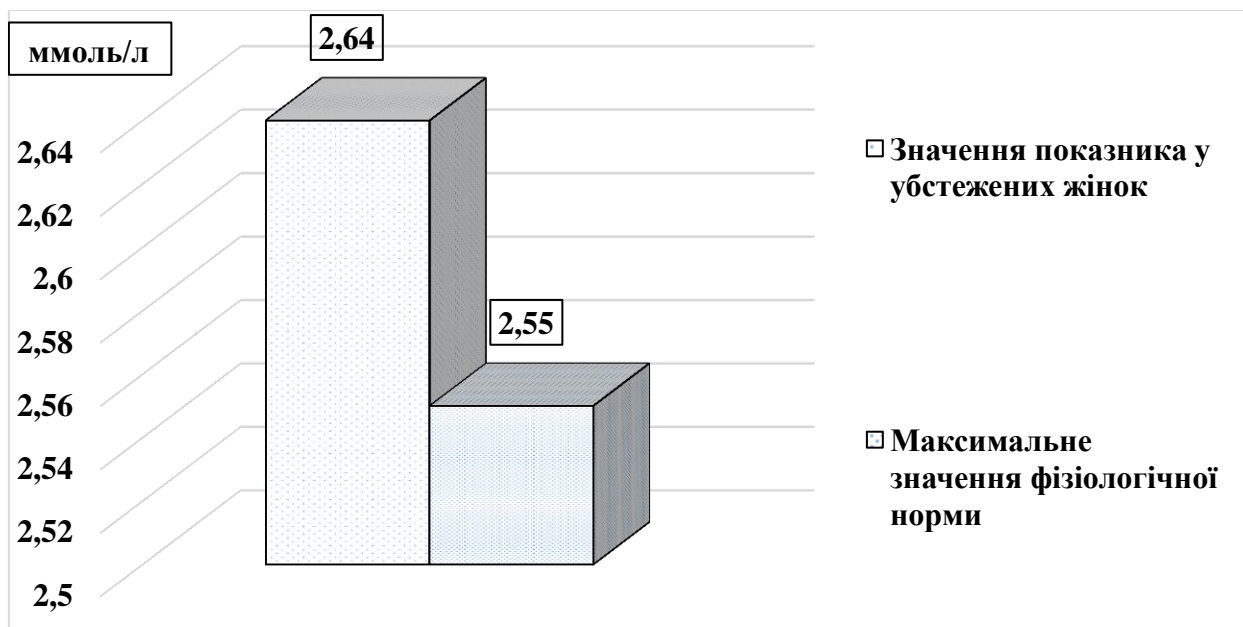


Рис. 4.1.6. Середнє значення концентрації Са загального у жінок з АК (ммоль/л).

Гомеостаз магнію і кальцію в організмі залежить від адсорбції елементів в кишківнику, процесів реабсорбції в ниркових каналцях, гормональної регуляції і від харчового раціону, тому що останній є єдиним джерелом їх надходження в організм. Магній надає регулюючий вплив на використання організмом кальцію. Недостатнє надходження магнію в організм призводить до відкладення кальцію не тільки в кістках, але і в м'яких тканинах і різних органах [127, 175]. Загальновідома роль іонів кальцію у фізіологічному функціонуванні СТ. Саме Са загальний є регулятором різноманітних внутрішньоклітинних процесів: іонізований кальцій забезпечує проведення специфічного трансмембранного сигналу в клітину завдяки змінам власної концентрації, визначає гнучкість волокон еластину та бере участь в активації центрів еластаз, визначаючи властивості

СТ. Тому порушення концентрації кальцію загального та його іонізованої форми погіршують властивості як самої СТ, так і органів, до складу яких вона входить. Це підтверджують і результати кореляційного аналізу, які виявили наявність зворотнього зв'язку великої сили ($r = -0,8324$) між концентрацією кальцію загального та маркером синтезу СТ Total P₁NP у сироватці крові жінок в ПМ з АК (рис. 4.1.7).

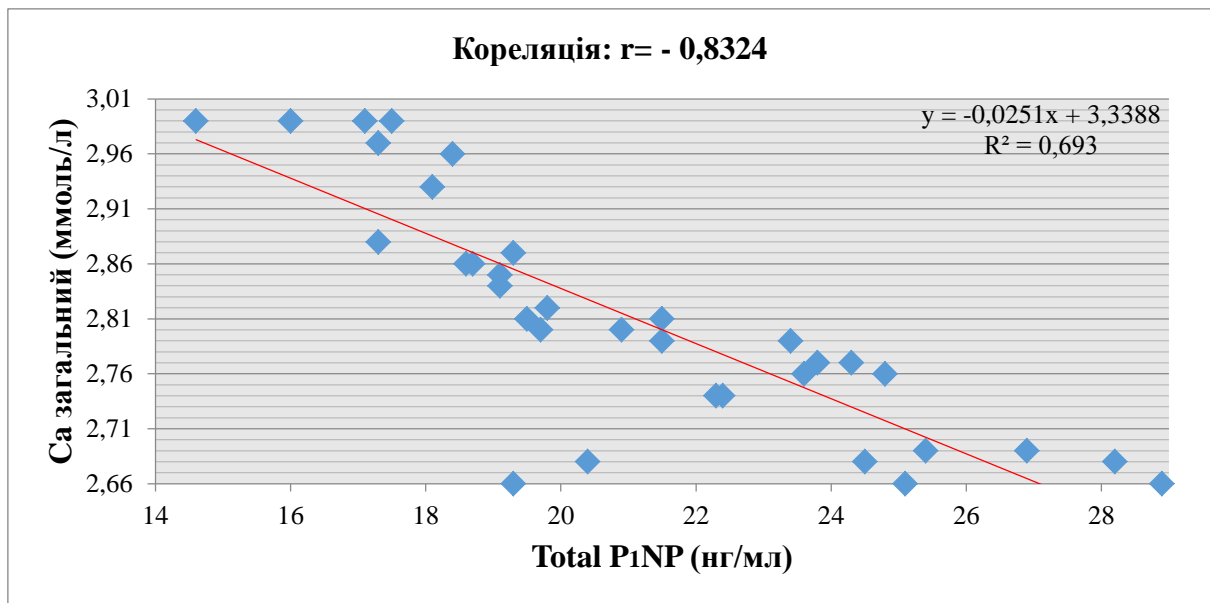


Рис. 4.1.7. Зворотна кореляційна залежність ($r = -0,8324$) концентрації Са загального та маркера синтезу сполучної тканини Total P₁NP.

Таким чином, для жінок в ПМ з АК притаманне порушення процесів утворення й дозрівання СТ. Виявлені зміни реалізуються за рахунок зниження біосинтезу маркера синтезу колагену I типу (Total P₁NP) на тлі синергічного підвищення концентрації маркерів синтезу колагену III типу (Total P₃NP) та резорбції колагену Pyrilinks-D. Зазначені особливості з високим ступенем вірогідності, можна розглядати як предиктори розвитку АК. Дисбаланс основних мікроелементів, що впливають на стан СТ, сприяє прогресуванню процесів потоншення слизової оболонки піхви та маніфестації АК. Наведені дані обґрунтовують доцільність використання

лазерного випромінювання та призначення магнієвого насичення у жінок в ПМ з АК.

4.2 Визначення кольпоцитологічних особливостей піхвого епітелію та оцінка стану біоценоза піхви у жінок з атрофічним кольпітом.

У всіх 160 (100,0%) жінок зареєстровано гіпоестрогенний та атрофічні типи мазків. Запальний тип виявлено у 116 (72,5%), цитолітичний тип у 14 (8,6%), змішаний тип піхвових мазків у 30 (18,6%) обстежених жінок (рис 4.2.1).

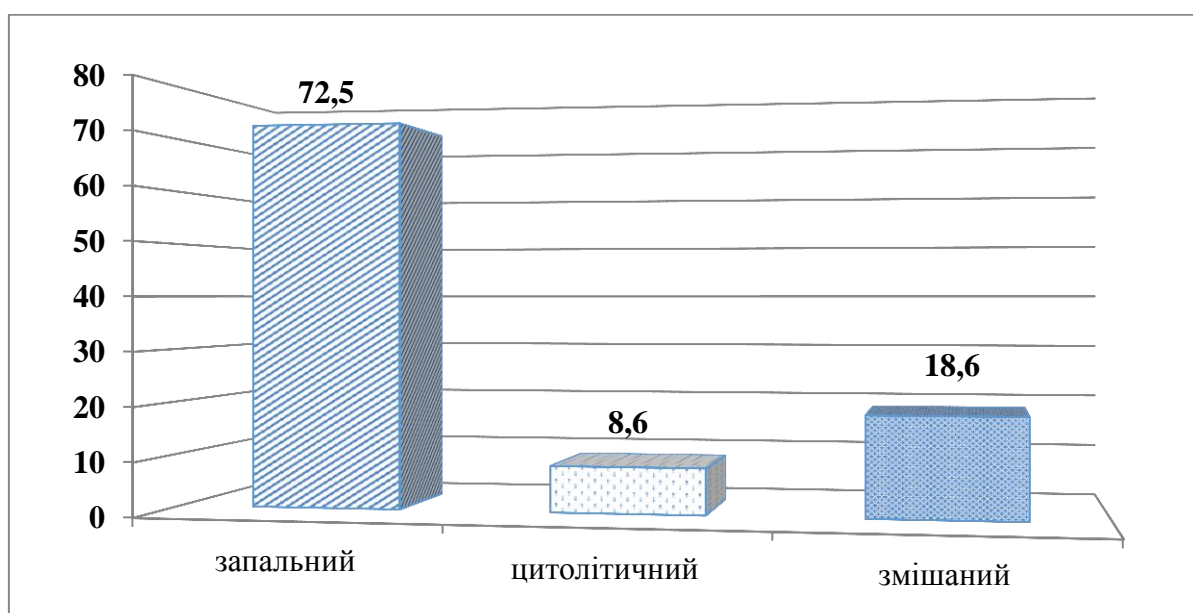


Рис. 4.2.1. Розподіл піхвових мазків за кольпоцитологічним типом у жінок з АК, %

Під час первинного скринінгу стану біоценозу піхви шляхом рН-метрії у 126 (78,6%) жінок значення показника рН зміщувалось в лужний бік і коливалось в межах 5,2 – 6,6, а середнє значення становило $5,8 \pm 0,37$, що стало приводом для проведення ретельного дослідження піхвового біотопу.

Бактеріоскопічний аналіз виділень демонструє, що у 83 (65,9%) жінок патологічними значеннями рН виявило III ступінь чистоти піхвового мазка (табл. 4.2.1), а у 23 (14,4%) жінки відзначено позитивний тест на БВ, що в

поєднанні з виявленням в аналізах виділень із ЦК *Gardnerella vaginalis* і/або *Atopobium vaginae* стало підставою для встановлення діагнозу БВ.

Про наявність запальної реакції в піхви у жінок з АК також свідчить різке зниження кількості *Lactobacillus spp* у поєднанні зі збільшенням лейкоцитів і клітин злуценого епітелію. У кожної третьої 37 (29,4%) жінки визначалась наявність грибів роду *Candida*. Отже, вже на первинному етапі амбулаторного обстеження пацієнок в ПМ з АК за результатами скринінгових методів – рН-метрії піхвового вмісту й бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень отримано підстави для формування групи жінок щодо поглибленого культурального дослідження з метою визначення етіологічних чинників патологічного мікробіоценозу статевих шляхів.

Таблиця 4.2.1

Результати мікроскопії піхвових виділень у жінок в ПМ з АК (абс., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 126)
Велика кількість епітеліальних клітин	83 (65,9)
Лейкоцити:	
поодинокі	6 (4,8)
до 10 в полі зору	14 (11,1)
½ поля зору	83 (65,9)
усе поле зору	23 (18,3)
Грампозитивні палички	49 (38,9)
Грамнегативні палички	47 (37,3)
Грампозитивні коки	38 (30,2)
Гриби роду <i>Candida</i>	37 (29,4)
Змішана флора	81 (64,3)
Позитивний амінний тест	23 (14,4)

Визначення цитологічного профілю жінок в ПМ з АК демонструє переважання цитологічної відповіді “NILM”, у 98 (61,3%). Запальний тип “ASCUS” виявлено у 34 (21,2%) пацієнок. Цитологічна відповідь, “ASC-H” встановлено у 28 (17,5%) (Табл. 4.2.2).

Наступний етап дослідження передбачав ретельне вивчення піхвового біоценозу у 83 жінок з III ступенем чистоти піхви, яке передбачало

проведення кількісного та якісного аналізу ПЛР піхвових виділень з детекцією результатів в режимі реального часу.

Таблиця 4.2.2

Результати цитологічного обстеження у жінок з СЛМ (абс., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 160)
NILM	98 (61,3)
ASCUS	34 (21,2)
ASC-H	28 (17,5)

Під час культурального дослідження встановлено суттєве зниження кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, достатня кількість яких відмічено у 9 (10,8%) обстежених жінок. Середня концентрація *Lactobacillus spp.* знаходилось на рівні $lg\ 2,1 \pm 0,21$ КУО/мл, що свідчить про суттєве зниження опорних резервів піхви проти патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів. Факультативно-анаеробні мікроорганізми виявлено у 34 (40,6%) жінок в ПМ з АК, а їх концентрація не перевищувала допустиму норму. Серед облигатно-анаеробна мікрофлора найбільша кількість випадків – 23 (27,7%) проходила на комбінацію *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, а їх середня концентрація становила яка становила $lg\ 4,7 \pm 0,38$ КУО/мл. На другому місці серед випадків виявлення знаходилась асоціація *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, яка встановлювалась у 18 (21,7%) жінок, а їх концентрація становила $lg\ 4,0 \pm 0,35$ КУО/мл. На третьому місці за частотою виявлення знаходився *Atopobium vaginea* – 10 (12,0%) обстежених жінок, середнє значення концентрації якого становило $lg\ 3,4 \pm 0,28$ КУО/мл (табл. 4.2.3).

Таким чином, для жінок в ПМ з АК виявились характерним гіпоестрогенний та атрофічні типи мазків у комбінації запальним, цитолітичним та змішаним типами. Визначення цитологічного профілю демонструє переважання цитологічних відповідей “NILM” 98 (61,3%) жінок.

Таблиця 4.2.3

Кількісні та якісні результати культурального аналізу вагінальних виділень у жінок з АК з III ступенем чистоти піхви (абс., %, lg КУО/мл)

№	Виявлені типи мікроорганізмів	Кількість обстежених жінок (n=83)	
Нормофлора			
1.	<i>Lactobacillus spp.</i>	9 (10,8)	2,1±0,21
Факультативно-анаеробні мікроорганізми			
2.	<i>Enterobacteriaceae</i>	22 (26,5)	3,3±0,24
3.	<i>Streptococcus spp.</i>	7 (8,4)	3,1±0,33
4.	<i>Staphylococcus spp.</i>	5 (6,0)	2,2±0,21
Облігатно-анаеробні мікроорганізми			
5.	<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	23 (27,7)	4,7±0,38
6.	<i>Eubacterium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
7.	<i>Sneathis spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	3 (3,6)	2,4±0,18
8.	<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
9.	<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	4 (4,8)	1,7±0,14
10.	<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	18 (21,7)	4,0±0,35
11.	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6 (7,2)	1,4±0,13
12.	<i>Atopobium vaginea</i>	10 (12,0)	3,4±0,28
13.	<i>Ureaplasma (urealiticum+parvum)</i>	2 (2,4)	2,3±0,22
14.	<i>Mycoplasma genitalium</i>	2 (2,4)	2,2±0,18

В якості скринінгового методу відбору пацієнток для поглибленого бактеріологічного обстеження вагінального біотопу доцільно використовувати тест-смужки для визначення рН-піхвового вмісту. Результати первинного визначення біоценозу піхви за допомогою бактеріоскопічного методу демонструють основні варіанти патологічних проявів: кандидоз, бактеріальний вагіноз та вагініт. Результат поглибленого вивчення біоценозу статевих шляхів, методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу демонструє суттєве зниження кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, на фоні домінування облігатно-анаеробна мікрофлора - *Gardnerella vaginalis* у поєднанні з *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp* та *Atopobium vaginea*.

4.3 Оцінка якості життя у жінок з атрофічним кольпітом.

З метою кількісної оцінки симптомів АК та їх впливу на якість життя ми використовували опитувальник VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire) [68, 73]. Розподіл вагінальних симптомів у пацієток з АК представлено в таблиці 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

Розподіл вагінальних симптомів у пацієток з АК (абс.ч, %)

Показники	Кількість обстежених жінок (n=160)
Свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах	61 (38,1)
Печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах	75 (46,9)
Біль в піхві та зовнішніх статевих органах	46 (28,8)
Подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах	64 (40,0)
Сухість в піхві та зовнішніх статевих органах	127 (79,4)
Виділення зі статевих шляхів	36 (22,5)
Неприємний запах виділень за статевих шляхів	38 (23,8)

Переважає більшість жінок скаржилась на відчуття сухості в піхві та зовнішніх статевих органах – 127 (79,4%). Майже половина респонденток відмічали печіння і поколювання – 75 (46,9%) та подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах – 64 (40,0%). Скарги на свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах пред'являла 61 (38,1%) пацієтка. Практично кожна третя пацієтка відмічала біль в піхві та зовнішніх статевих органах – 46 (28,8%), патологічні виділення зі статевих шляхів 36 (22,5%) та неприємний запах виділень за статевих шляхів – 38 (23,8%).

Враховуючи прогресуючий характер перебігу АК, ми оцінювали динаміку зміни вагінальних симптомів залежно від тривалості постменопаузи (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

Розподіл вагінальних симптомів у жінок з АК залежно від тривалості постменопаузи (абс.ч., %)

Скарги	ПМ 1-5 років (n=87)	ПМ 6-10 років (n=37)	ПМ 11-15 років (n=23)	ПМ 16-20 років (n=13)
Свербіж	34 (39,1)	15 (40,5)	6 (26,1)	4 (30,7)
Печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах	45 (51,7) *	16 (43,2) •	5 (21,7)	6 (46,2) □
Біль в піхві та зовнішніх статевих органах	22 (25,3)	15 (40,5) •	4 (17,4)	2 (15,4)
Подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах	37 (42,5)	13 (35,1)	8 (34,8)	1 (7,7)
Сухість в піхві та зовнішніх статевих органах	58 (66,7)	29 (78,4)	15 (65,2)	8 (61,5)
Виділення зі статевих шляхів	22 (25,3)	11 (29,7)	5 (21,7)	1 (7,7)
Неприємний запах виділень за статевих шляхів	21 (24,1)	11 (29,7)	4 (17,4)	2 (15,4)
Примітка: * - статистично достовірні відмінності між 3 та 1 групами (p<0,05) • - статистично достовірні відмінності між 3 та 2 групами (p<0,05) □ - статистично достовірні відмінності між 3 та 4 групами (p<0,05)				

Відмічено достовірні різниці серед кількості скарг на печіння і поколюванні в піхві та ЗСО серед пацієток з тривалістю МП 11-15 років (ПМ 1-5 років – 45 (51,7%), ПМ 6-10 років – 16 (43,2%), ПМ 11-15 років – 5 (21,7%), ПМ 16-20 років – 6 (46,2%) ($p < 0,05$) та серед кількості скарг на болі в піхві та ЗСО серед пацієток з тривалістю ПМ 11-15 років (4 (17,4%) та пацієток з тривалістю ПМ 6-10 років 15 (40,5%) ($p < 0,05$). Достовірної різниці в скаргах на: свербіж в піхві та ЗСО (ПМ 1-5 років – 34 (39,1%), ПМ 6-10 років – 15 (40,5%), ПМ 11-15 років – 6 (26,1%), ПМ 16-20 років – 4 (30,7%) ($p > 0,05$), подразнення в піхві та ЗСО (ПМ 1-5 років – 37 (42,5%), ПМ 6-10 років – 13 (35,1%), ПМ 11-15 років – 8 (34,8%), ПМ 16-20 років – 1 (7,7%), сухості в піхві та ЗСО (ПМ 1-5 років – 58 (66,7%), ПМ 6-10 років – 29 (78,4%), ПМ 11-15 років – 15 (65,2%), ПМ 16-20 років – 8 (61,5%), виділеннях за статевих шляхів (ПМ 1-5 років – 22 (25,3%), ПМ 6-10 років – 11 (29,7%), ПМ 11-15 років – 5 (21,7%), ПМ 16-20 років – 1 (7,7%) та неприємного запаху виділень зі статевих шляхів (ПМ 1-5 років – 21 (24,1%), ПМ 6-10 років – 11 (29,7%), ПМ 11-15 років – 4 (17,4%), ПМ 16-20 років – 2 (15,4%) в залежності від тривалості менопаузи не відзначено ($p > 0,05$).

З метою оцінки інтенсивності вагінальних симптомів використовувалась шкала D. Barlow (1997), яка дозволяє оцінити вплив симптоматики АК на повсякденне життя (табл. 4.4.3).

Тільки 14 (8,8%) жінок розцінювали інтенсивність вагінальних проявів як «незначна проблема». Майже чверть жінок (29 – 18,1% та 39 – 22,5% відповідно) розцінювали прояви як «дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя» та як «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя». Більше третини опитаних – 58 (36,3%) розцінювали прояви як «виражені проблема, що постійно впливає на повсякденне життя». І 23 (14,4%) жінки відзначали прояви як «вкрай виражена проблема, що заважає жити».

Таблиця 4.3.3

Оцінки інтенсивності вагінальних симптомів за шкалою D. Barlow
(абс.ч, %)

Показники	Кількість обстежених жінок (n=160)
1 бал - незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя	14 (8,8)
2 бали - дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя;	29 (18,1)
3 бали - виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя	36 (22,5)
4 бали - виражені проблема, що постійно впливає на повсякденне життя	58 (36,3)
5 балів - вкрай виражена проблема, що заважає жити	23 (14,4)

Для аналізу скарг, пов'язаних з порушеннями сексуальної функції, враховувалися дані сексуально активних жінок. Серед учасниць дослідження активне статеве життя було у 76 пацієток (47,5%) (табл. 4.3.4). Біль при статевих контактах відмічала практично кожна третя сексуально-активна жінка в ПМ 1-5 років – 29 (61,7%), в ПМ 6-10 років – 12 (57,1%) та в ПМ 16-20 років – 2 (66,7%), і майже кожна в ПМ 11-15 років – 4 (80,0%). На сухість при статевих контактах скаржились майже дві треті жінок в ПМ 1-5 років – 33 (70,2%) та в ПМ 16-20 років – 2 (66,7%) і практично кожна в ПМ 6-10 років – 18 (85,7%) та в ПМ 11-15 років – 4 (80,0%).

Таблиця 4.3.4

Розподіл вагінальних симптомів у сексуально активних жінок в залежності від тривалості постменопаузи (абс.ч., %)

Показник	ПМ 1-5 років (n=47)	ПМ 6-10 років (n=21)	ПМ 11-15 років (n=5)	ПМ 16-20 років (n=3)
Біль при статевих контактах	29 (61,7)	12 (57,1)	4 (80,0)	2 (66,7)
Сухість при статевих контактах	33 (70,2)	18 (85,7)	4 (80,0)	2 (66,7)
Кров'яні виділення при статевих контактах	5 (10,6)	2 (9,5)	1 (20,0)	1 (33,3)

Скарги на кров'яні виділення при статевих контактах відмічали 5 (10,6%) в ПМ 1-5 років, 2 (2,9%) в ПМ 6-10 років, 1 (20,0%) в ПМ 11-15 років та 1 (33,3%) в ПМ 16-20 років.

Наведені дані демонструють суттєве прогресування симптоматики АК в залежності від тривалості постменопаузи, збільшуючи поширеність скарг.

За результатами анкетування нами оцінено вплив АК на якість життя, психоемоційний стан і сексуальну активність у обстежуваних респонденток. Дані представлені в таблицях 4.3.5-4.3.6.

Під час анкетування більше половини респонденток відповіли ствердно на питання стурбованості у зв'язку з наявністю, можливим погіршенням і прогресуванням симптомів АК – 106 (66,3%), а також відзначали зниження настрою через наявність симптомів – 101 (63,1%). Майже кожна друга пацієнтка відчувала збентеження 69 (43,1%) через прогресування симптомів АК.

Таблиця 4.3.5

Результати оцінки якості життя і психоемоційного стану у пацієнток з АК, абс.ч, %

Показники	Кількість обстежених жінок (n=160)
Чи турбує Вас наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування?	106 (66,3)
Чи турбує Вас зовнішній вигляд ваших зовнішніх статевих органів?	45 (28,1)
Чи засмучуєтеся Ви через наявність симптомів?	101 (63,1)
Ви відчуваєте збентеження через симптоми?	69 (43,1)
Чи впливають симптоми на Ваше спілкування з оточуючими людьми?	27 (16,9)
Чи впливають симптоми на Ваше бажання спілкуватися з оточуючими людьми?	14 (8,8)
Чи впливають симптоми на Вашу щоденну активність?	39 (24,4)

Окремі пацієнтки відзначили зниження бажання спілкуватися з оточуючими людьми 27 (16,9%) і відчували дискомфорт у щоденній активності 39 (24,4%).

Таблиця 4.3.6

Оцінка якості сексуального життя жінок в постменопаузі, абс.ч, %

Показники	Кількість обстежених жінок (n=160)
Чи важко вам проявити ніжність (потяг, прихильність) через наявність даних симптомів?	49 (30,6)
Чи впливають симптоми на ваше бажання бути близькою з партнером?	111 (69,4)
Чи впливають ці симптоми на ваші сексуальні стосунки з партнером?	121 (75,6)

Майже кожна третя респондентка відмічала – 49 (30,6%) відмічала важкість в прояві ніжності через наявність симптоматики АК. Дві третини опитаних (111 – 69,4% та 121 – 75,6% відповідно) відмічали вплив симптоматики АК на бажання бути близькою з партнером та на сексуальні стосунки.

Таким чином, наведені дані демонструють значний вплив симптоматики АК на якість життя жінок в постменопаузі. Провідними вагінальними симптомами виявились сухість в піхві та ЗСО – 127 (79,4%), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 75 (46,9%), подразнення в піхві та ЗСО – 64 (40,0%). Найбільша кількість зазначених проявів відмічалась у жінок з тривалістю менопаузи 1-5 років (сухість в піхві та ЗСО – 58 (66,7%), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 45 (51,7%), подразнення в піхві та ЗСО – 37 (42,5%) та 6-10 років (сухість в піхві та ЗСО – 29 (78,4%), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 16 (43,2%), подразнення в піхві та ЗСО – 13 (35,1%). Переважна більшість опитаних оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя» – 36 (22,5%) та як «виражені проблема, що постійно впливає на повсякденне життя» – 58 (36,3%). В той же час, серед 76 сексуально-

активних жінок біль при статевих контактах та сухість при статевих контактах виявилась найбільш поширеною серед жінок з тривалістю постменопаузи 11-15 років – 4 (80,0%) та 4 (80,0%) відповідно.

В оцінці психоемоційного стану і сексуальної активності обстежуваних респонденток наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування відмічали 106 (66,3%) опитаних, а засмученість і відчуття збентеження відчували 101 (63,1%) та 69 (43,1%) опитаних. Беззаперечний вплив зазначеної симптоматики проявлявся у впливі на бажання бути близькою з партнером – 111 (69,4%) та сексуальних стосунках з партнером – 121 (75,6%).

Виявлені особливості у пацієток в постменопаузі з АК потребують корекції та тривалої підтримки отриманих результатів лікування задля покращення якості життя.

4.4 Світломікроскопічне та морфометричне вивчення особливостей будови слизової оболонки піхви та оцінка її проліферативної функції у пацієток з атрофічним кольпітом.

При світломікроскопічному дослідженні біоптатів передньої стінки піхви, взятих у 30 пацієток з АК в довілшьному порядку напередодні проведення встановлювалась дезорганізація фібрилярних структур міжклітинного матриксу (колагенових і еластичних волокон), дистрофічні і атрофічні зміни багат шарового плоского незроговілого епітелію (БПНЕ) та мікроциркуляторні порушення, які змінювались в залежності від ступеня тяжкості проявів АК.

Дистрофічні зміни БПНЕ мікроскопічно проявлялись осередковою дезінтеграцією клітин, появою епітеліоцитів з перинуклеарними вакуолями, нерівномірною насиченістю цитоплазми глікогеном, нечіткими клітинними кордонами. Товщина епітелію істотно не змінювалась або знижувалась, зберігаючи типову клітинну диференціацію на шари. При цьому часто спостерігалось розпушення епітеліального пласта, особливо його

поверхневого шару, який виглядав дещо потовщеним, місцями чітко проглядалося збільшення міжклітинних проміжків (рис. 4.4.1).

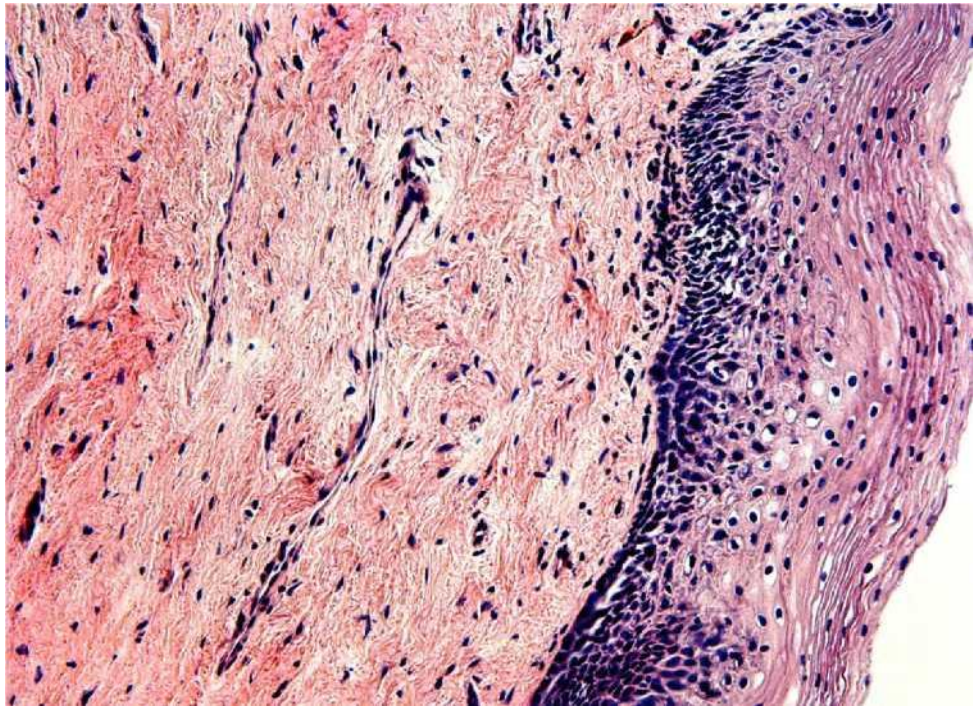


Рис. 4.4.1. Дистрофічні зміни вагінального епітелію, розпушення поверхневого шару клітин. Дезорганізація і розпушення колагенових волокон. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення 200.

У випадках атрофії вагінальний епітелій виявлявся значно стоншеним, а число клітинних рядів, особливо проміжного шару, зменшувалось (рис. 4.4.2). Клітини, що формують епітеліальний пласт відрізнялись невеликими розмірами та низьким вмістом глікогену в цитоплазмі. Внаслідок редукції акантотичних виростів відзначалось порушення і виражена згладженість базального рельєфу епітелію. В одиничних препаратах на цьому фоні візуалізувалися поодинокі обмежені базальної мембраною епітеліальні вирости, що неглибоко вдаються в підлеглу тканину.

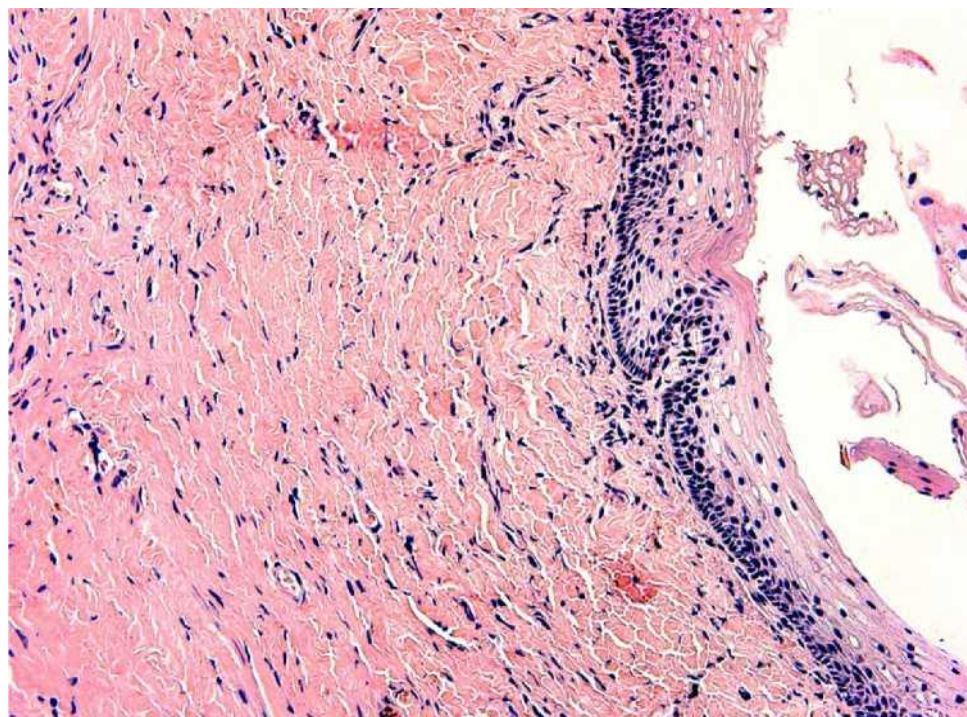


Рис. 4.4.2. Атрофія багатошарового плоского незроговілого епітелію, фіброзні зміни строми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 200.

Фібрилярні структури вагінальної строми характеризувалися ознаками дезорганізації і деструктивними змінами різного ступеня. В одних препаратах виявляли невеликі зони розпушення і зміни структури колагенових волокон, з помірним огрубінням окремих пучків (рис. 4.4.3). В інших зразках в стромі переважали потовщені колагенові пучки. В окремих зразках спостерігались вогнища разволокнення і фрагментації колагенових волокон у поєднанні з чергуванням фіброзних ділянок, що створювало мозаїчність архітектоніки колагенового каркаса.

У більшості біоптатів слизової оболонки піхви звертав на себе увагу знижений вміст еластичних волокон, які піддавалися фрагментації, зернистій дегенерації та літичним змінам. Разом з тим, характерним виявилось формування явищ субепітеліального еластофіброзу, що виражалось накопиченням потовщених фрагментованих еластичних фібрил в підепітеліальних просторах (рис. 4.4.4).



Рис. 4.4.3. Дистрофічні зміни епітелію, осередкове розпушення стромы, потовщення окремих пучків колагенових волокон. Збарвлення по ван Гізону. Збільшення 200.

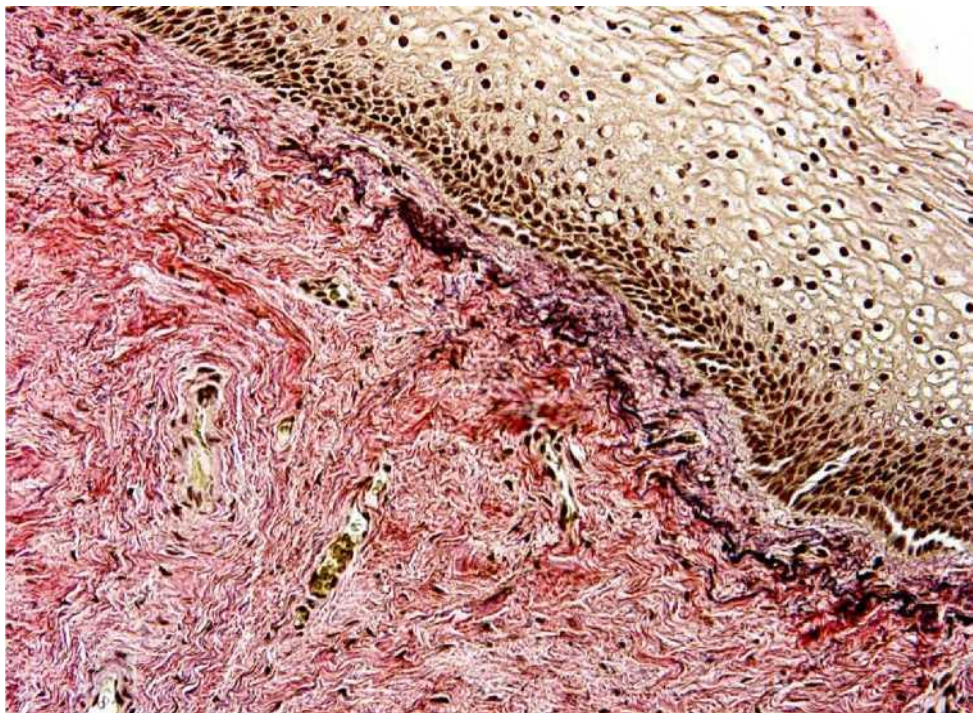


Рис. 4.4.4. Дистрофічні зміни і згладженість базального рельєфу епітелію, потовщення колагенових пучків, накопичення еластичних волокон в подепітеліальному просторі. Збарвлення по ван Гізону. Збільшення 200.

В окремих зразках сполучнотканинні клітинні елементи представлені невеликою кількістю дифузно розсіяних лімфоцитарних клітин, одиничними макрофагами і плазмоцитами, яка локалізуються переважно в субепітеліальному шарі тканини, нейтрофільні і еозинофільні лейкоцити не виявлялися. Звертала на себе увагу невелика кількість фібробластів, особливо в великих синтетично активних клітках, які часто при цьому характеризувались дистрофічними змінами.

Розлади мікроциркуляції в стінці піхви при АК характеризувались наростаючою редукцією і частковим запустінням капілярної мережі, рідше невеликими вогнищами повнокров'я. У деяких зразках в субепітеліальній стромі виявлялись окремі капіляри з ознаками стазу еритроцитів. На основній території кількість мікросудин знижувалась, вони характеризувались вузькими деформованими просвітами, злегка набряклими стінками, вистеленими дистрофічно зміненим ендотелієм, що вказувало на збіднення тканинного кровотоку. У глибоких ділянках тканини виявлялись великі тонкостінні судини з розширеними просвітами, що нагадують кавернозні структури.

Зіставлення характеру структурних змін в різних біоптатах стінки піхви при АК дозволило виділити три варіанти морфологічної картини, як відповідають слабкому, помірному і значному ступеню виразності патологічного процесу.

На початкових стадіях розвитку патології загальна структурна організація слизової оболонки піхви майже не змінювалась (рис. 4.4.5). Багатошаровий плоский незроговілий епітелій, що вистилає поверхню тканини характеризувався дистрофічними змінами слабкого, рідше помірного ступеня. У його складі чітко диференціювались базальний, парабазальний, проміжний і поверхневий клітинні шари, висота яких дещо коливалася. Межа епітеліально-стромального з'єднання частіше зберігала хвилясті обриси внаслідок вдавання в епітеліальний пласт стромальних сосочків.



Рис. 4.4.5 Дистрофічні зміни епітелію, збереження мікроархітекtonіки клітинних шарів. Повнокровні капіляри в субепітеліальній стромі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 200

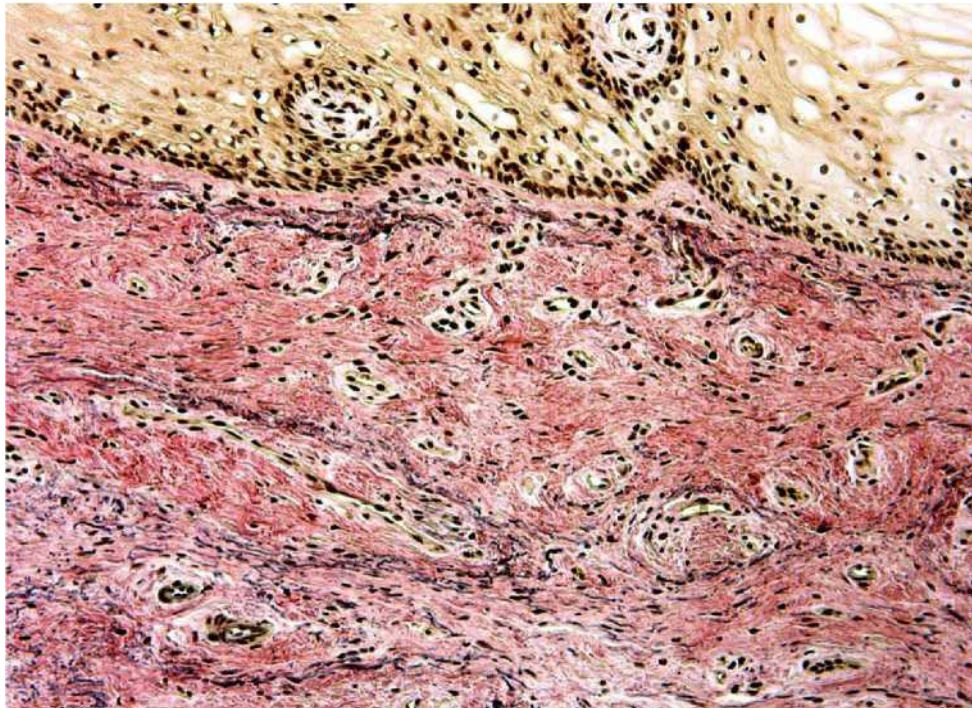


Рис. 4.4.6. Осередкове розпушення колагенових волокон. Зменшення і фрагментація еластичних волокон, розвиток підепітеліального еластофіброзу. Мікросудини з звуженими просвітами. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 200

У власному шарі на фоні відносно рівномірного розподілу колагенових волокон виявлялись невеликі ділянки розпушення, разволокнення, товщина окремих пучків варіювала. Вміст еластичних волокон нерівномірно знижувався та зазнавав фрагментації (рис. 4.4.6). У стромі в невеликій кількості визначалися лімфоцити, гістіоцити, плазматичні клітини; поодинокі лімфоцитарні клітини що локалізувались внутрішньо-епітеліально. Популяція фібробластів частіше виявлялась нечисленною. В розвинутому мікроциркуляторному руслі, сформованому переважно малозміненими капілярами, в субепітеліальних ділянках іноді виявлялися дрібні вогнища повнокров'я.

У спостереженнях з помірно вираженими проявами патологічного процесу виявлені більш значні патоморфологічні зміни слизової оболонки піхви. Необхідно відзначити, що в групі обстежуваних пацієнок з АК переважав даний варіант структурної реорганізації тканин стінки піхви.

Характерними рисами мікроскопічної картини біоптатів стало поєднання ознак дистрофічних і атрофічних змін помірної інтенсивності. У багатьох зразках товщина епітеліального шару мала тенденцію до витончення, переважно з редукцією проміжного шару клітин, відзначалося вогнищеве згладжування базального рельєфу у поєднанні зі зменшенням стромальних сосочків (рис. 4.4.7).

Епітеліоцити відрізнялись нерівномірно зниженим вмістом глікогену в цитоплазмі, порушенням мембранних з'єднань, розширенням міжклітинних просторів.

Спостерігалась мозаїчність структурної організації волокнистого каркаса тканини, що виражалось в чергуванні вогнищ розпушення і разволокнення колагенових волокон, їх фрагментації, дезорганізації, потовщення окремих пучків. Наростали явища редукції і фрагментація еластичних волокон, які набували вигляду укорочених фібрил або зерен (рис. 4.4.8). При цьому в підепітеліальних просторах визначалось накопичення грубих еластичних фібрил з формуванням компонентів еластофіброзу.

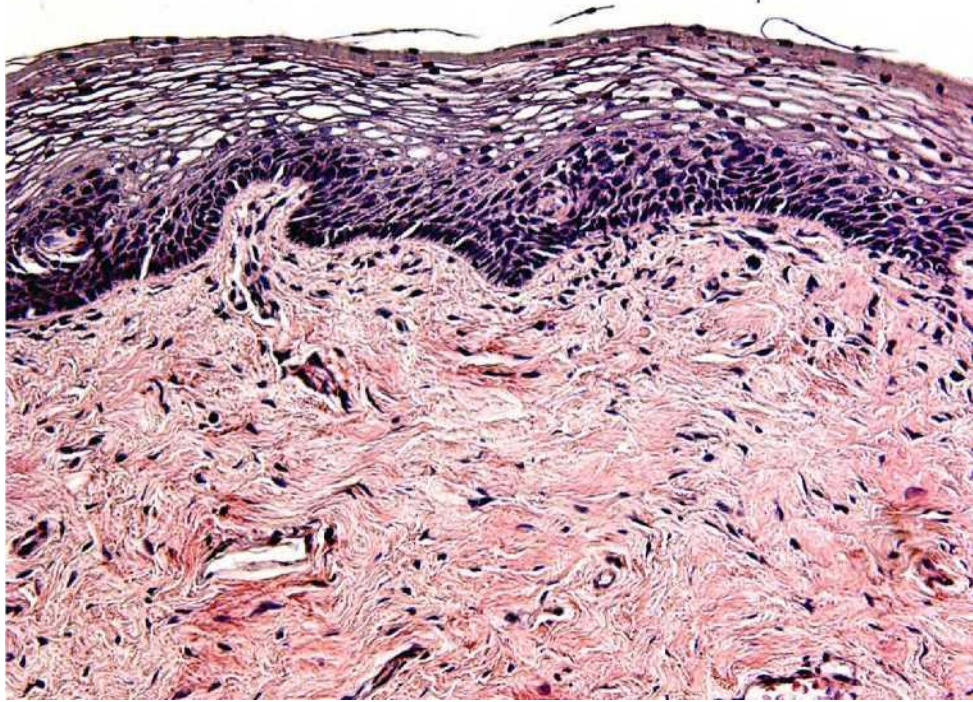


Рис. 4.4.7. Дистрофічно-атрофічні зміни вагінального епітелію, зменшення стромальних сосочків. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 200.

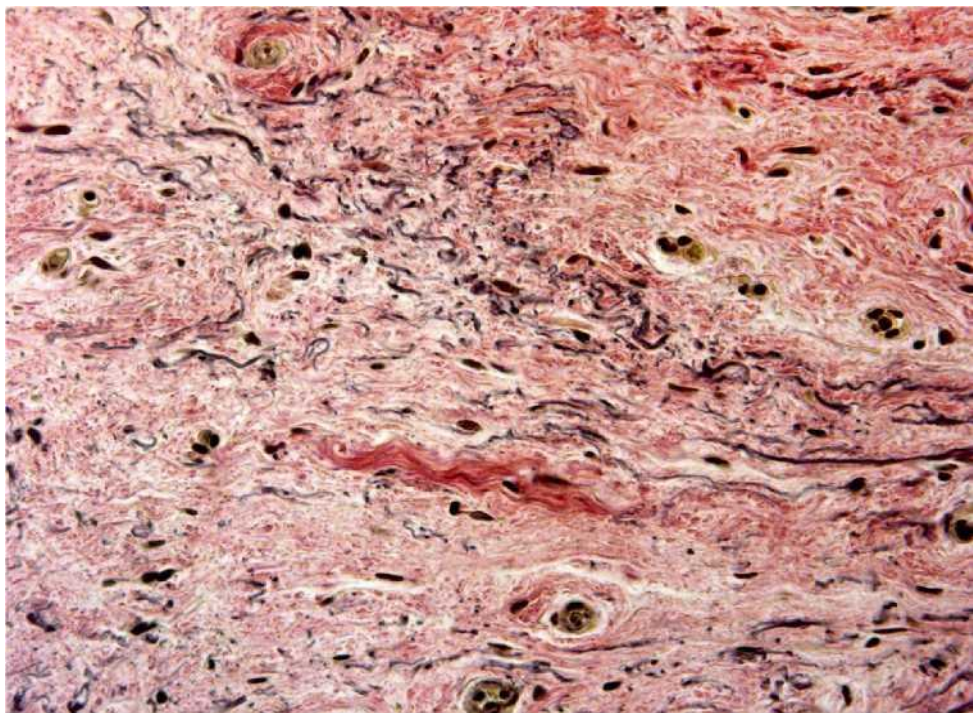


Рис. 4.4.8. Дезорганізація колагенових волокон, виражене потовщення окремих пучків. Редукція і фрагментація еластичних волокон. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 400.

Епітеліоцити відрізнялись нерівномірно зниженим вмістом глікогену в цитоплазмі, порушенням мембранних з'єднань, розширенням міжклітинних просторів. Спостерігалась мозаїчність структурної організації волокнистого каркаса тканини, що виражалось чергуванням вогнищ розпушення і разволокнення колагенових волокон, їх фрагментацією, дезорганізацією, потовщенням окремих пучків. Наростали явища редукції і фрагментації еластичних волокон, які набували вигляду укорочених фібрил або зерен (рис. 4.4.8). При цьому в підепітеліальних просторах визначалось накопичення грубих еластичних фібрил з формуванням компонентів еластофіброзу.

Фібробласти представляли собою клітини з паличкоподібними гіперхромними ядрами і вузькою цитоплазмою, а синтетично активні клітинні елементи були досить нечисленими (рис. 4.4.9). Нерідко виявлялись фібробласти з ознаками дистрофічних змін, що свідчило про порушення синтезу міжклітинного матриксу.

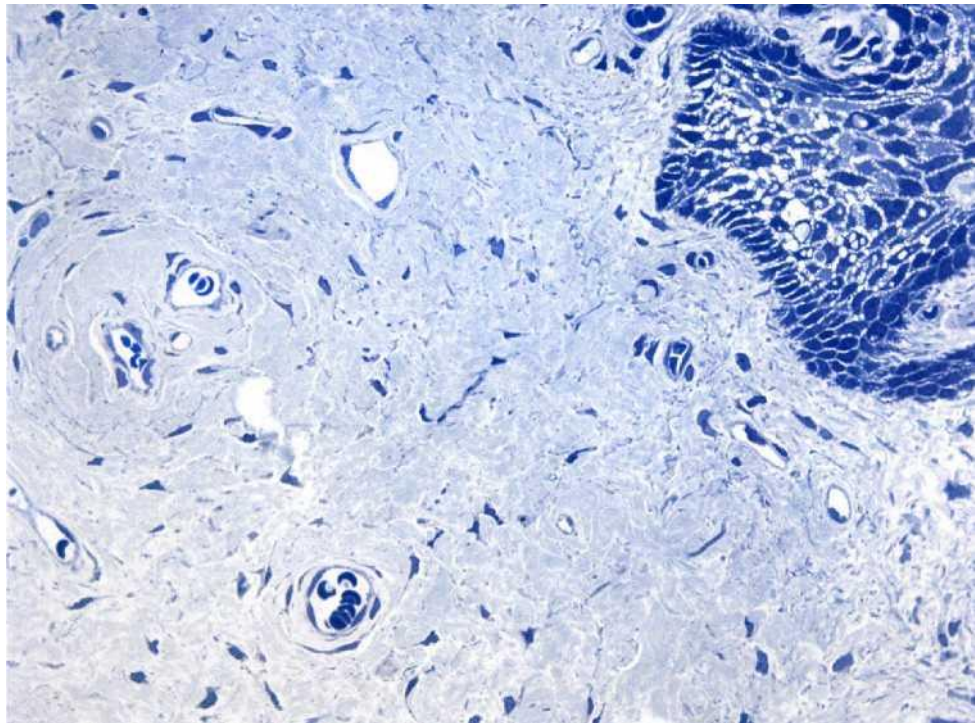


Рис. 4.4.9. Вогнища ущільнення і розпушення стромы, нечисленні фібробласти. Дистрофічні зміни епітелію. Напівтонкий зріз. Забарвлення азуром II. Збільшення 400.

Більшість судин мікроциркуляторного русла характеризувались злегка розпушеними стінками, вистеленими дистрофічно зміненим ендотелієм, вузькими деформованими просвітами, що вказувало на зниження тканинного кровотоку. У деяких зразках в субепітеліальних ділянках строми виявлялися поодинокі повнокровні капіляри (рис. 4.4.10), в глибоких шарах тканини зрідка виявляли тонкостінні судини з широкими просвітами переважно вільними від вмісту.

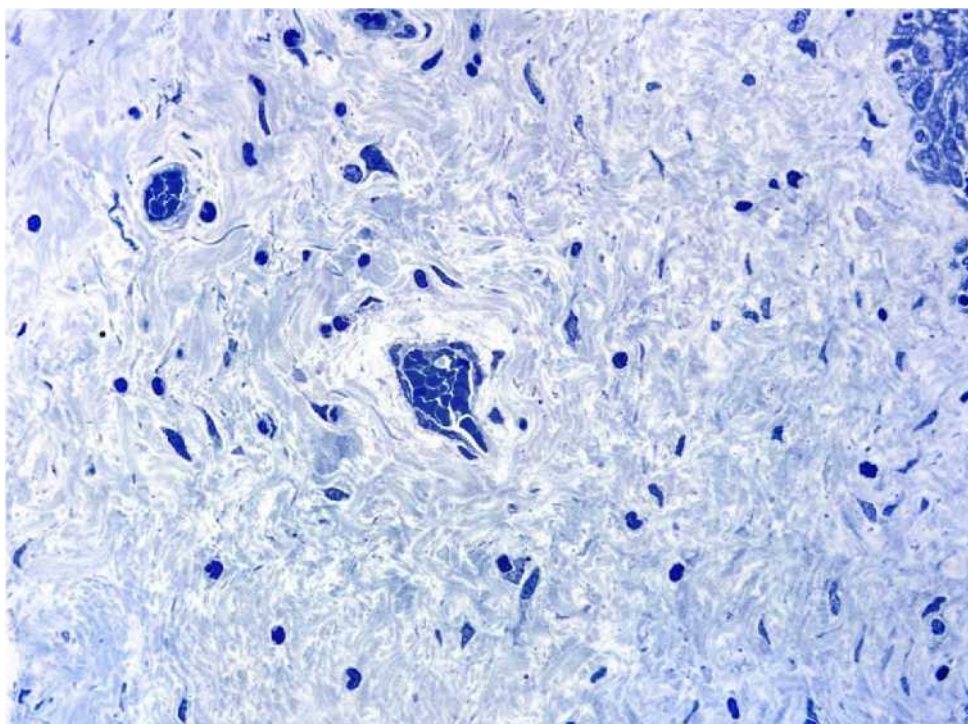


Рис. 4.4.10. Дезорганізація та фрагментація колагенових волокон. Поодинокі повнокровні мікросудини. Дистрофічні зміни сполучнотканинних клітин. Полутонкий зріз. Забарвлення азуром II. Збільшення 400.

При значній мірі виразності патологічного процесу характер морфологічних змін в біоптатах піхви відрізнявся переважанням явищ атрофії і дифузійної дезорганізації сполучної тканини з вогнищами фіброзування. Слід підкреслити, що такий варіант мікроскопічної картини в аналізованій групі спостережень виявлявся в найменшій кількості випадків в порівнянні зі слабким і особливо з помірним ступенем виразності структурних пошкоджень.

Візуально слизова оболонка істотно стоншувалась, внаслідок чого в препаратах крім фрагментів власне слизового шару визначались також компоненти глибше розташованих тканинних структур. У деяких зразках звертало на себе увагу наявність невеликих пучків дистрофічно змінених гладком'язових клітин (рис. 4.4.11).

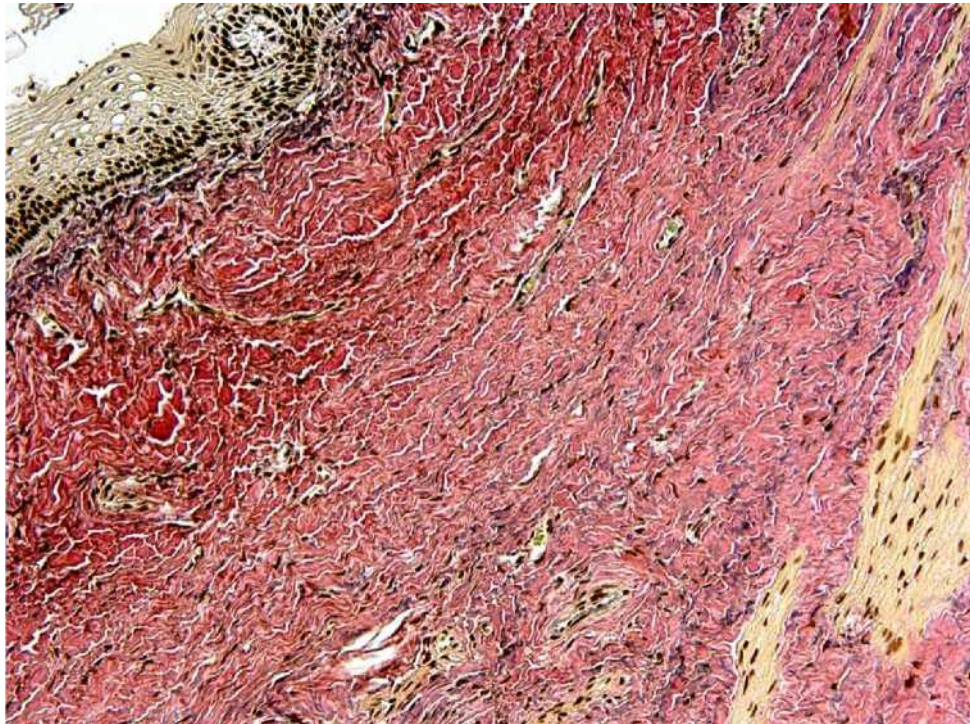


Рис. 4.4.11. Значне витончення слизової оболонки піхви, ущільнення і фіброзні зміни строми. Невеликі пучки гладком'язових клітин в глибоких ділянках тканини. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 200.

БПНЕ піхви характеризувався ознаками вираженої атрофії, в деяких зразках складався з 9-12 рядів клітин (рис. 4.4.12). Субепітеліальні ділянки тканини піддавались ущільненню і фіброзуванню, внаслідок чого практично повністю редукувались стромальні сосочки. Пучки колагенових волокон потовщувались, місцями розташовувались щільними взаємопаралельними тяжами, часто виявлялись огрубілими і фрагментованими, деякі з ознаками гомогенізації (рис. 4.4.13). У більш глибоких шарах колагенові структури в значній мірі стоншувались, змінювали стан розташування волокон і зазнавали дегенеративного впливу (рис. 4.4.14).

Еластичні волокна міжклітинного матриксу характеризувались

вираженими ознаками зернистої дегенерації і літичних змінами (рис. 4.4.15).

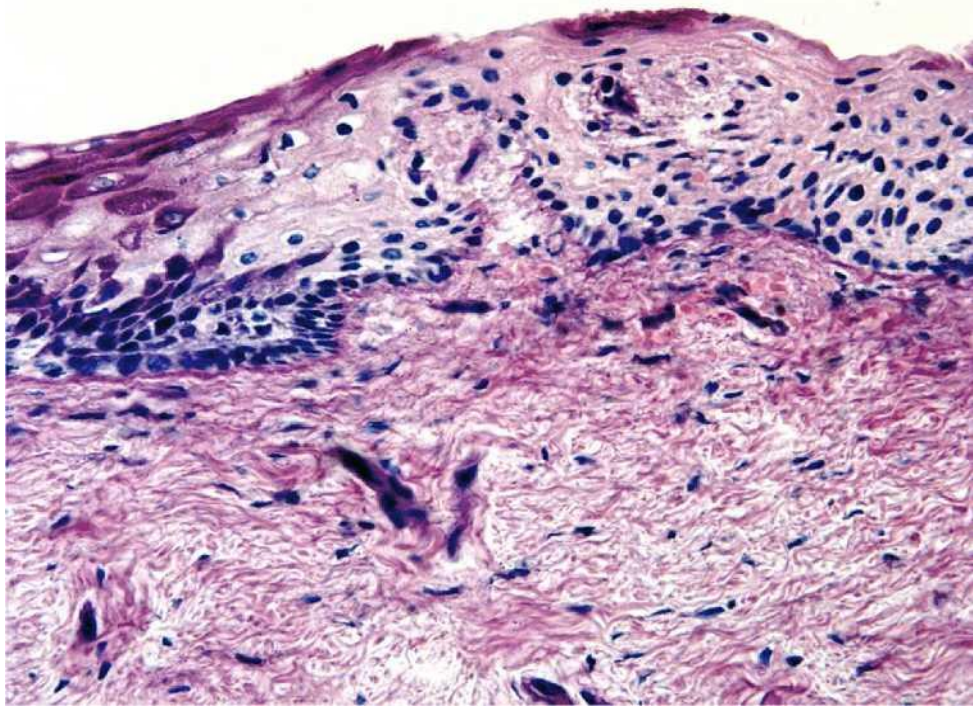


Рис. 4.4.12. Атрофічні зміни епітелія піхви, витончення всіх клітинних шарів, низький вміст глікогену в цитоплазмі епітеліоцитів. PAS-реакція. Збільшення 400.

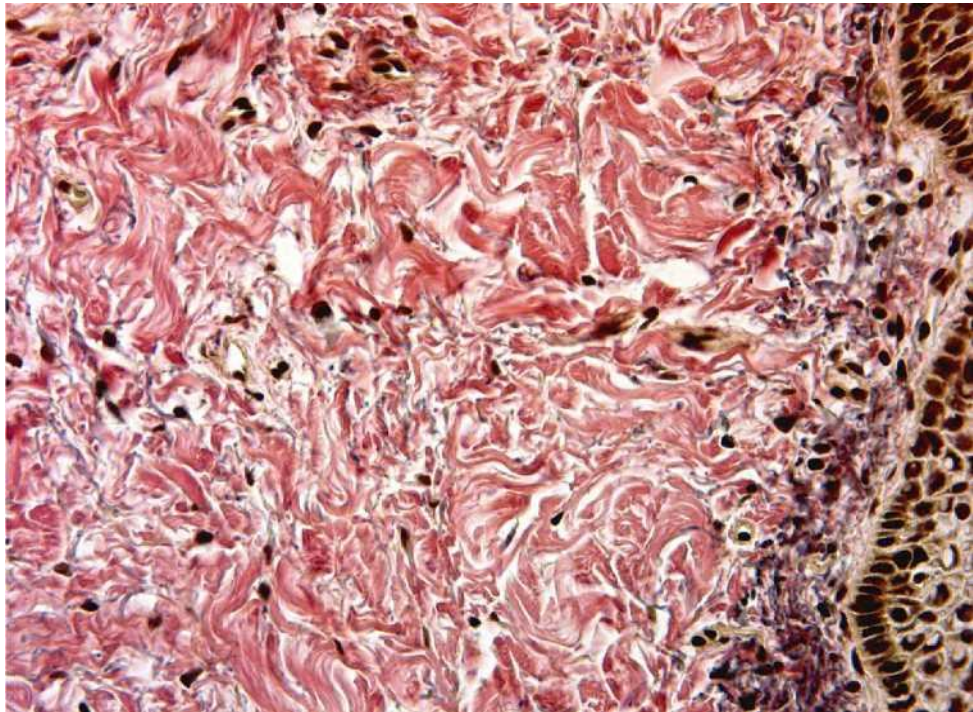


Рис. 4.4.13. Потовщення, фрагментація та дезорганізація колагенових волокон. Накопичення еластичних волокон в подепітеліальній зоні. Збарвлення по ван Гізону. Збільшення 400.

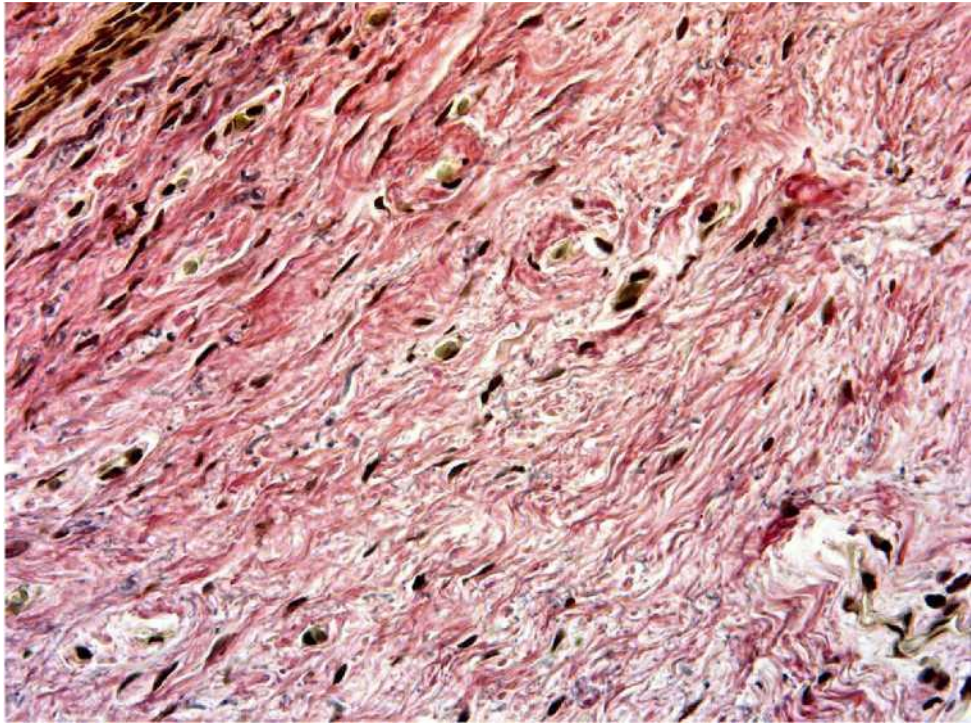


Рис. 4.4.14. Розпушення і витончення колагенових волокон в глибоких ділянках тканини. Виражена редукція еластичних фібрил. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 400.

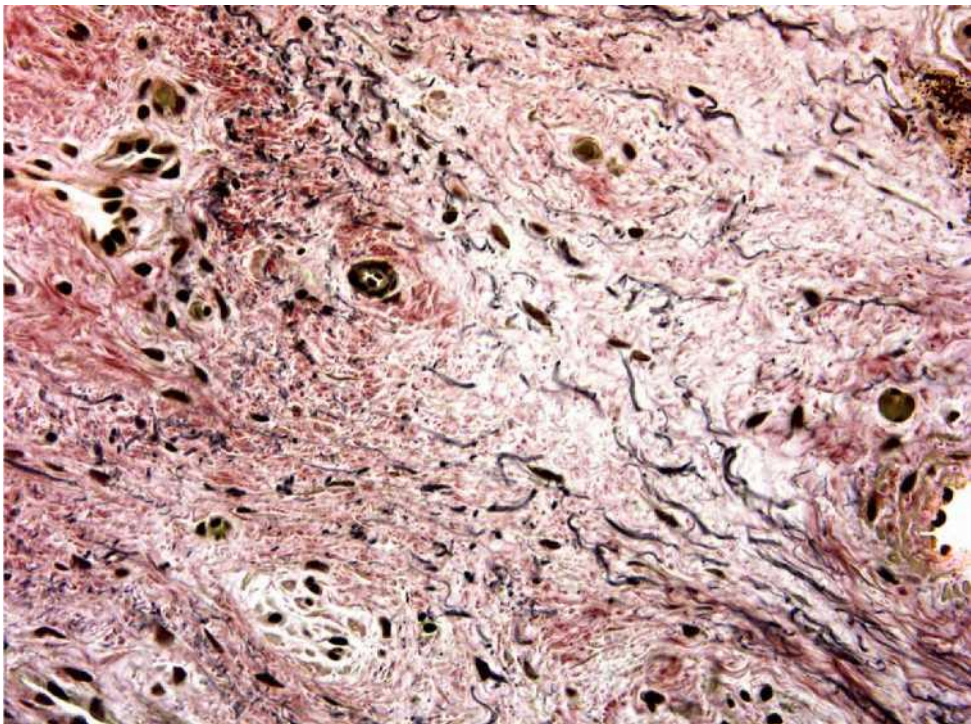


Рис. 4.4.15. Фрагментація та зерниста дегенерація еластичних волокон. Витончення і розволоknення колагенових пучків. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 400.

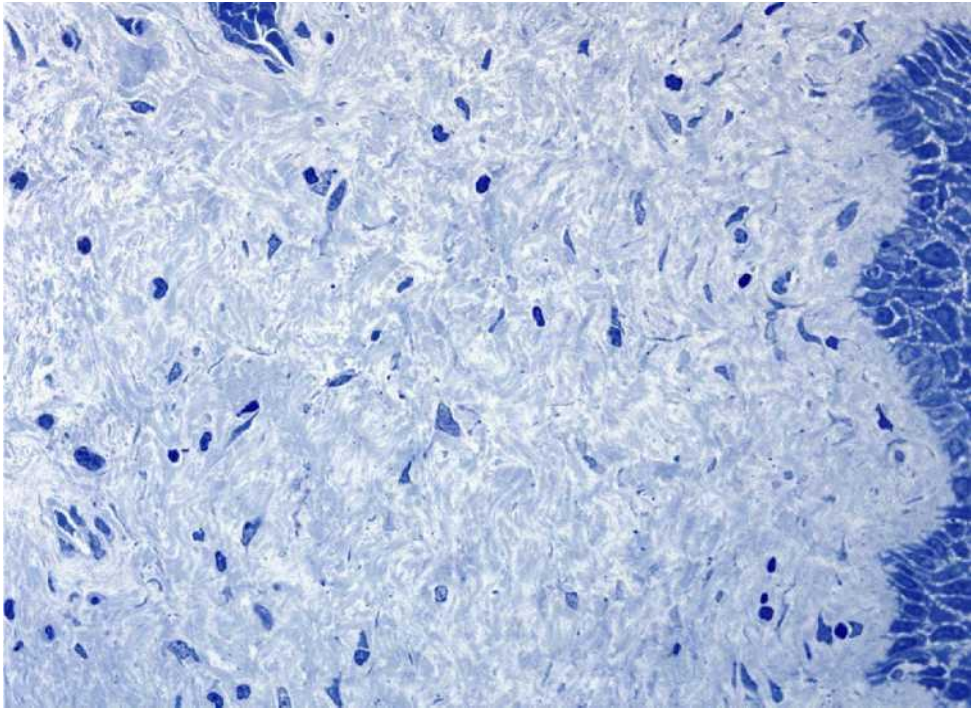


Рис. 4.4.16 Нечисленність і дистрофічні зміни сполучнотканинних клітин. Дезорганізація фібрилярних структур міжклітинного матриксу. Полутонкий зріз. Забарвлення азуром II. Збільшення 400.

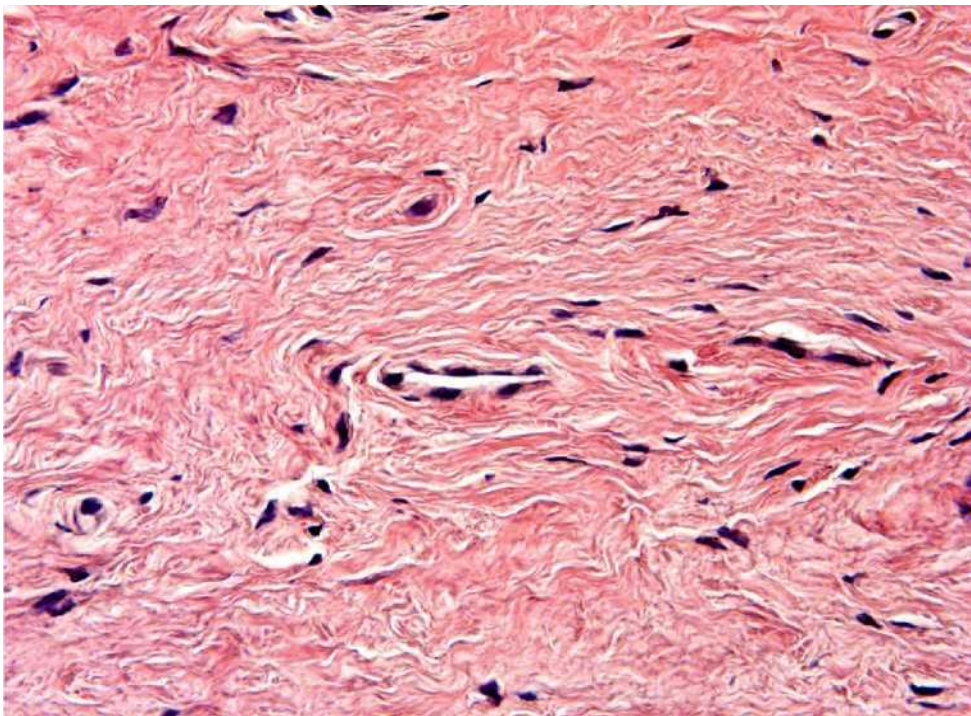


Рис. 4.4.17. Поодинокі мікросудини з вузькими оптично порожніми просвітами оточені пучками колагенових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

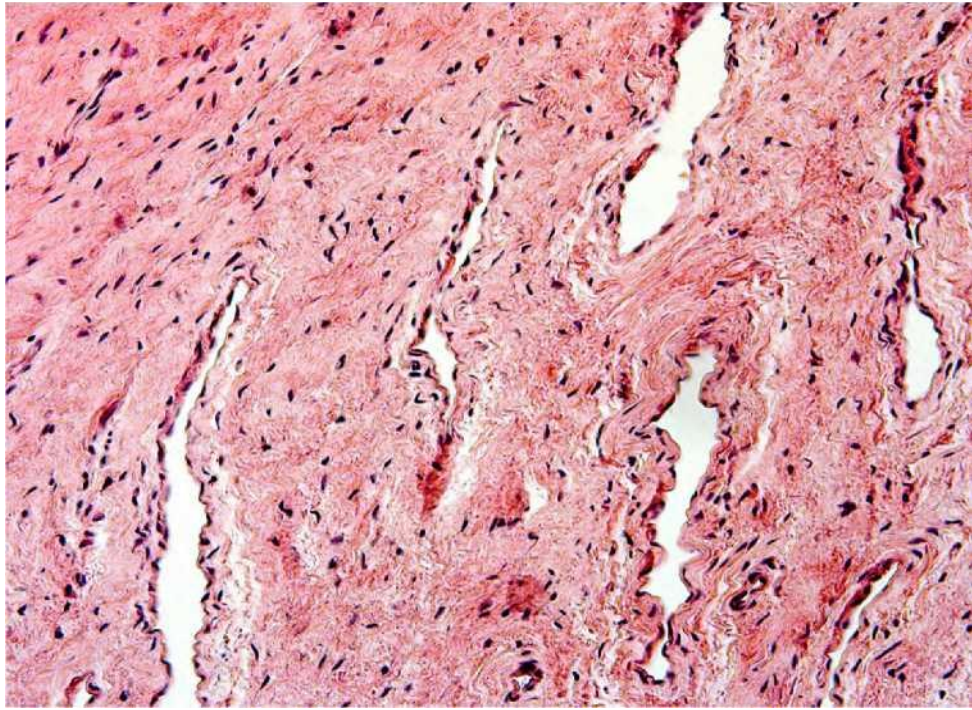


Рис. 4.4.18. Біоптат піхви напередодні застосування CO₂-лазера. Різко розширені мікросудини в глибоких ділянках тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 200.

Виявлялись ділянки тканини практично позбавлені еластики, в той же час посилювалися явища подепітеліального еластофіброза, в тому числі іноді навколо глибоко розташованих мікросудин. Звертала на себе увагу нечисленність популяції сполучнотканинних клітин, особливо фібробластів з ознаками активної синтетической функції (рис. 4.4.16). Кількість кровоносних капілярів в тканини значно знижувалась. Структурно, кровоносні капіляри характеризувались вузькими важко помітними просвітами (рис. 4.4.17). У деяких зразках зустрічались різко розширені мікросудини, які мали певну схожість з кавернозними структурами, що вказувало на розлади тканинного лімфообігу (рис. 4.4.18).

Морфометричне вивчення біоптатів стінки піхви у пацієток з АК виявило зміни кількісних показників епітелію і сполучної тканини. За даними морфометрії, товщина багат шарового плоского незроговілого епітелію в різних спостереженнях є схильною до коливань із загальною тенденцією до витончення (рис. 4.4.19, 4.4.20). Число клітинних рядів в епітеліальному шарі

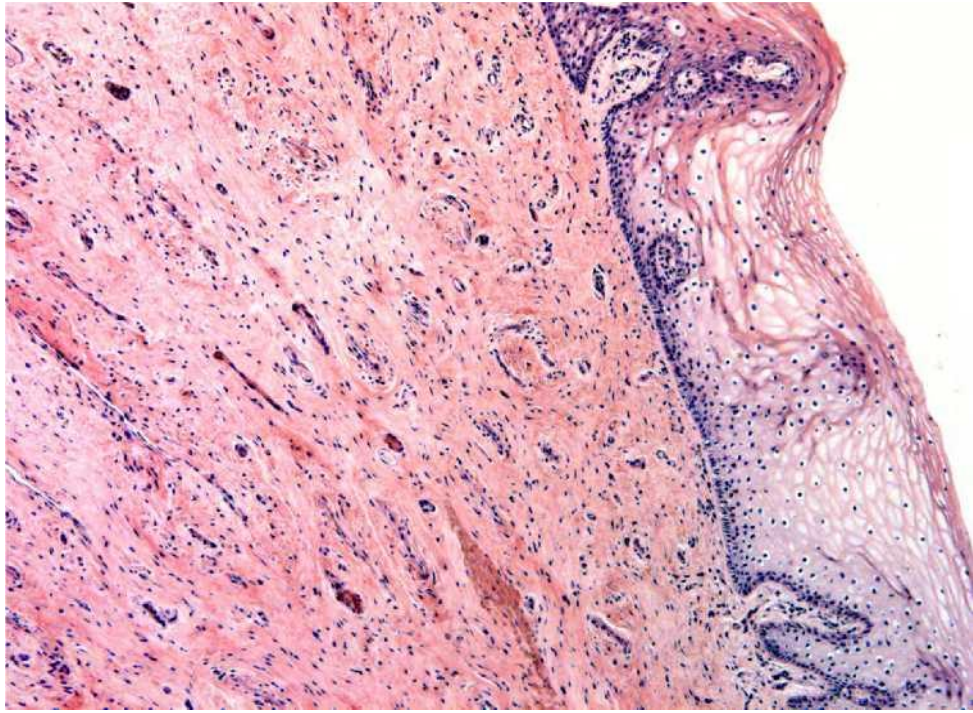


Рис 4.4.19. Незначне витончення вагінального епітелію, вогнищева дезорганізація колагенових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 100.

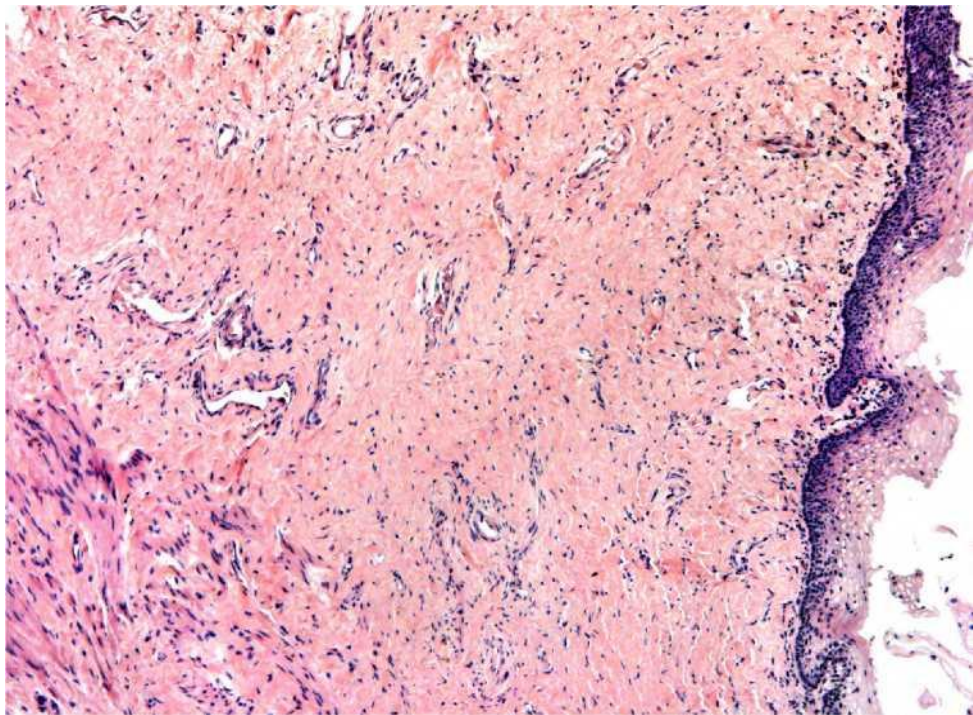


Рис. 4.4.20. Виразене витончення епітеліального пласта, ущільнення і фіброзні зміни строми невеликі пучки гладко-м'язових клітин в глибоких ділянках тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 100.

виявилось зниженим, а епітеліоцити характеризувались зменшеними розмірами (табл. 4.4.1).

Таблиця 4.4.1

Морфометричні характеристики біоптатів піхви у пацієток з АК

Показник	Значення показника
Товщина епітелія піхви, мкм	109,23±7,11
Число рядів клітин в епітелію піхви	18,61±0,34
Об'ємна щільність капілярів, %	1,2±0,18
Число профілей капілярів в тестовій площині	8,3±0,43
Діаметр капілярів, мкм	6,12±0,23
Кількість фібробластів на 10000 мкм ²	12,37±0,28
Кількість синтетично активних фібробластів на 10000 мкм ²	1,41±0,14

Початкові ознаки структурних змін вагінального епітелію визначались вже на ранніх стадіях патологічного процесу, поступово збільшуючись. Одночасно зі зниженням кількісних параметрів епітелію в зразках слизової оболонки піхви реєструвались зміни чисельних показників сполучнотканинних структур. Звертали на себе увагу низькі значення чисельної і об'ємної щільності кровоносних капілярів, що з урахуванням характеру їх морфологічних змін свідчило про розвиток мікроциркуляторної недостатності в тканинах стінки піхви (рис. 4.4.21). У складі сполучнотканинних клітин переважали нечисленні фібробласти і фіброцити (рис. 4.4.22), серед яких найбільшою мірою скорочувалась кількість великих фібробластів з ознаками синтетичної активності.

Використання імуногістохімічного методу дозволило вивчити особливості проліферативної функції багатошарового плоского незроговілого епітелію піхви у пацієток з АК. У біоптатах передньої стінки піхви до застосування лазерної технології експресія антигену KI-67 виявлялась в ядрах епітеліоцитів парабазального і базального шарів, Індекс мічених клітин склав 18,05±0,81%.

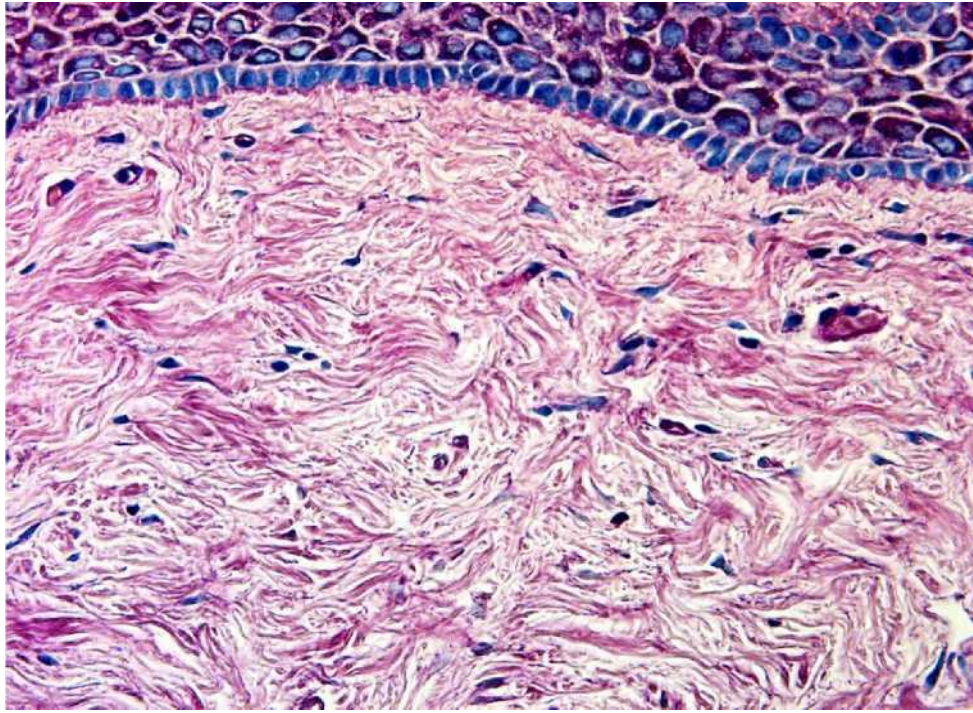


Рис. 4.4.21. Нечисленні звужені мікросудини розташовані між розпушеними пучками фрагментованих колагенових волокон. РЛБ-реакція. Збільшення 400.

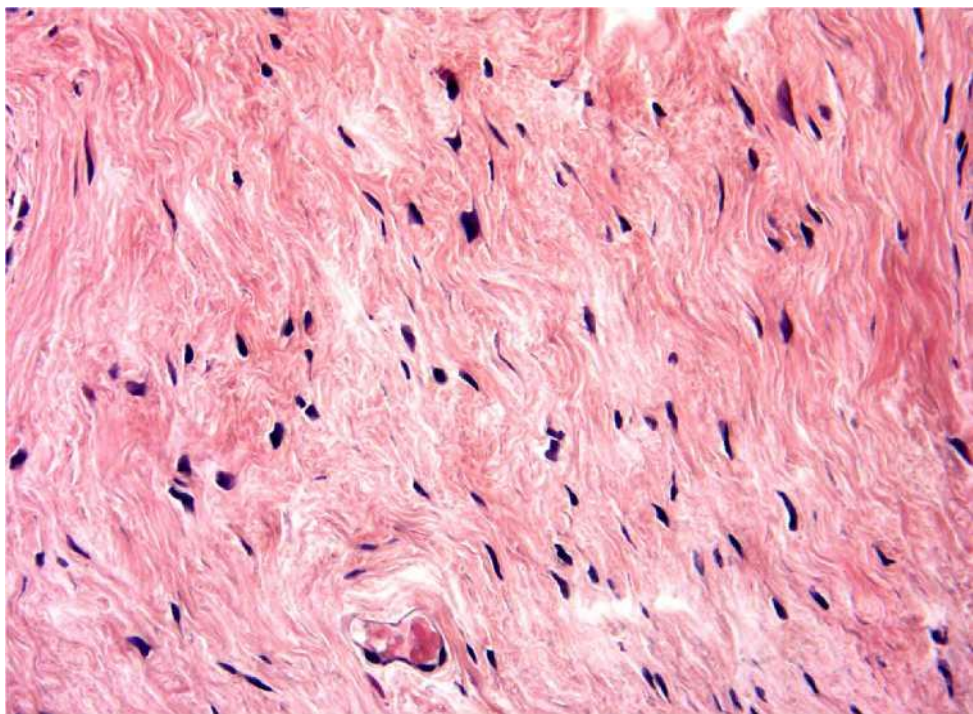


Рис. 4.4.22. Дезорганізація фібрилярних структур строми, нечисленні фібробласти з гіперхромними ядрами. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

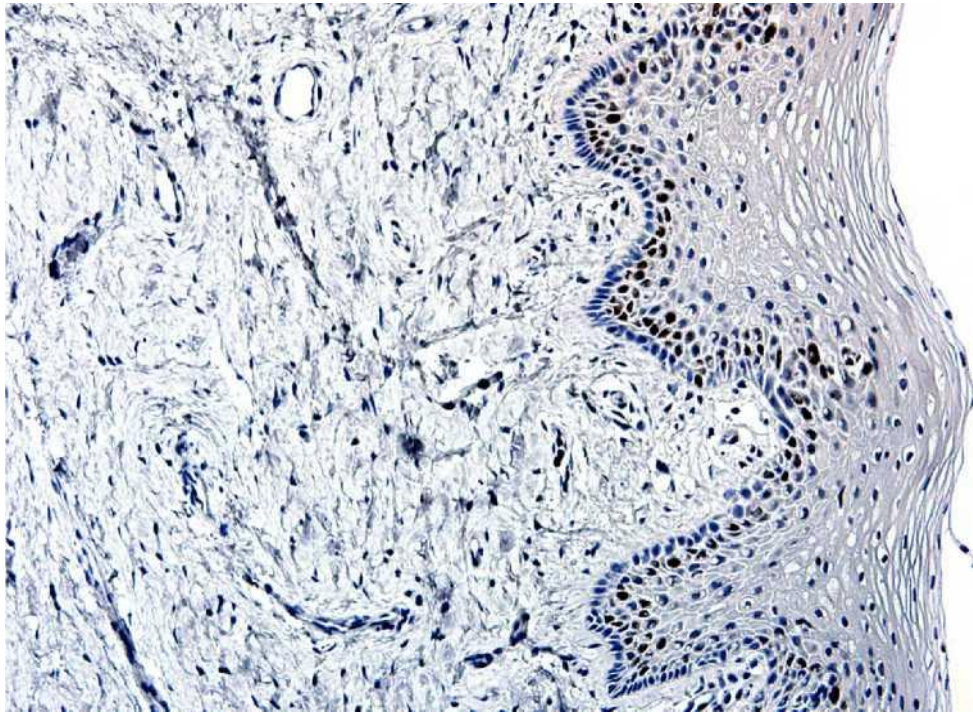


Рис. 4.4.23. Нерівномірна експресія KI-67 в ядрах клітин дистрофічно зміненого епітелію. Імуногістохімічний метод, фарбування гематоксиліном. Збільшення 200.

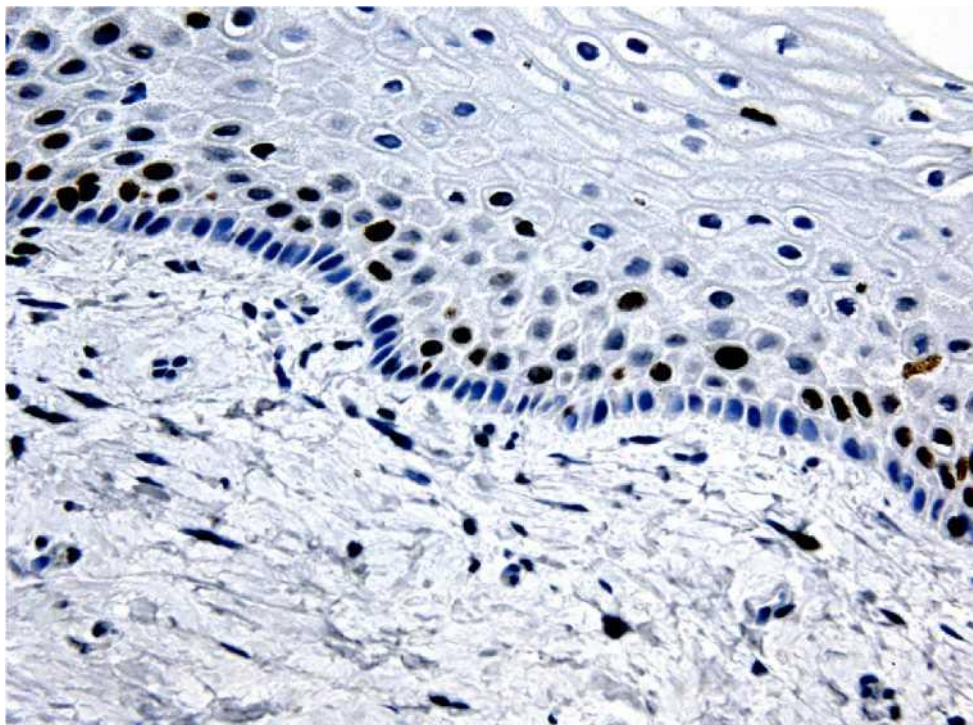


Рис. 4.4.24. Слабка експресія KI-67 в ядрах клітин базального і парабазального шарів епітелію. Імуногістохімічний метод, фарбування гематоксиліном. Збільшення 400.

Звертало на себе увагу переважно нерівномірне слабке або помірне фарбування ядер епітеліоцитів (рис. 4.4.23, 4.4.24). У багатьох препаратах протягом епітеліального пласта простежувалось чергування ядер, що містять КІ-67 антиген, і не мали специфічного фарбування. За розподілом експресуючих КІ-67 клітин в зразках, що характеризуються дистрофічними або атрофічними змінами вагінального епітелію, істотних відмінностей не відзначалося. Визначені особливості вказують на те, що при АК відбувається зменшення проліферативного потенціалу вагінального епітелію і зниження рівня процесів клітинного оновлення.

Таким чином, світломікроскопічна та морфологічна картини в біоптатах стінки піхви у пацієток з АК характеризувалась комплексом патологічних змін, що стосуються епітеліальних і сполучнотканинних компонентів. Найбільш типовими ознаками структурної реорганізації тканини виявилось наростання по мірі прогресування патологічного стану дистрофічно-деструктивних змін фібрилярних і клітинних структур при відсутності елементів запалення, недостатність мікроциркуляції, низький рівень тканинного метаболізму, у поєднанні з зменшенням товщини БПНЕ, редукцією кровоносних капілярів, зниження кількості сполучнотканинних клітин, особливо синтетично активних фіброblastів що свідчило про морфофункціональну неповноцінність тканин стінки піхви.

4.5 Корекція порушень біоценозу піхви у жінок з атрофічним кольпітом кольпітом напередодні застосування CO₂-лазера.

Відповідно до розробленого алгоритму, 83 жінкам в ПМ з АК які мали III ступінь чистоти піхвового вмісту запропоновано патогенетично-обумовлену терапію, спрямовану на санацію з тривалою підтримкою піхвового рН та подальшим відновленням слизової оболонки піхви.

Аналізуючи кольпоцитологічні особливості (рис. 4.5.1) вагінального епітелію в динаміці лікування ми звернули увагу на достовірне зниження випадків реєстрації запального типу мазка – 37 (23,1%) (до лікування – 116

(72,5%), $p < 0,05$). В той же час, на тлі недостовірного зменшення кількості реєстрацій цитолітичного типу мазку в динаміці лікування – 7 (4,4%) (до лікування – 14 (8,6%), $p > 0,05$) відзначалось достовірне зменшення зареєстрованих змішаних типів мазків – 4 (2,5%) (до лікування – 30 (18,6%), $p < 0,05$).

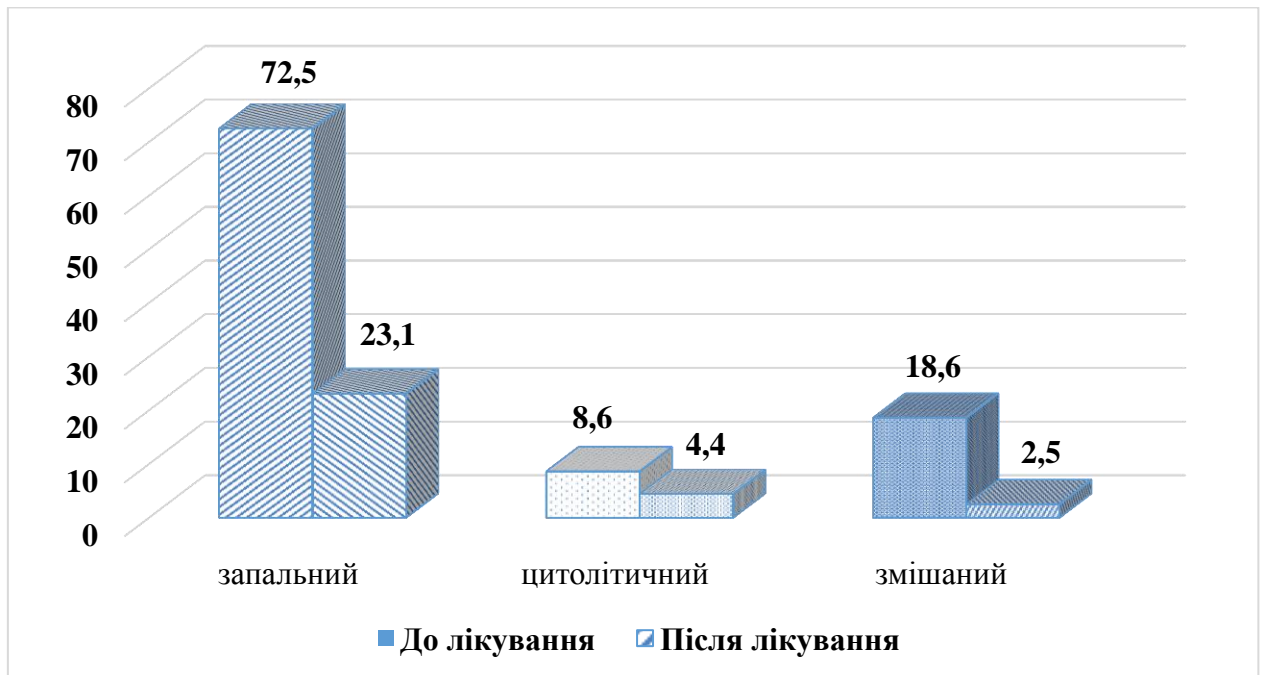


Рис. 4.5.1. Розподіл піхвових мазків за кольпоцитологічним типом у досліджуваних жінок в динаміці лікування, %

Згідно отриманих результатів, на тлі призначення запропонованої терапії спостерігалась нормалізація рН піхвового вмісту відповідно до вікових норм, середнє значення якого становило $5,3 \pm 0,28$ (до лікування – $5,8 \pm 0,37$, $p < 0,05$).

Результати повторного дослідження аналізу виділень в динаміці лікування демонструють достовірне збільшення кількості реєстрації фізіологічного до вікових норм піхвових мазків (табл. 4.5.1). Отримані результати свідчать про достовірне зниження великої кількості епітеліальних клітин 12 (9,5%) (до лікування – 83 (65,9%), $p < 0,05$).

Таблиця 4.5.1

Результати мікроскопічного дослідження піхвових виділень у жінок з
АК в динаміці лікування (абс., %)

Показник	Кількість обстежених жінок (n = 126)	
	До лікування	Після лікування
Велика кількість епітеліальних клітин	83 (65,9)	12 (9,5) *
Лейкоцити:		
поодинокі	6 (4,8)	101 (80,2) *
до 10 в полі зору	14 (11,1)	25 (19,8)
½ поля зору	83 (65,9)	0 (0,0)
усе поле зору	23 (18,3)	0 (0,0)
Грампозитивні палички	49 (38,9)	97 (76,9) *
Грамнегативні палички	47 (37,3)	0 (0,0)
Грампозитивні коки	38 (30,2)	29 (23,1)
Гриби роду <i>Candida</i>	37 (29,4)	0 (0,0)
Змішана флора	81 (64,3)	55 (43,6) *
Позитивний амінний тест	23 (14,4)	0 (0,0)
Примітки: * – статистично достовірні відмінності до та після лікування (p<0,05)		

Відмічено достовірне збільшення реєстрації піхвових мазків з поодинокими формами лейкоцитів 101 (80,2%) (до лікування – 6 (4,8%), p<0,05) та збільшення кількості результатів, що містять грампозитивні палички 97 (76,9%) (до лікування – 49 (38,9%), p<0,05) на тлі повної відсутності зареєстрованих патологічних елементів (табл. 4.5.2).

Результати повторного поглибленого дослідження біоценозу статевих шляхів в динаміці лікування, демонструють достовірне збільшення кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, достатня кількість яких відмічалась у 33 (39,6%) жінок (до лікування – 9 (10,8%), p<0,05) при збільшенні їх якісного показника середнє значення якого становило lg 3,51±0,33 КУО/мл (до лікування – lg 2,1±0,21 КУО/мл; p<0,05).

Впровадження запропонованого комплексу сприяло повному нівелюванню у складі факультативно-анаеробних мікроорганізмів

Таблиця 4.5.2

Кількісні та якісні результати культурального аналізу вагінальних виділень у жінок з АК в динаміці лікування
(n=83) (абс., %)

№	Виявлені типи мікроорганізмів	Кількісні результати		Якісні результати	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нормофлора					
1.	<i>Lactobacillus spp.</i>	9 (10,8)	33 (39,6) *	2,1±0,21	3,51±0,33 *
Факультативно-анаеробні мікроорганізми					
2.	<i>Enterobacteriaceae</i>	22 (26,5)	2 (2,4) *	3,3±0,24	2,4±0,19 *
3.	<i>Streptococcus spp.</i>	7 (8,4)	0 (0,0)	3,1±0,33	0 (0,0)
4.	<i>Staphylococcus spp.</i>	5 (6,0)	0 (0,0)	2,2±0,21	0 (0,0)
Облігатно-анаеробні мікроорганізми					
5.	<i>Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.</i>	23 (27,7)	3 (3,6) *	4,7±0,38	2,0±0,23
6.	<i>Eubacterium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
7.	<i>Sneathis spp.+Leptotrichia spp.</i>	3 (3,6)	0 (0,0)	2,4±0,18	0 (0,0)
8.	<i>Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)
9.	<i>Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.</i>	4 (4,8)	0 (0,0)	1,7±0,14	0 (0,0)
10.	<i>Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.</i>	18 (21,7)	3 (3,6) *	4,0±0,35	1,7±0,29
11.	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6 (7,2)	0 (0,0)	1,4±0,13	0 (0,0)
12.	<i>Atopobium vaginea</i>	10 (12,0)	0 (0,0)	3,4±0,28	0 (0,0)
13.	<i>Ureaplasma (urealiticum+parvum)</i>	2 (2,4)	0 (0,0)	2,3±0,22	0 (0,0)
14.	<i>Mycoplasma genitalium</i>	2 (2,4)	0 (0,0)	2,2±0,18	0 (0,0)
Примітки: * – статистично достовірні відмінності до та після лікування (p<0,05)					

Streptococcus spp. та *Staphylococcus spp.* на фоні достовірного зменшення кількості зареєстрованих випадків виявлення *Enterobacteriaceae* – 2 (2,4%) (до лікування – 22 (26,5%), $p < 0,05$) при достовірному зниженні їх якісного показника (після лікування – $lg\ 2,4 \pm 0,19$ КУО/мл ($p < 0,05$)).

Кількісний склад облигатно-анаеробних мікроорганізмів характеризувався достовірним зниження кількості зареєстрованих *Gardnerella vaginalis* у поєднанні з *Prevotella bivia* та *Porphyromonas spp.* та *Mobiluncus spp.*, які реєструвались у 3 (3,6%) (до лікування – 23 (27,7%), $p < 0,05$) та 3 (3,6%) (до лікування – 18 (21,7%), $p < 0,05$) випадках відповідно при достовірному зниженні їх якісних показників: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.* після лікування – $2,0 \pm 0,23$ ($p < 0,05$), *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.* – $1,7 \pm 0,29$ - після лікування; ($p < 0,05$).

Отже, запропонований вдосконалений підхід до санації статевих шляхів сприяє нормалізації показників рН, достовірному збільшенню концентрацій *Lactobacillus spp.* та достовірному зменшенню кількісних та якісних показників умовно-патогенних мікроорганізмів, що дозволяє запровадити CO₂-лазер у жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Корнієць НГ, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС. Особливості кольпоцитологічного стану і біоценозу піхви у жінок менопаузального віку з атрофічним кольпітом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61): 65-70. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267688>
2. В.О. Бенюк, М.С. Пучко, Ю.Г. Друпп, Т.Р. Никонюк, В.Ф. Олешко, А.А. Момот, Т.В. Ковалюк. Роль порушення обміну сполучної тканини в генезі стресового нетримання сечі у жінок перименопаузального віку. Репродуктивна ендокринологія. 2023; 2 (68): 48-52. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.89-93>.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ПОСМТЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З АТРОФІЧНИМ КОЛЬПТОМ

5.1 Оцінка стану сполучної тканини та мікроелементів в динаміці лікування.

Оцінюючи результат запропонованого лікування у пацієток основної групи через 3 місяці, виявлено достовірне підвищення середньої концентрації маркера синтеза СТ Total P₁NP в сироватці крові на 50,5% порівняно з показником до лікування (до лікування – 21,4±3,21 нг/мл, через 3 місяці – 32,2±2,1 нг/мл; p<0,05). Середнє значення концентрації даного маркера у пацієток групи порівняння виявилось достовірно вищим на 78,9%, порівняно з показником до лікування (до лікування – 21,4±3,21 нг/мл, через 3 місяці – 38,3±2,1 нг/мл; p<0,05) та достовірно відрізнялось від показника жінок основної групи (основна група через 3 місяці – 32,2±2,1 нг/мл; група порівняння через 3 місяці – 38,3±2,1 нг/мл; p<0,05) (рис. 5.1.1).

Під час контрольного визначення середньої концентрації маркера синтеза СТ Total P₁NP через 12 місяців від початку лікування у пацієток основної групи, відзначено достовірну тенденцію до зниження середнього значення показника, яка становила 24,1±2,2 нг/мл, що на 25,2% менше у порівнянні з попереднім вимірюванням (через 3 місяці – 32,2±2,1 нг/мл, через 12 місяці – 24,1±2,2 нг/мл; p<0,05) (Рис. 5.1.1). В той же час середнє значення маркера синтеза Total P₁NP через 12 місяців від початку лікування у пацієток групи порівняння знаходилось на стабільному рівні і становило 36,7±2,4 нг/мл, що на 34,3% більше, порівняно з аналогічним показником жінок основної групи (основна група через 12 місяців – 24,1±2,2 нг/мл, група порівняння через 12 місяці – 36,7±2,4 нг/мл; ; p<0,05).

Достовірної різниці в середній концентрації маркера синтезу СТ Total P₁NP у пацієток контрольної групи в динаміці лікування не відзначено

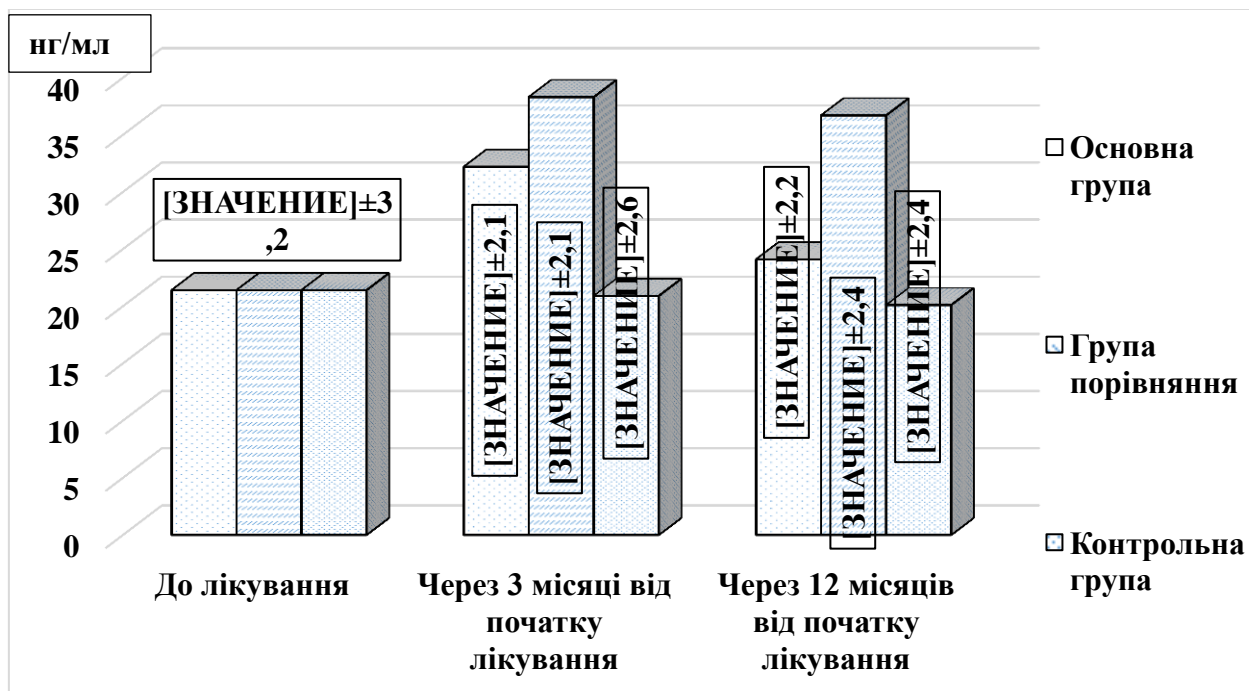


Рис. 5.1.1. Середнє значення маркера синтеза сполучної тканини Total P₁NP у пацієток з АК в динаміці лікування, нг/мл.

(до лікування – 21,4±3,2 нг/мл; через 3 місяці – 20,9±2,6 нг/мл; через 12 місяців – 20,1±2,4 нг/мл; $p>0,05$).

Середнє значення маркера синтеза СТ Total P₃NP у жінок основної групи через 3 місяці від початку лікування зазнавало достовірного зниження, на 30,8% від показника до лікування (до лікування – 31,2±2,8 нг/мл, через 3 місяці – 21,6±3,2 нг/мл; $p<0,05$) (рис 5.1.2). У жінок групи порівняння середнє значення маркера синтеза СТ Total P₃NP знижувалось на 24,7% у порівнянні з показником до лікування (до лікування – 31,2±2,8 нг/мл, через 3 місяці – 23,5±2,1 нг/мл; $p<0,05$). Достовірної різниці між показниками концентрацій маркера синтезу СТ Total P₃NP через 3 місяці від початку лікування у жінок основної групи та групи порівняння не виявлено (основна група через 3 місяці – 21,6±3,2 нг/мл, група порівняння через 3 місяці – 23,5±2,1 нг/мл; $p>0,05$).

Аналізуючи показники концентрації маркера синтеза СТ Total P₃NP через 12 місяців від початку лікування встановлено, що середнє його значення у жінок основної групи мало недостовірну тенденцію до

збільшення – на 29,2% порівняно з аналогічним показником через 3 місяці від початку лікування (через 3 місяці – $21,6 \pm 3,2$ нг/мл, через 12 місяців – $27,9 \pm 2,7$ нг/мл; $p > 0,05$) (рис. 5.1.2).

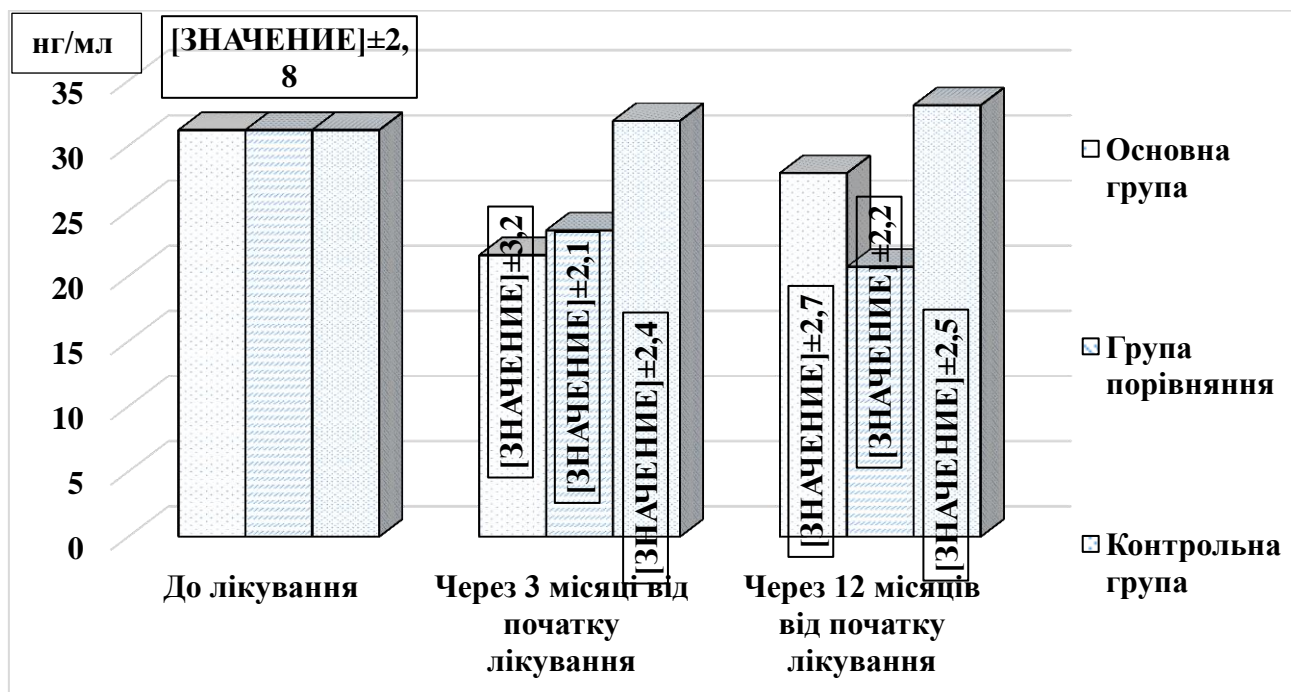


Рис. 5.1.2. Середнє значення маркера синтезу сполучної тканини Total P₃NP у пацієток з АК в динаміці лікування, нг/мл.

Середнє значення маркера синтезу сполучної тканини Total P₃NP у пацієток групи порівняння, через 12 місяців від початку лікування мало стійку недостовірну тенденцію до зниження, а значення показника знизилось на 11,9% (через 3 місяці – $23,5 \pm 2,1$ нг/мл, через 12 місяців – $20,7 \pm 2,2$ нг/мл; $p > 0,05$). В той же час відзначена достовірна різниця між середніми значеннями показників маркера синтезу колагену III типу Total P₃NP у жінок основної групи та групи порівняння (основна група через 12 місяців – $27,9 \pm 2,7$ нг/мл, група порівняння через 12 місяців – $20,7 \pm 2,2$ нг/мл; $p < 0,05$).

Достовірної різниці в середній концентрації маркера синтезу колагену III типу Total P₃NP у пацієток контрольної групи не відзначено (до лікування – $31,2 \pm 2,8$ нг/мл, через 3 місяці – $31,9 \pm 2,4$ нг/мл; через 12 місяців – $33,1 \pm 2,5$ нг/мл; $p > 0,05$).

Проведений аналіз результатів дослідження маркера резорбції СТ Pyrilinks-D у жінок основної групи через 3 місяці від початку лікування демонструє достовірне зниження показника на 40,6% у порівнянні з початковим рівнем (до лікування – $12,8 \pm 0,21$ нмоль/л, через 3 місяці – $7,6 \pm 0,33$ нмоль/л; $p < 0,05$) (рис. 5.1.3). Серед жінок групи порівняння середнє значення маркера резорбції СТ Pyrilinks-D знизувалось на 36,7% у порівнянні з початковим рівнем (до лікування – $12,8 \pm 0,21$ нмоль/л, через 3 місяці – $8,1 \pm 0,36$ нмоль/л; $p < 0,05$). Достовірної різниці між концентраціями маркера резорбції СТ Pyrilinks-D через 3 місяці від початку лікування у жінок основної групи та групи порівняння не виявлено (основна група через 3 – $7,6 \pm 0,33$ нмоль/л, група порівняння через 3 місяці – $8,1 \pm 0,36$ нмоль/л; $p > 0,05$).

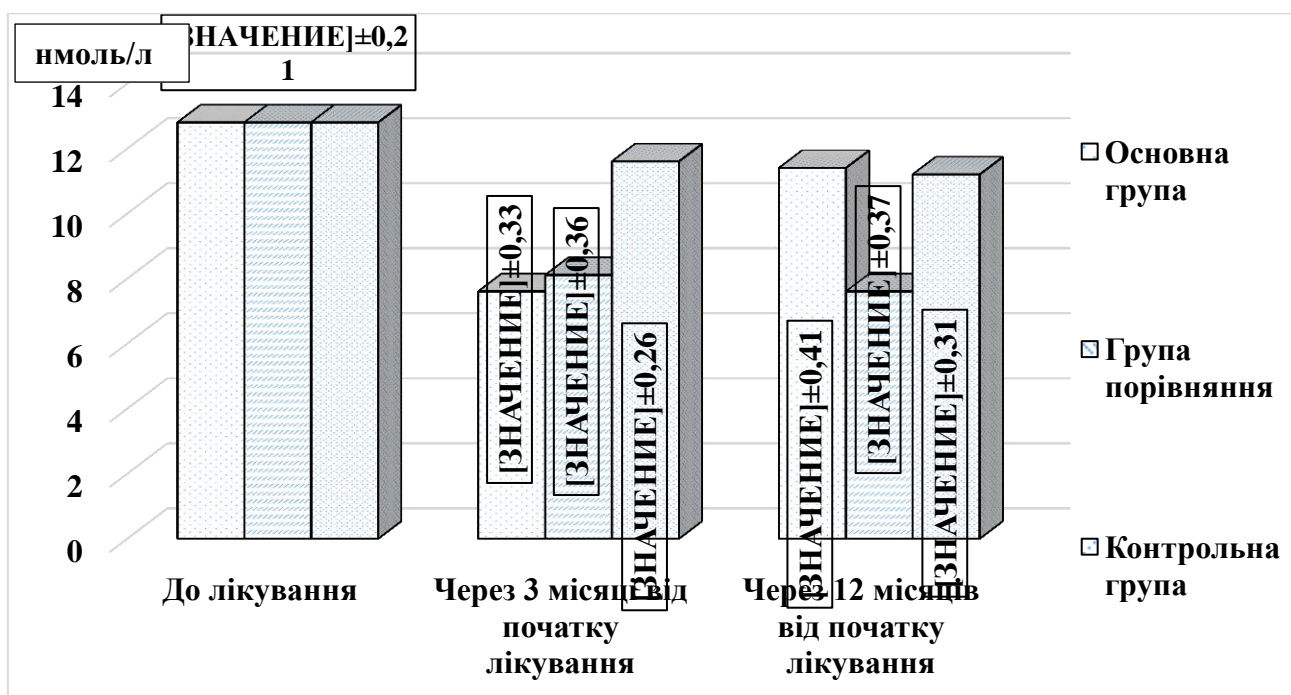


Рис 5.1.3. Середнє значення маркера резорбції сполучної тканини Pyrilinks-D у пацієток з АК в динаміці лікування, нмоль/л.

Через 12 місяців від початку лікування у пацієток основної групи середнє значення концентрації маркера резорбції СТ Pyrilinks-D достовірно збільшилось порівняно з попереднім вимірюванням на 50,0% (через 3 місяці

– $7,6 \pm 0,33$ нмоль/л, через 12 місяців – $11,4 \pm 0,41$ нмоль/л; $p < 0,05$). Слід відзначити, що на фоні запропонованого лікувального комплексу у пацієнок групи порівняння відзначалась стійка концентрація маркера в сироватці крові, яка не мала достовірних відмінностей порівняно з попереднім вимірюванням (через 3 місяці – $8,1 \pm 0,36$ нмоль/л, через 12 місяців – $7,6 \pm 0,37$ нмоль/л; $p > 0,05$). Достовірної різниці в середньому значенні концентрації маркера резорбції СТ Pyrilinks-D у пацієнок контрольної групи не відзначено (до лікування – $12,8 \pm 0,21$ нмоль/л, через 3 місяці – $11,6 \pm 0,26$ нмоль/л, через 12 місяців – $11,2 \pm 0,31$ нмоль/л; $p > 0,05$).

На фоні тривалого магнієвого насичення у пацієнок групи порівняння відзначено достовірну тенденцію до підвищення середньої концентрації Mg^{2+} зі стабільно-стійким насиченням протягом всього курсу лікування (до лікування – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $0,64 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $0,66 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$) (рис. 5.1.4).

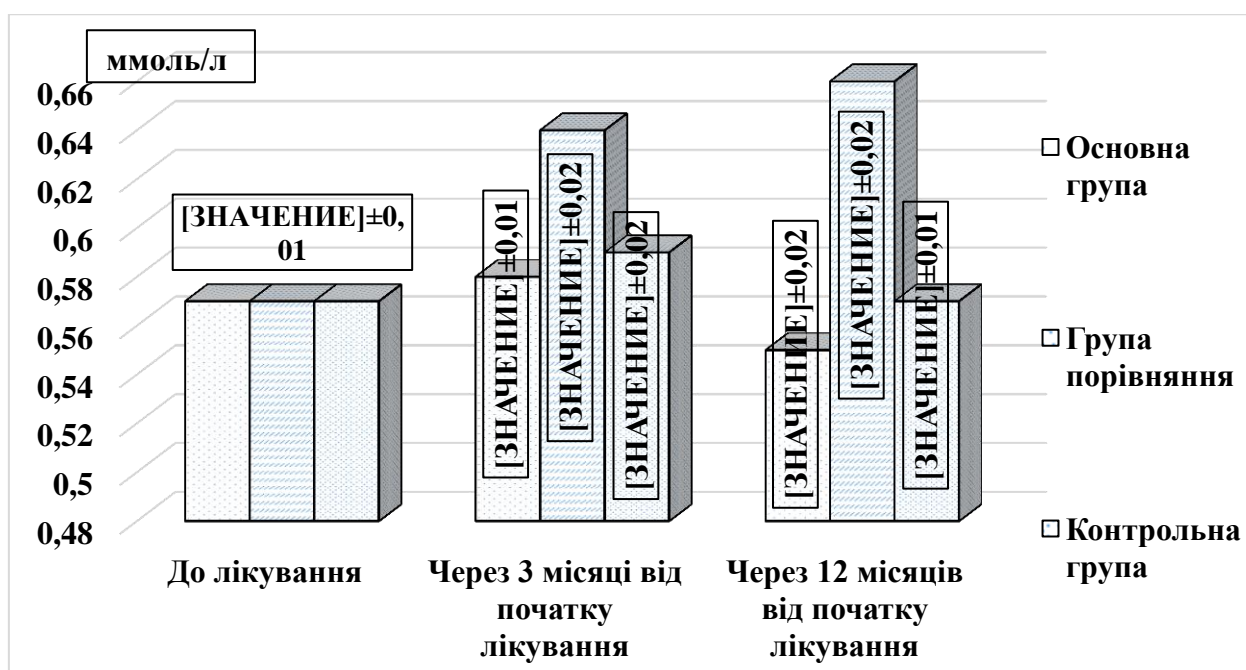


Рис 5.1.4. Середнє значення концентрації Mg^{2+} в динаміці лікування у пацієнок з АК, ммоль/л.

Достовірної різниці в середній концентрації Mg^{2+} у жінок основної та контрольної груп в динаміці лікування не відзначено (основна група до лікування – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $0,58 \pm 0,01$ ммоль/л, через 12 місяців – $0,55 \pm 0,02$ ммоль/л; $p > 0,05$; контрольна група до лікування – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$).

На фоні магнієвого насичення вже через 3 місяця від початку лікування середнє значення концентрації Ca^{2+} у жінок групи порівняння синергічно знижувалось на 5,1% від початкового рівня і становило $1,31 \pm 0,02$ ммоль/л (до лікування – $1,38 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,05$). Через 12 місяців від початку лікування, середнє значення концентрації Ca^{2+} знаходилось на стабільному рівні у межах фізіологічної норми – $1,26 \pm 0,01$ ммоль/л (через 3 місяця – $1,31 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$)) (рис. 5.1.5).

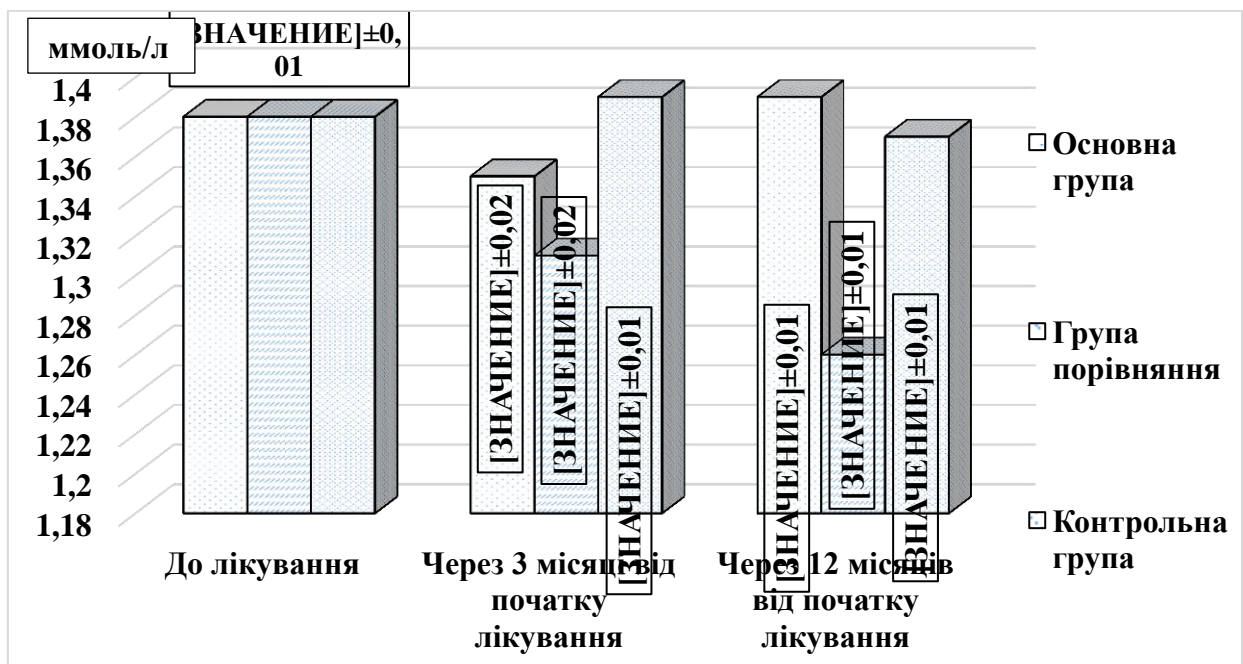


Рис 5.1.5. Середнє значення концентрації Ca^{2+} в динаміці лікування у пацієнток з АК, ммоль/л.

Достовірної різниці в середньому значенні концентрації Ca^{2+} у жінок основної групи (до лікування – $1,38 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $1,35 \pm 0,02$

ммоль/л, через 12 місяців – $1,39 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) та контрольної групи (до лікування – $1,38 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $1,39 \pm 0,01$ ммоль/л, через 12 місяців – $1,37 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) в динаміці лікування не відмічалось.

Аналогічну тенденцію відзначено й відносно концентрації Са загального у пацієток групи порівняння, середнє значення якої достовірно знижувалось на 4,9% від початкового рівня і вже через 3 місяця від початку лікування становило $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л (до лікування – $2,64 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$). Через 12 місяців від початку лікування, середнє значення концентрації загального Са знаходилось на стабільному рівні у межах фізіологічної норми – $2,44 \pm 0,01$ ммоль/л (через 3 місяця – $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$)) (рис. 5.1.6). Достовірної різниці в середній концентрації Са загального у жінок основної групи (до лікування – $2,64 \pm 0,03$ ммоль/л, через 3 місяці – $2,61 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $2,66 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) та контрольної групи (до лікування – $2,64 \pm 0,03$ ммоль/л, через 3 місяці – $2,66 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $2,66 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) в динаміці лікування не відмічалось.

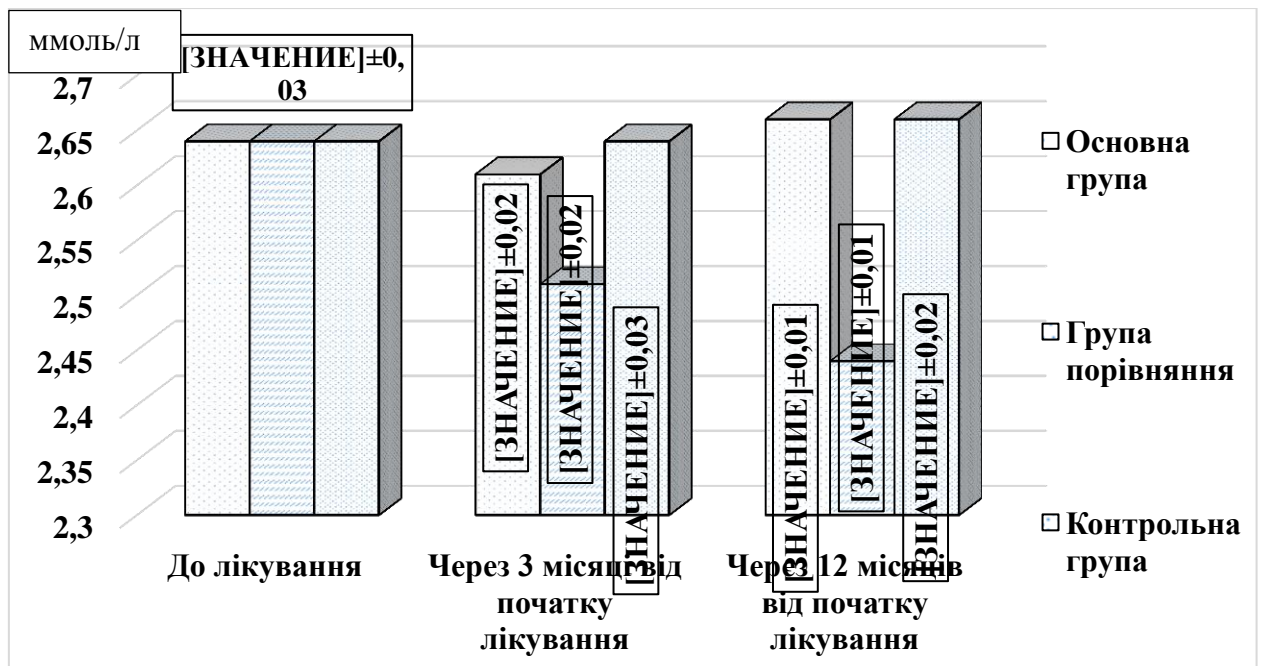


Рис 5.1.6. Середнє значення концентрації Са загального в динаміці лікування у пацієток з АК, ммоль/л.

Отримані результати проведеного дослідження демонструють позитивний ефект від запропонованого комплексу на стан сполучної тканини та мікроелементів у жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом. Призначення жінкам групи порівняння розробленого комплексу призводило до достовірного підвищення середнього показника маркера синтезу сполучної тканини Total P₁NP зі стабільним його утриманням у межах фізіологічної норми впродовж всього терміну лікування (до лікування – 21,4±3,21 нг/мл, через 3 місяці – 38,3±2,1 нг/мл, через 12 місяці – 36,7±2,4 нг/мл; p<0,05) на фоні достовірного синергічне зниження середніх концентрацій маркерів синтезу сполучної тканини Total P₃NP (до лікування – 31,2±2,8 нг/мл, через 3 місяці – 23,5±2,1 нг/мл (p<0,05), через 12 місяці – 20,7±2,2 нг/мл) та резорбції сполучної тканини Pyrilinks–D (до лікування – 12,8±0,21 нмоль/л, через 3 місяці – 8,1±0,36 нмоль/л (p<0,05), через 12 місяців – 7,6±0,37 нмоль/л), що свідчить про активацію процесів синтезу колагену I типу і безпосередньо впливає ефективність якості лікування жінок в ПМ з АК.

Ефективність запропонованого магнієвого насичення підтверджується достовірним підвищенням середньої концентрації Mg²⁺ та стійким її утримання на рівні фізіологічної норми в динаміці лікування (до лікування – 0,57±0,01 ммоль/л, через 3 місяці – 0,64±0,02 ммоль/л, через 12 місяців – 0,66±0,02 ммоль/л; p<0,05) на фоні достовірного синергічного зниження середньої концентрації Ca²⁺ (до лікування – 1,38±0,01 ммоль/л, через 3 місяця – 1,31±0,02 ммоль/л, через 12 місяців – 1,26±0,01 ммоль/л; p<0,05) та Ca загального (до лікування – 2,64±0,03 ммоль/л, через 3 місяця – 2,51±0,02 ммоль/л, через 12 місяців – 2,44±0,01 ммоль/л; p<0,05). Нормалізація балансу Mg/Ca сприяє відновленню неколагенеза за рахунок активації синтезу колагену фібробластами, прискорення синтезу протеїнів у СТ та підвищення синтезу ММП, що забезпечує відновлення позаклітинної матриці СТ.

5.2 Оцінка впливу запропонованого комплексу на стан слизової оболонки піхви у пацієток з атрофічним кольпітом в динаміці лікування.

При мікроскопії біоптатів передньої стінки піхви, взятих у пацієток через 3 місяця після виконання двох сесій CO₂-лазером, виявлені ознаки структурної реорганізації тканини, які поряд зі змінами, асоційованими зі зменшенням проявів патологічного процесу, відображали початок регенераторних реакцій (рис. 5.2.1). Незважаючи на неоднакову ступінь виразності патоморфологічних змін в різних спостереженнях, найбільш загальними особливостями виявились ремоделювання міжклітинного матриксу, модифікація епітеліальних і сполучнотканинних клітинних популяцій та перебудова мікроциркуляторного русла.

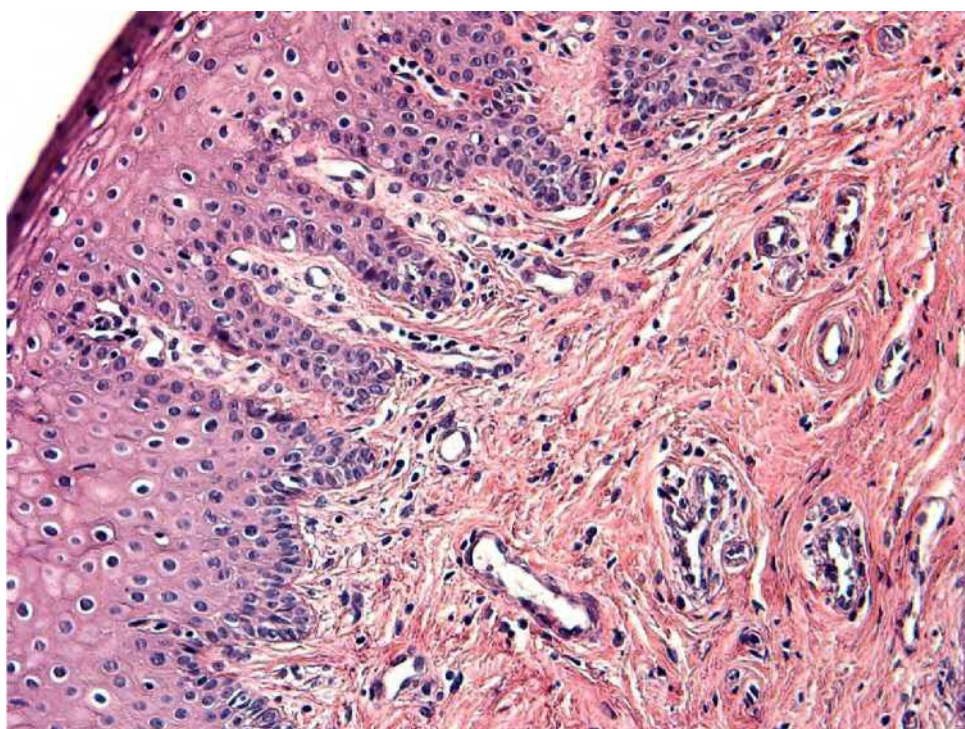


Рис. 5.2.1. БПНЕ формує акантотичні вирости. Велике число мікросудин в підепітеліальній стромі. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збіль. 200.

Важливою особливістю слизової оболонки піхви після застосування CO₂-лазера виявились ознаки реорганізації фібрилярних структур. У переважній більшості вивчених препаратів виявлено розростання ніжних

пучків колагенових волокон. При цьому відзначався більш впорядкований розподіл колагенових волокон в стромі, скорочення вогнищ їх розпушення і фрагментації. Новоутворені тонкі пучки колагену утворювали досить густу мережу, що призводило до рівномірного ущільнення тканини при відсутності явищ фіброзування і поліпшення мікроархітекtonіки колагенового каркаса в цілому (рис. 5.2.2). У субепітеліальних ділянках виражене колагеноутворення супроводжувалось формуванням стромальних сосочків, які вдаються в епітеліальний пласт, з виразним ускладненням кордону епітеліально-стромального з'єднання.

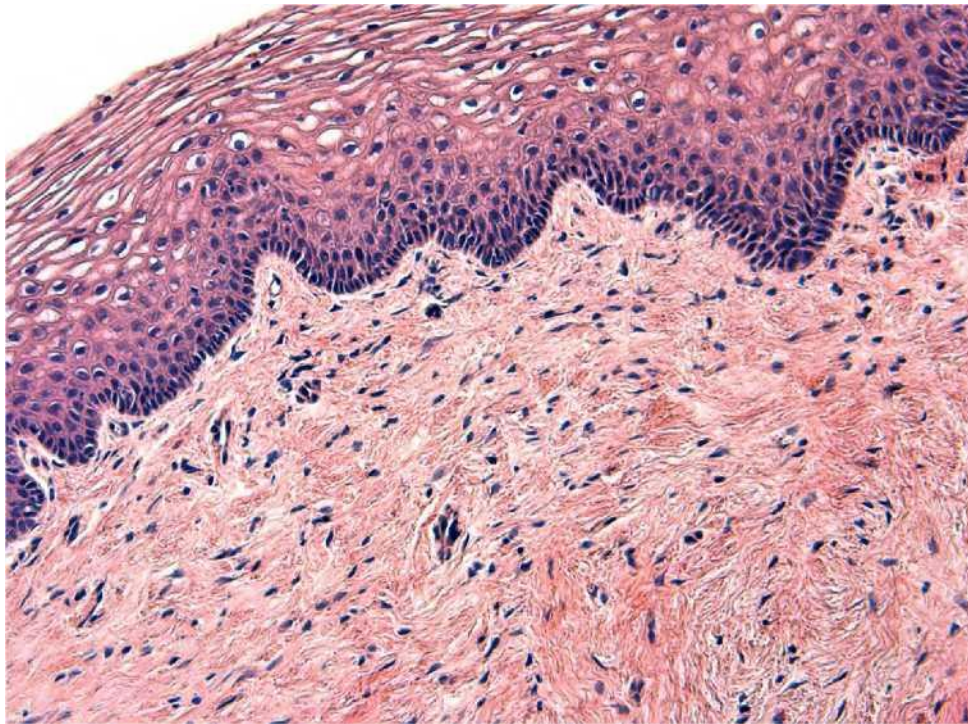


Рис. 5.2.2. Впорядковане розташування новоутворених колагенових волокон і велика кількість фібробластів в стромі. Епітелій піхви з ознаками типового будови. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збіль. 200.

Звертали на себе увагу вогнища новоутворення еластичних волокон, вираженість яких помітно варіювала. У деяких біоптатах візуалізувались довгі еластичні фібрили, що локалізуються в субепітеліальній стромі і перпендикулярно спрямовувались вглиб тканини (рис. 5.2.3, 5.2.4).



Рис. 5.2.3. Довгі еластичні фібрили, спрямовані вглиб строми. Вогнища неоангіогенезу в підепітеліальній зоні. Забарвлення по ван Гізону. Збіль. 200.

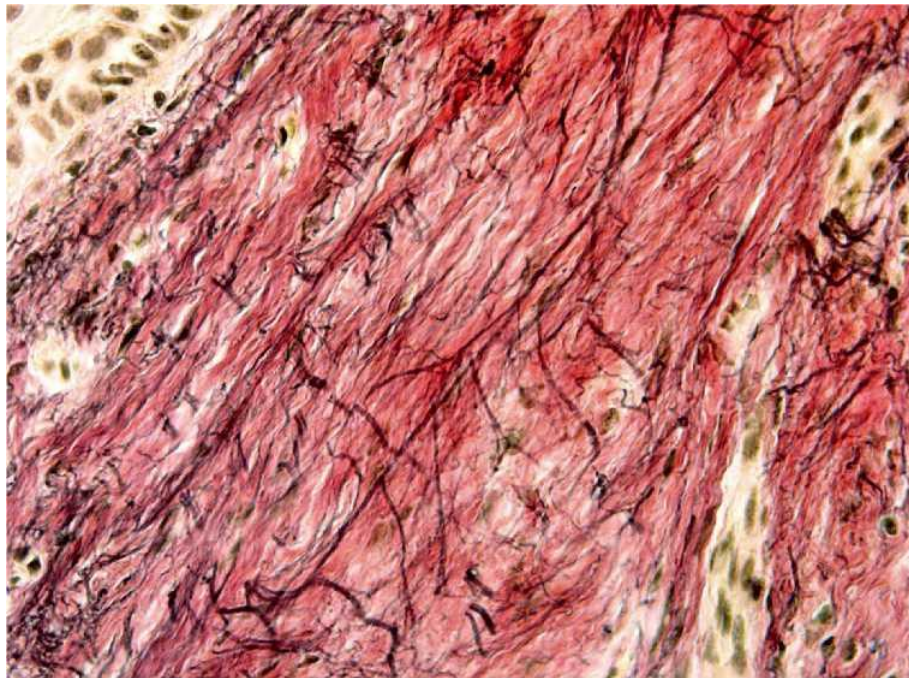


Рис. 5.2.4. Виразене розростання еластичних фібрил в подепітеліальних ділянках слизової оболонки. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 400.

В інших зразках численні еластичні волокна формували великі скупчення або рівномірно накопичувалися в глибоких шарах тканини (рис. 5.2.5). Зустрічались препарати, де повсюдно визначалась густа мережа

еластичних волокон. Поряд з підвищеним розростанням еластичних фібрил в ряді випадків зберігалися явища їх фрагментації, але менш інтенсивні в порівнянні з первинним дослідженням (рис. 5.2.6).

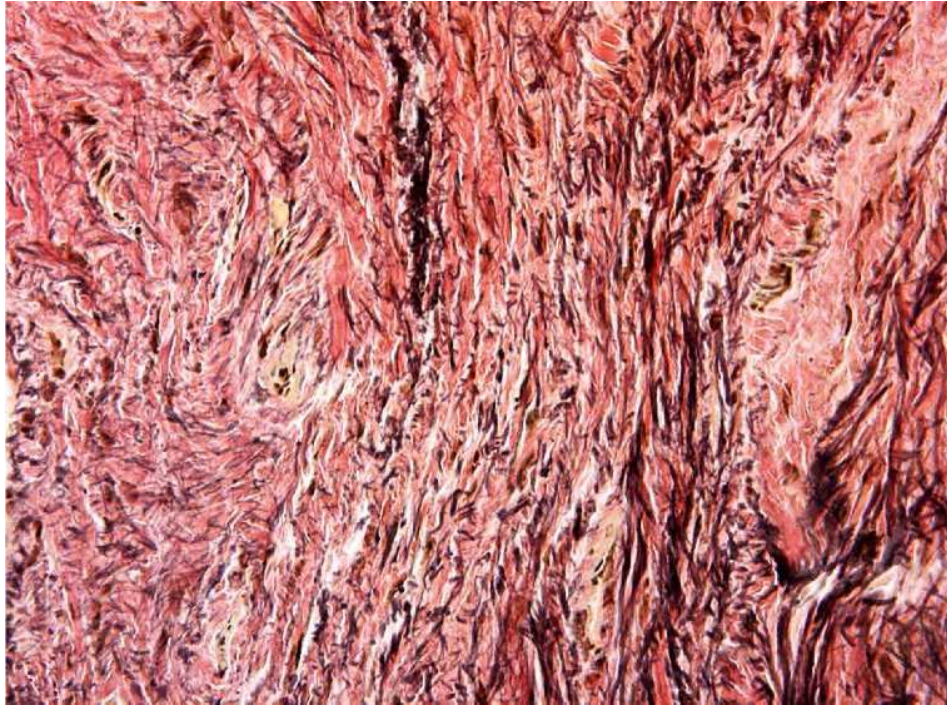


Рис. 5.2.5. Численні новоутворені еластичні волокна в глибоких ділянках тканини. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 400.

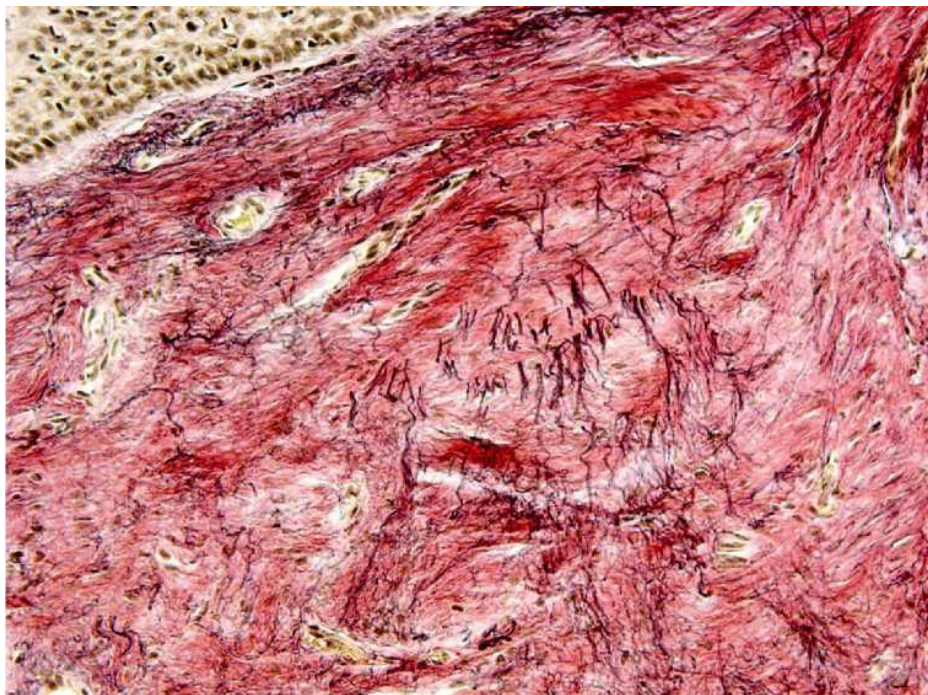


Рис. 5.2.6. Виразене розростання еластичних волокон з ознаками часткової фрагментації. Забарвлення по ван Гізону. Збільшення 200.

Характерною ознакою біоптатів піхви після лазерної корекції була поява вогнищ неоангіогенезу. Новоутворені мікросудини мали типову будову, характеризувались чітко окресленими просвітами правильної форми, тонкими стінками без ознак набряку і розпушення (рис. 5.2.7). Васкулярні стінки вистилали функціонально активні ендотеліоцити, в периваскулярних просторах візуалізувались великі перицити (рис. 5.2.8). Формування кровонесних капілярів виявлялось особливо виражено в субепітеліальних ділянках тканини, в ділянці стромальних сосочків, що вдаються в епітелій (рис. 5.2.9). У випадках активного ангіогенезу відзначалось розпушення колагенової строми (рис. 5.2.10). Ознаки порушення мікроциркуляції, явища еритроцитарного стазу не виявлялись. У популяції сполучнотканинних клітин вагінальної строми в значній кількості виявлялись фібробласти з ознаками синтетичної активності. Візуально вони відрізнялися збільшеними ядрами з ніжною структурою хроматину, деякі містили 1-2 великих ядерця, були оточені обідком слабо базofilьної цитоплазми, що формує невеликі відростки (рис. 5.2.11, 5.2.12). Такі клітини овальної і веретеновидної форми локалізувались в поверхневих шарах слизової оболонки поблизу кровонесних капілярів та в глибоких ділянках тканини. Слід зазначити, що в деяких біоптатах визначалась мінімальна клітинна інфільтрація, яка переважно локалізується в субепітеліальній стромі і представлена дифузно розсіяними мононуклеарними клітинами. Нейтрофільних і еозинофільних лейкоцитів в жодному випадку не виявлялось, а ознаки запальної реакції були відсутні. Синхронно з реорганізацією сполучної тканини стінки піхви відбувались зміни багат шарового плоского незроговілого епітелію, що проявлялось зменшенням виразності дистрофічних змін, явищ міжклітинного набряку і розпушення. Візуально товщина епітеліального пласта збільшилась, а в його складі чітко диференціювались основні клітинні шари (рис. 5.2.13, 5.2.14). Спостерігались ознаки гіперплазії базальних клітин, збільшення кліток проміжного шару, ущільнення поверхневих епітеліоцитів та насиченість цитоплазми глікогеном.

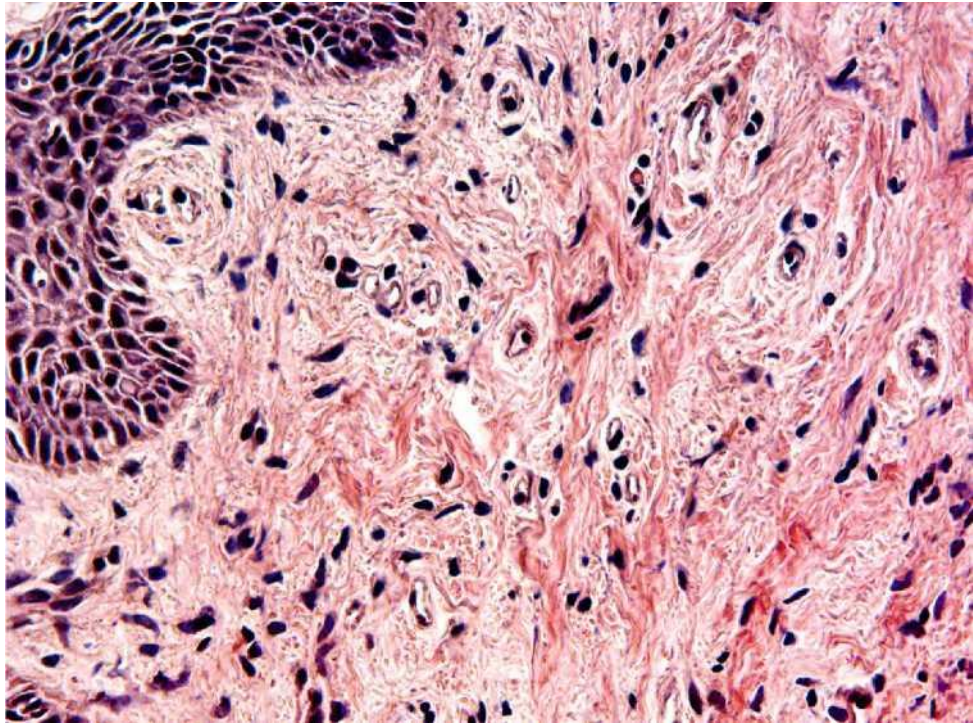


Рис. 5.2.7. Велика кількість капілярів і великих фіброblastів в подепітеліальних ділянках тканини. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення 400.

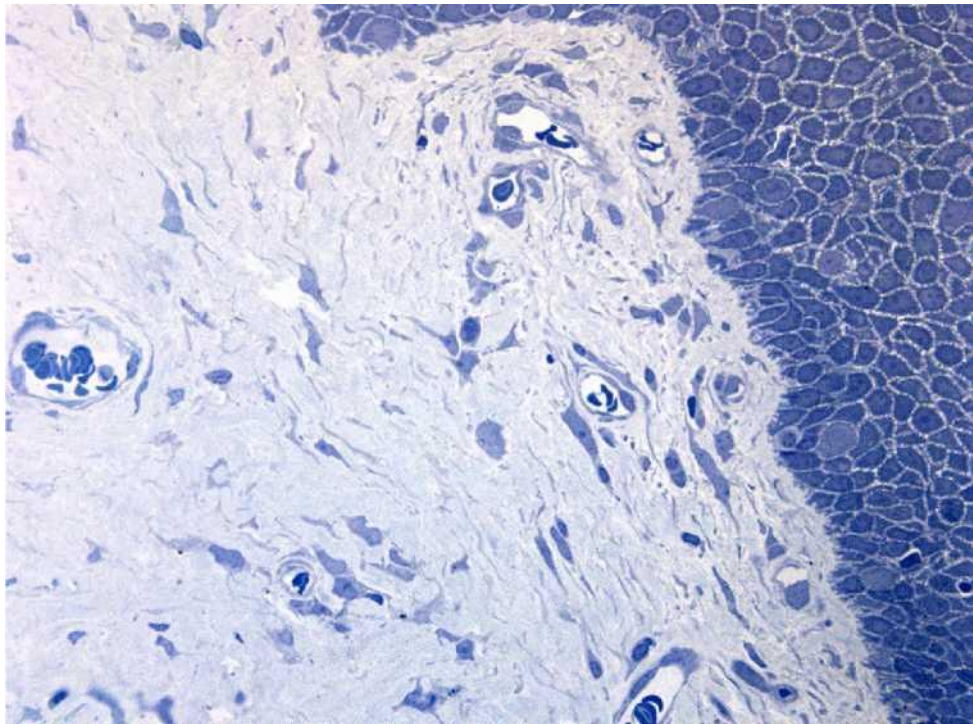


Рис. 5.2.8. Капіляри вистелені функціонально активним ендотелієм, деякі містять великі перицити. Фіброblastи з ознаками синтетичної функції. Напівтонкий зріз. Забарвлення азуром II. Збільшення 400.

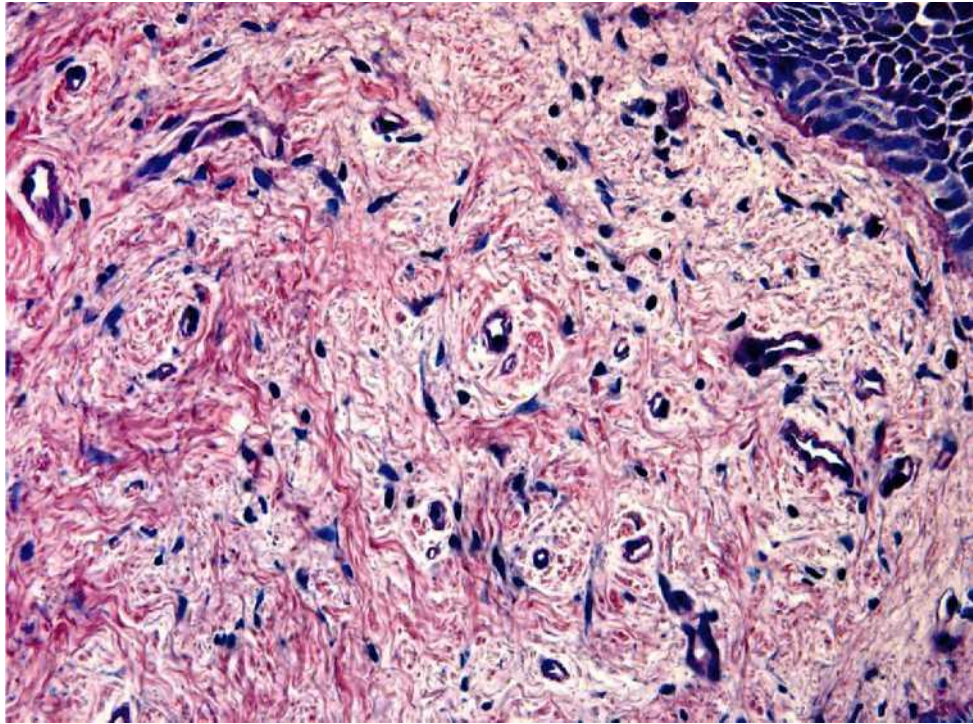


Рис. 5.2.9. Численні новоутворені мікросудини в субепітеліальних ділянках слизової оболонки піхви. РЛБ-реакція. Збільшення 400.

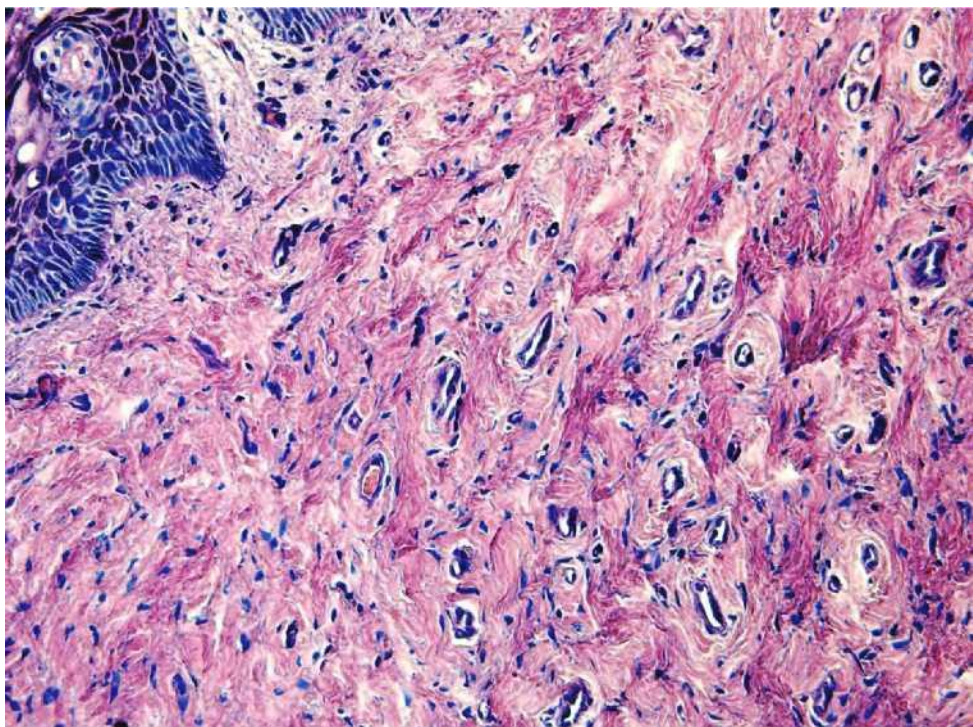


Рис. 5.2.10. Виражене новоутворення мікросудин, розпушення колагенової стромы. РЛБ-реакція. Збільшення 200.

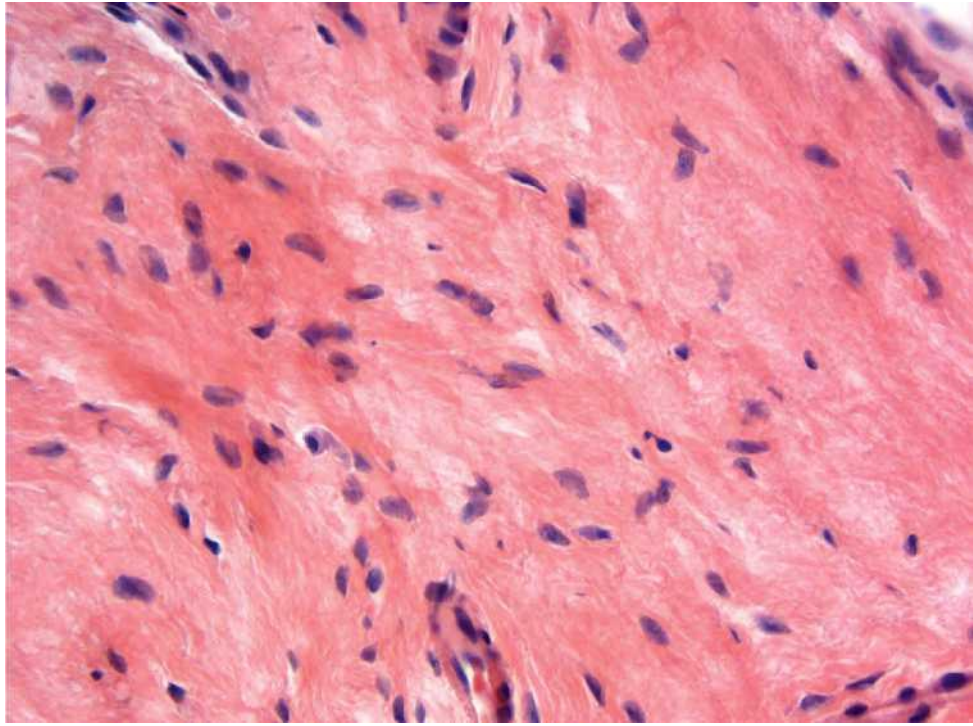


Рис. 5.2.11. Велика кількість великих фібробластів між рівномірно розташованими колагеновими волокнами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

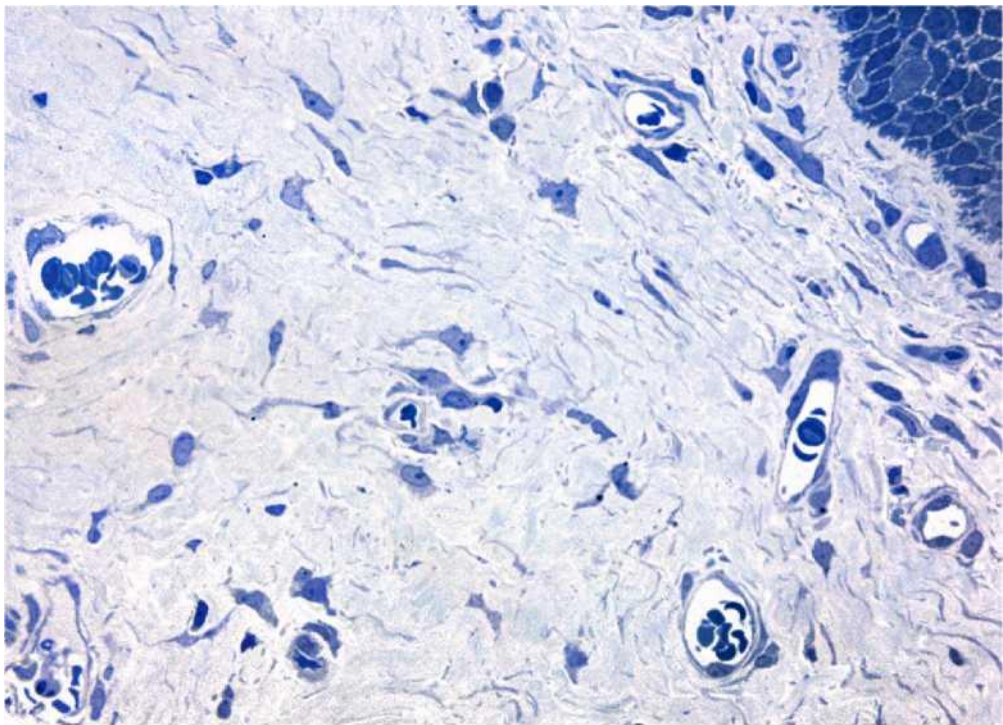


Рис. 5.2.12. Багато синтетично активних фібробластів у субепітеліальній стромі. Напівтонкий зріз. Забарвлення азуром II. Збільшення. 400.

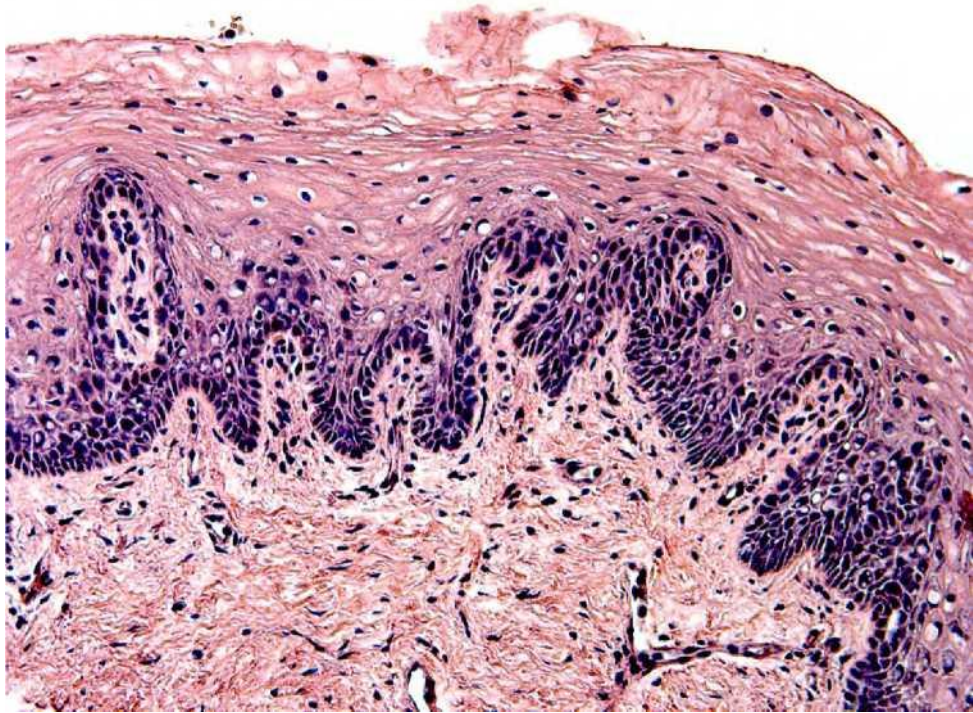


Рис. 5.2.13. Вагінальний епітелій типової будови формує складний рельєф з акантотичними виростами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 200.

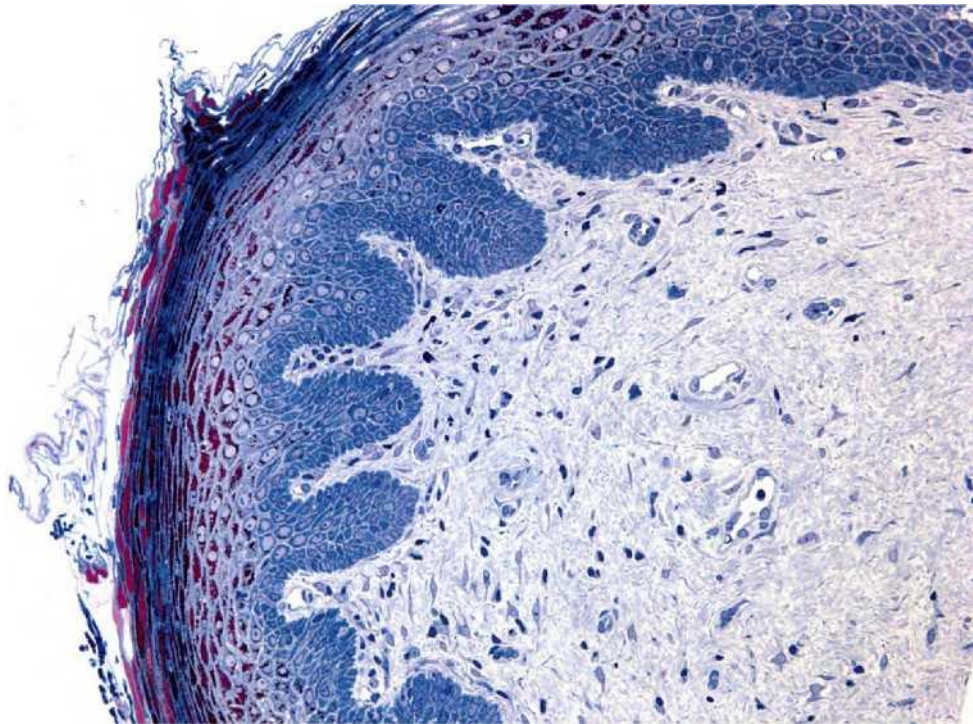


Рис. 5.2.14. Гіперплазія базальних клітин епітелія, утворення акантотичних виростів. В епітеліоцитах поверхневого і проміжного шарів великий вміст глікогену. Напівтонкий зріз. РАБ-реакція з дофарбуванням азуром II. Збільшення 200.

У багатьох випадках простежувалось ускладнення базального рельєфу епітелію, що набуває хвилясті обриси внаслідок утворення чітко обмежених базальної мембраною акантотических виростів. В цілому, після виконання лазерної процедури реєструвались ознаки поліпшення морфофункціональної організації вагінального епітелію.

При морфометричному аналізі біоптатів піхви, отриманих через 3 місяця після виконання двох сесій CO₂-лазером товщина поверхні, що вистилає слизову оболонку епітелію та кількість клітинних рядів достовірно збільшувались на 56,9% (до лікування – 109,23±7,11 мкм, після лікування – 171,43±9,61 мкм, p<0,05) та 34,3% (до лікування – 18,61±0,34, після лікування – 28,33±0,46, p<0,05) у порівнянні з первинною біопсією (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Порівняння морфологічної характеристики біоптатів піхви у жінок з АК напередодні та після застосування CO₂-лазера

Показник	До лікування	Після лікування
Товщина епітелія піхви, мкм	109,23±7,11	171,43±9,61 *
Число рядів клітин в епітелію піхви	18,61±0,34	28,33±0,46 *
Об'ємна щільність капілярів, %	1,2±0,18	2,9±0,28 *
Число профілей капілярів в тестовій площині	8,3±0,43	13,1±0,57 *
Діаметр капілярів, мкм	6,12±0,23	7,02±0,31
Кількість фібробластів на 10000 мкм ²	12,37±0,28	16,24±0,47 *
Кількість синтетично активних фібробластів на 10000 мкм ²	1,41±0,14	4,71±0,36 *
Примітка: * - статистично достовірні відмінності (p<0,05)		

Виявлені особливості вказують на стимуляцію регенераторних реакцій в епітелії, яка індукується CO₂-лазером, що супроводжувалось редукцією дистрофічно-атрофічних змін у поєднанні з відновленням типової мікроархітектоніки епітеліального пласта (рис. 5.2.15).

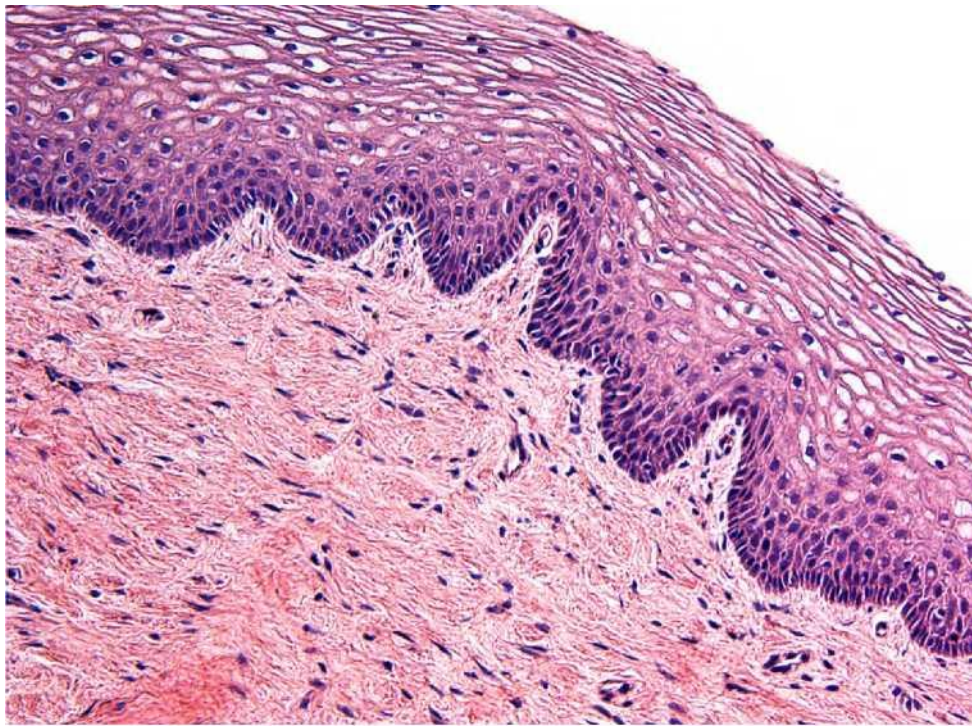


Рис. 5.2.15. Багатошаровий плоский незроговілий епітелій з ознаками типової будови. Впорядковане розташування новоутворених колагенових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

В багатьох випадках простежувалось ускладнення базального рельєфу епітелію, що набуває хвилясті обриси внаслідок утворення чітко обмежених базальної мембраною акантотических виростів. В цілому, після виконання лазерної процедури реєструвалися ознаки поліпшення морфофункціональної організації вагінального епітелію.

У сполучнотканинній стромі після застосування лазерної технології реєструвалися виразні ознаки неоангіогенезу: поява значної кількості мікросудин, особливо в субепітеліальних ділянках тканини (рис. 5.2.16). Кількість профілів кровоносних капілярів, в порівнянні з показниками до лазерного впливу, підвищилася на 36,6% (до лікування – $8,3 \pm 0,43$, після лікування – $13,1 \pm 0,57$, $p < 0,05$), об'ємна щільність мікросудин достовірно збільшувалась на 57,1% (до лікування – $1,2 \pm 0,18\%$, після лікування – $2,9 \pm 0,28\%$, $p < 0,05$). Новоутворені капіляри мали типову будову, характеризувалися відсутністю спастичних змін, були вистелені функціонально активними ендотелієм (табл. 5.2.1).

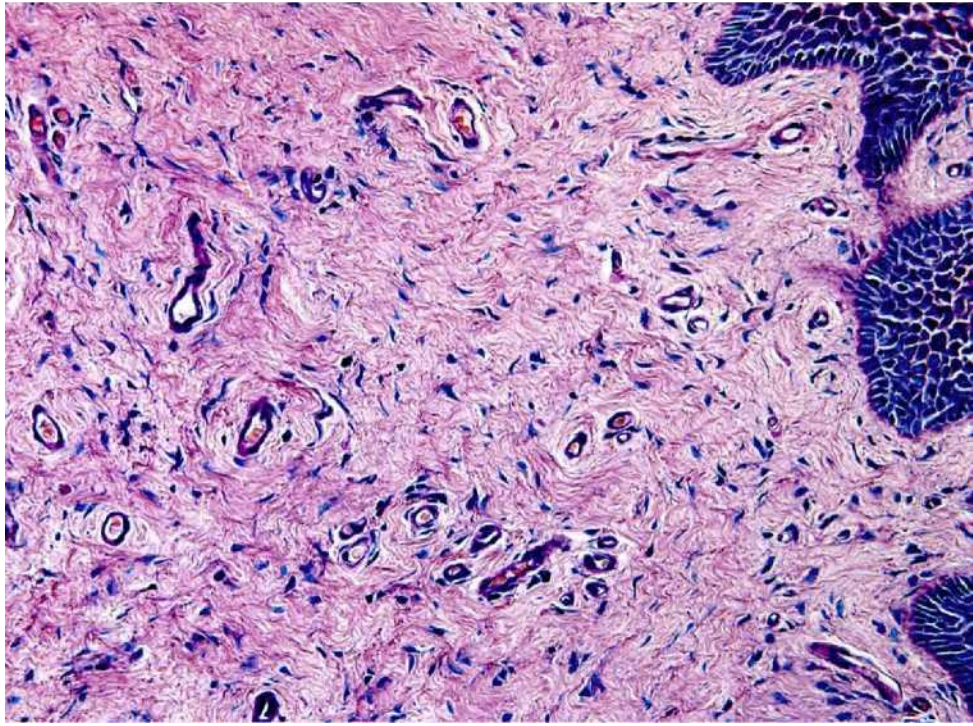


Рис. 5.2.16. Біоптат піхви після застосування CO₂-лазера. Велика кількість новоутворених мікросудин і безліч фіброblastів в субепітеліальних ділянках тканини. РЛБ-реакція. Збільшення 200.

Важливою структурною ознакою слизової оболонки піхви після проведення лазерної корекції виявилось збільшення популяції стромальних фіброblastів з переважним підвищенням чисельності синтетично активних форм клітин (рис. 5.2.17, 5.2.18). У порівнянні з первинним дослідженням загальна кількість фіброblastів в препаратах зросла на 23,8% (до лікування – $12,37 \pm 0,28$ мкм², після лікування – $16,24 \pm 0,47$ мкм², $p < 0,05$), а число синтетично активних клітин підвищилася в 3,3 рази (до лікування – $1,41 \pm 0,14$ мкм², після лікування – $4,71 \pm 0,36$ мкм², $p < 0,05$) (табл. 5.2.1), що підтверджує позитивний ефект від застосування CO₂-лазера, спрямований на проліферацію та метаболічну трансформацію фіброblastів у поєднанні зі стимуляцією колагенотворення і формування еластичних фібрил.

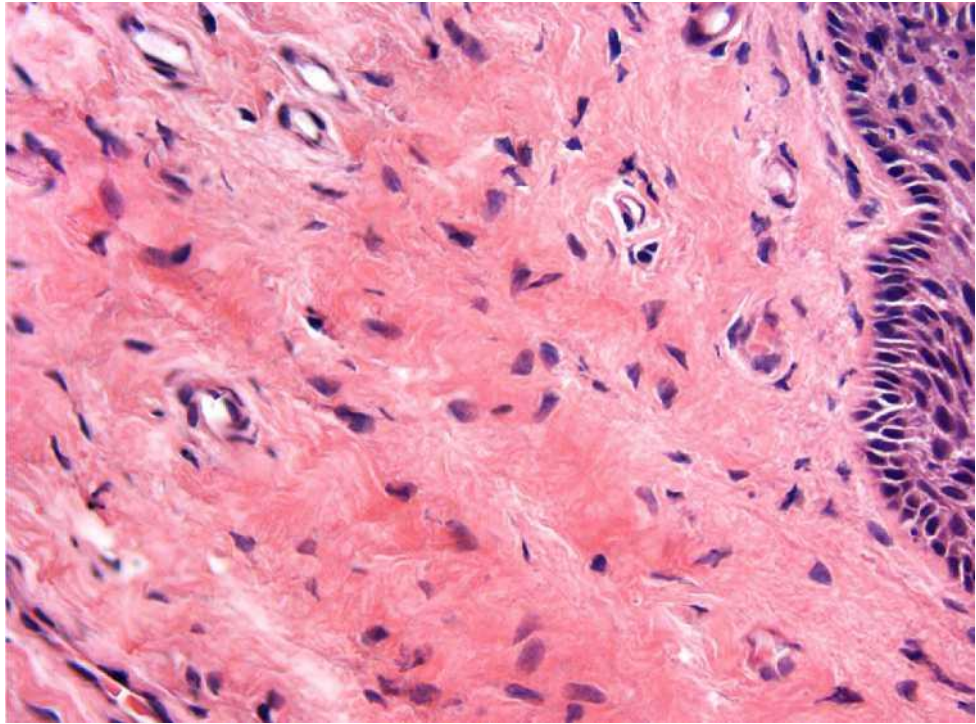


Рис. 5.2.17. Численні великі фібробласти в поверхневому шарі слизової оболонки піхви. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення 400.

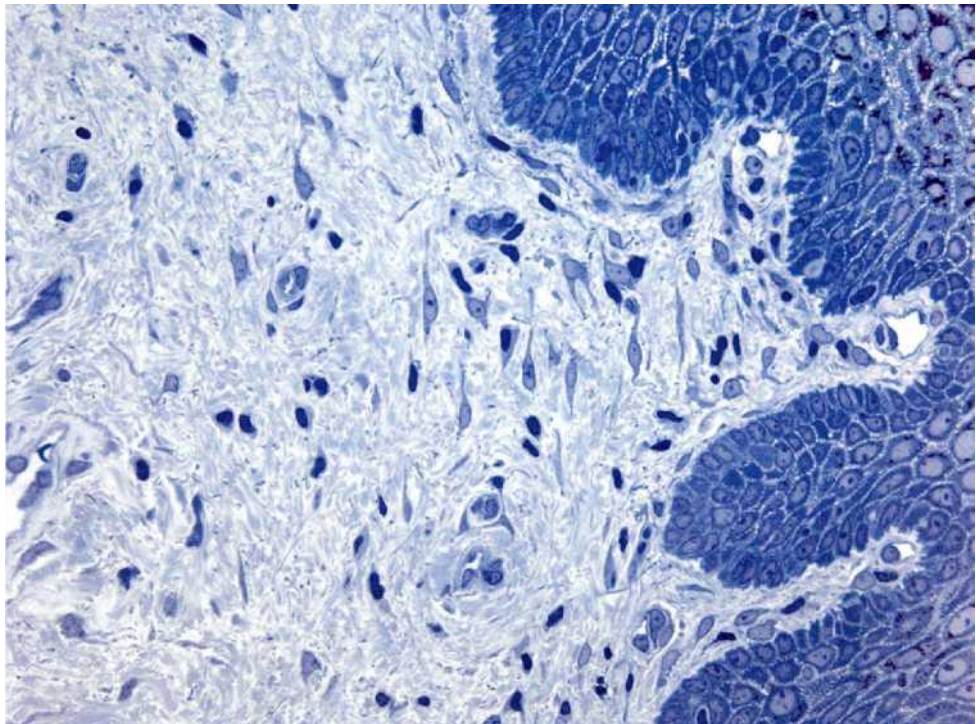


Рис. 5.2.18. Синтетично активні фібробласти та новоутворені капіляри в субепітеліальній стромі. Епітелій утворює акантотичні вирости. Напівтонкий зріз. РАБ-реакція з дофарбуванням азуром II. Збільшення 400.

За даними імуногістохімічного вивчення зразків слизової оболонки піхви, отриманих через 3 місяця після лазерної корекції, виявлено підвищення проліферативної функції епітелію, Індекс мічених KI-67 клітин збільшився на 59,7% і склав $30,21 \pm 1,33\%$ (до застосування CO₂-лазера – $18,05 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$)). Поряд з підвищенням в епітелії піхви чисельності експресуючих KI-67 клітинних ядер звертало на себе увагу більш інтенсивне їх фарбування.

При цьому епітеліоцити з позитивно забарвленими ядрами, як і при первинній біопсії, локалізувались строго в межах базального і парабазального шарів, іноді заповнюючи акантотические вирости, і не мігрували за межі базального шару (рис. 5.2.19, 5.2.20).

Схожі тенденції коливань рівня клітинної проліферації реєструвались як у випадках з початково виявленими дистрофічними, так і атрофічними змінами. Це свідчило про інтенсифікацію проліферативної активності епітелію піхви в умовах впливу CO₂-лазера.

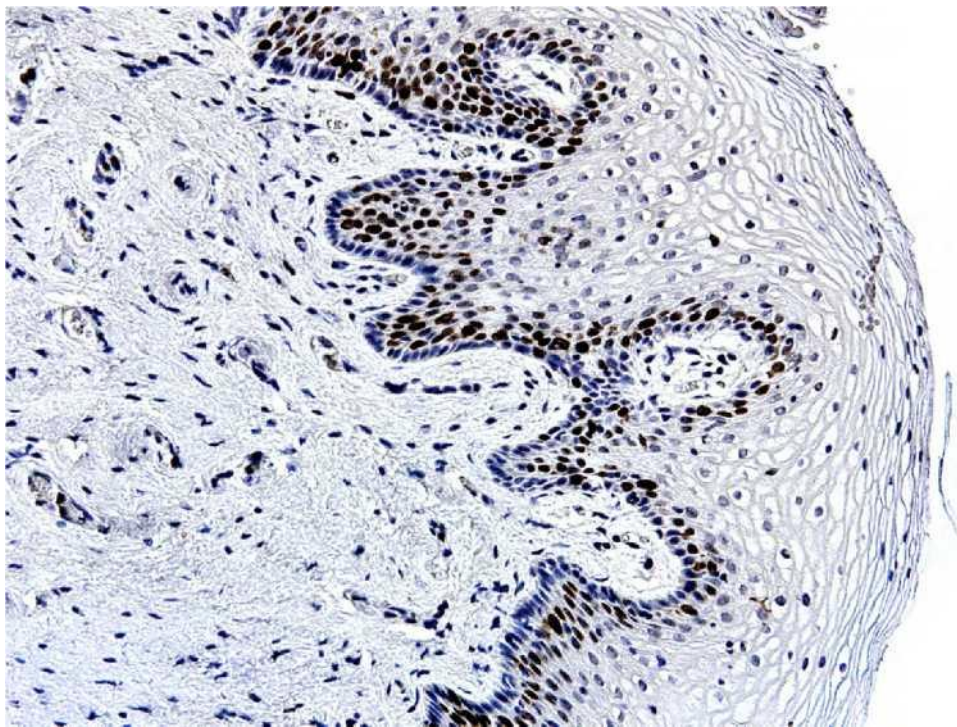


Рис. 5.2.19. Виражена експресія KI-67 в ядрах клітин вагінального епітелію. Імуногістохімічний метод, фарбування гематоксиліном. Збільшення 200.

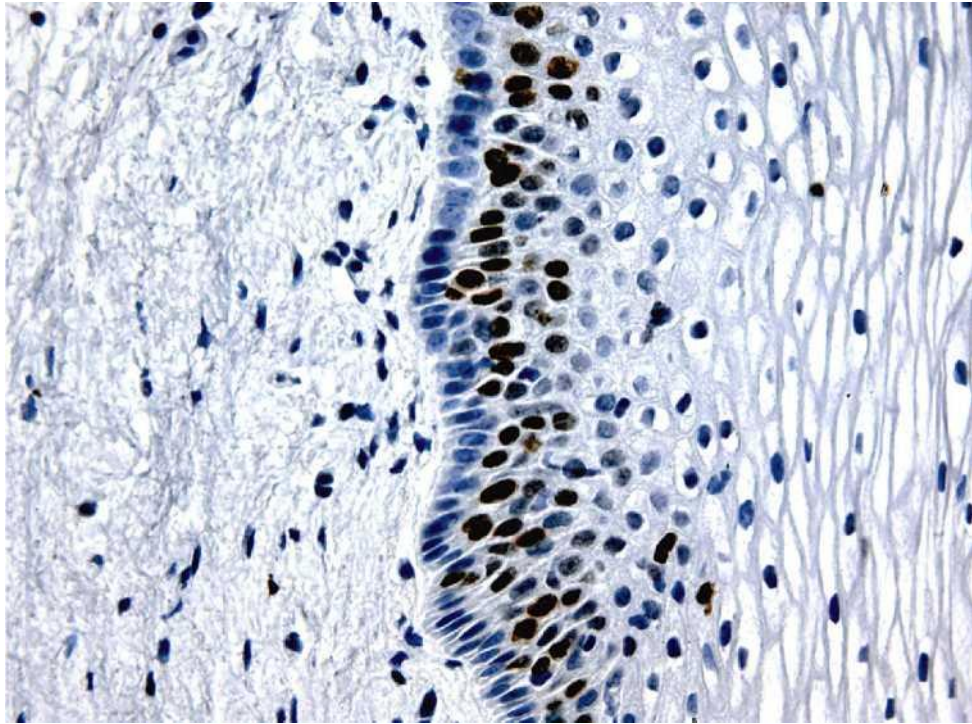


Рис. 5.2.20. Активна експресія КІ-67 в ядрах базальних і парабазальних клітин епітелію. Імуногістохімічний метод, дофарбовування гематоксиліном. Збільшення 400.

Таким чином, важливим морфологічним феноменом індукованого CO₂-лазером ремоделювання слизової оболонки піхви у жінок в постменопаузі з АК є підвищення проліферативної активності БПНЕ, в основі якої лежать інтегральні реакції сполучнотканинних структур стінки піхви, що формуються у відповідь на фототермічний лазерний вплив (збільшення популяції синтетично активних фібробластів в підепітеліальній стромі, вогнища неангіогенезу), що реалізується в складних епітеліально-стромальних взаємодіях. Виявлені зміни в структурі тканин піхви вказують на достовірне збільшення кількісних показників епітелію і сполучнотканинних структур, що обумовлює інтенсифікацію регенераторних реакцій і поліпшення морфометричних параметрів тканини піхви.

На фоні застосування CO₂-лазеру відбувається морфофункціональна організації тканин, яка реалізується завдяки формуванню явищ неоколлагеногенеза і неозластогенеза, появі вогнищ неангіогенеза, збільшенні популяції синтетично активних фібробластів, підвищенні рівня

клітинної проліферації і зменшенні виразності дистрофічно-атрофічних змін піхвового епітелію при відсутності запальної реакції і ознак фіброзу, що сприяє достовірному клінічному зменшенню проявів АК.

5.3 Вплив запропонованого лікувального комплексу на якість життя у пацієток з атрофічним кольпітом в постменопаузі.

Наступним завданням нашого дослідження стало проведення комплексної оцінки якості життя у пацієток з АК в постменопаузі на фоні запропонованого лікувального комплексу. Оцінюючи вагінальні симптоми через 3 та 12 місяців від початку лікування ми звернули увагу на достовірне зменшення кількості скарг у пацієток групи порівняння (табл. 5.3.1).

На фоні запропонованої терапії, через 3 місяця від початку лікування, порівняно з первинним визначенням, відзначено достовірне зменшення кількості скарг на: свербіж в піхві та ЗСО (до лікування – 61 (38,1%), основна група – 6 (10,9%), група порівняння – 8 (20,0%), контрольна група – 17 (26,2%), $p < 0,05$), печіння і поколювання в піхві та ЗСО (до лікування – 75 (46,9%), основна група – 16 (29,1%), група порівняння – 7 (17,5%), $p < 0,05$), подразнення в піхві та ЗСО (до лікування – 61 (38,1%), основна група – 14 (25,5%), група порівняння – 11 (27,5%), $p < 0,05$), сухість в піхві та ЗСО (до лікування – 127 (79,4%), основна група – 21 (38,2%), група порівняння – 14 (35,0%), $p < 0,05$), виділення зі статевих шляхів (до лікування – 36 (22,5%), основна група – 7 (12,7%), група порівняння – 4 (8,0%), $p < 0,05$), неприємний запах виділень відзначали (до лікування – 38 (23,8%), основна група – 12 (21,8%), група порівняння – 7 (17,5%), $p < 0,05$) та свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 61 (38,1%), основна група – 10 (18,2%), група порівняння – 5 (12,5%), $p < 0,05$). Слід відзначити, що серед жінок основної групи та групи порівняння достовірних розбіжностей не виявлено, але встановлено тенденцію до зменшення скарг. В той же час, достовірне зменшення кількості скарг серед жінок контрольної групи виявлено лише по одному з показників «Свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах».

Аналізуючи розподіл вагінальних симптомів через 12 місяців від початку лікування встановлено достовірне зменшення кількості наступних скарг серед жінок групи порівняння, які отримували запропонований комплекс: свербіж в піхві та ЗСО – 3 (7,5%) (основна група – 13 (23,6%), контрольна група – 27 (41,5%), $p < 0,05$), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 2 (5,0%), основна група – 18 (32,7%), контрольна група – 29 (44,6%), $p < 0,05$), сухість в піхві та ЗСО – 3 (7,5%), основна група – 12 (38,2%), контрольна група – 41 (63,1%), $p < 0,05$), свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах – 2 (5,0%), основна група – 13 (27,3%), контрольна група – 26 (40,0%), $p < 0,05$). Встановлено недостовірну тенденцію до зменшення кількості скарг на подразнення в піхві та ЗСО серед жінок групи порівняння – 5 (12,5%), основна група – 8 (14,5%) ($p > 0,05$), контрольна група – 26 (40,0%), $p < 0,05$).

На фоні впровадження запропонованого комплексу у жінок групи порівняння виявились повністю відсутніми скарги на: біль в піхві та ЗСО – 0 (0,0%), основна група – 3 (5,5%), контрольна група – 18 (27,7%), $p < 0,05$), виділення зі статевих шляхів – 0 (0,0%), основна група – 4 (7,3%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$), неприємний запах виділень зі статевих шляхів – 0 (0,0%), основна група – 7 (12,7%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$).

Оцінюючи інтенсивність вагінальних симптомів за шкалою D. Barlow в динаміці лікування, ми звернули увагу на достовірне зменшення кількості вагінальних симптомів у жінок групи порівняння (табл. 5.3.2).

Через 3 місяця від початку лікування кількість жінок, які оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя» (до лікування – 14 (8,8%), основна група – 4 (7,3%), група порівняння – 3 (7,5%), контрольна група – 5 (7,7%), $p > 0,05$) та «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя (до лікування – 36 (22,5%), основна група – 21 (38,2%), група порівняння – 11 (27,5%), контрольна група – 14 (21,5%) ($p > 0,05$)) не мала достовірних відмінностей. В той же час відмічено достовірне зменшення кількості жінок

які оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя» (до лікування – 58 (36,3%), основна група – 8 (14,5%), група порівняння – 6 (15,0%), контрольна група – 12 (33,5%) ($p < 0,05$).

Через 12 місяців від початку лікування, серед жінок групи порівняння відзначено достовірне збільшення кількості пацієток, які оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя» – 28 (70,0%), основна група – 16 (29,1%), контрольна група – 4 (6,1%), $p < 0,05$). Кількість жінок, які оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя» серед пацієток групи порівняння виявилось достовірно меншим у порівняння з кількістю жінок основної групи – 12 (30,0%), основна група – 32 (58,2%), $p > 0,05$), проте достовірно відрізнялась від кількості жінок контрольної групи – 12 (18,5%), $p < 0,05$). Слід відмітити, що серед жінок групи порівняння через 12 місяців від початку лікування не спостерігалось пацієток, які б оцінювали інтенсивність вагінальних проявів як «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя» – 0 (0%), основна група – 7 (12,7%), контрольна група – 22 (33,8%), $p < 0,05$), «виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя» – 0 (0%), основна група – 8 (14,5%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$). Серед пацієток основної групи та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування не відмічено зареєстрованих відповідей «вкрай виражена проблема, що заважає жити» – 0 (0%), основна група – 0 (0%), контрольна група – 11 (16,9%), $p < 0,05$).

За результатами оцінки якості життя і психоемоційного стану через 3 місяці від початку лікування встановлено достовірне зменшення кількості позитивних відповідей на запитання: «чи турбує вас наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування?» (до лікування – 106 (66,6%), основна група – 12 (21,8%), група порівняння – 9 (22,5%), контрольна група – 26 (40,0%), $p < 0,05$), «чи турбує вас зовнішній вигляд

ваших зовнішніх статевих органів?» (до лікування – 45 (28,1%), основна група – 6 (10,9%), група порівняння – 3 (7,5%), контрольна група – 15 (23,1%), $p < 0,05$), «чи засмучуєтеся ви через наявність симптомів?» до лікування – 101 (63,1%), основна група – 12 (21,8%), група порівняння – 10 (25,0%), контрольна група – 21 (32,3%), $p < 0,05$), «Ви відчуваєте збентеження через симптоми?» до лікування – 69 (43,1%), основна група – 11 (20,0%), група порівняння – 8 (20,0%), контрольна група – 22 (33,8%), $p < 0,05$) та «чи впливають симптоми на ваше спілкування з оточуючими людьми?» до лікування – 27 (16,9%), основна група – 4 (7,3%), група порівняння – 4 (10,0%), контрольна група – 10 (15,4%), $p < 0,05$). Вже через 3 місяців від початку лікування серед жінок основної групи та групи порівняння не відзначено стверджувальних відповідей на запитання «чи впливають симптоми на ваше бажання спілкуватися з оточуючими людьми?» до лікування – 14 (8,8%), основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 8 (12,3%), $p < 0,05$) та лише 6 (10,9%) стверджувальних відповідей серед жінок основної групи на запитання «чи впливають симптоми на вашу щоденну активність?» до лікування – 14 (8,8%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 14 (21,5%), $p < 0,05$).

Проте, оцінюючи якість життя і психоемоційний стан через 12 місяців від початку лікування серед жінок основної групи та групи порівняння не відзначено позитивних відповідей на запитання «чи турбує вас зовнішній вигляд ваших зовнішніх статевих органів?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 17 (26,1%), $p < 0,05$), «чи впливають симптоми на ваше спілкування з оточуючими людьми?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 14 (21,5%), $p < 0,05$), «чи впливають симптоми на ваше бажання спілкуватися з оточуючими людьми?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 11 (16,9%), $p < 0,05$) та «чи впливають симптоми на вашу щоденну активність?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$). Кількість позитивних відповідей

серед жінок групи порівняння на запитання «чи турбує вас наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування?» – 4 (10,0%), (основна група – 14 (25,5%), контрольна група – 38 (58,5%), $p < 0,05$) та «чи засмучуетесь ви через наявність симптомів» – 2 (5,0%) (основна група – 6 (10,9%), контрольна група – 33 (50,7%), $p < 0,05$) виявилось достовірно меншим у порівнянні з жінками основної групи.

Оцінюючи якість сексуального життя у пацієток через 3 місяці від початку лікування, ми звернули увагу на достовірно меншу кількість позитивних відповідей на запитання: «чи важко вам проявляти ніжність (потяг, прихильність) через наявність даних симптомів?» (до лікування – 49 (30,6%), основна група – 8 (14,5%), група порівняння – 5 (12,5%), $p < 0,05$), «чи впливають симптоми на ваше бажання бути близькою з партнером?» (до лікування – 111 (69,4%), основна група – 13 (23,6%), група порівняння – 9 (22,5%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$) та «чи впливають ці симптоми на ваші сексуальні стосунки з партнером?» (до лікування – 121 (75,6%), основна група – 18 (32,7%), група порівняння – 6 (15,0%), контрольна група – 24 (36,9%), $p < 0,05$) порівняно з первинним визначенням (табл. 5.3.4).

Вже через 12 місяців від початку лікування серед жінок групи порівняння не реєструвалось стверджувальних відповідей на запитання «чи важко вам проявляти ніжність (потяг, прихильність) через наявність даних симптомів?» – 0 (0,0%), основна група – 2 (3,6%), контрольна група – 21 (32,3%), $p < 0,05$), а кількість відповідей на запитання «чи впливають симптоми на ваше бажання бути близькою з партнером?» – 2 (5,0%), основна група – 4 (7,3%), $p > 0,05$, контрольна група – 21 (32,3%), $p < 0,05$) та «чи впливають ці симптоми на ваші сексуальні стосунки з партнером?» – 2 (5,0%), основна група – 6 (10,9%), $p > 0,05$, контрольна група – 36 (55,4%), $p < 0,05$) мали недостовірну тенденцію до зменшення.

Таблиця 5.3.1

Розподіл вагінальних симптомів у пацієток в ПМ з АК на тлі запропонованого комплексу в динаміці лікування

Показник	До лікування (n=160)	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=65)	
		3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
Свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах	61 (38,1)	6 (10,9) *	13 (23,6) * • ~	8 (20,0) *	3 (7,5) * ° × ~	17 (26,2) *	27 (41,5)
Печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах	75 (46,9)	16 (29,1) *	18 (32,7) *	7 (17,5) *	2 (5,0) * ° × ~	22 (33,8)	29 (44,6)
Біль в піхві та зовнішніх статевих органах	46 (28,8)	9 (16,4)	3 (5,5) * •	6 (15,0)	0 (0,0)	16 (24,6)	18 (27,7)
Подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах	64 (40,0)	14 (25,5) *	8 (14,5) * •	11 (27,5) *	5 (12,5) * ° ~	21 (32,3)	26 (40,0)

Продовження табл. 5.3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Сухість в піхві та зовнішніх статевих органах	127 (79,4)	21 (38,2) *	12 (21,8) * •	14 (35,0)	3 (7,5) * ° × ~	34 (52,3)	41 (63,1)
Виділення зі статевих шляхів	36 (22,5)	7 (12,7) *	4 (7,3) *	4 (8,0)	0 (0,0)	14 (21,5)	16 (24,6)
Неприємний запах виділень за статевих шляхів	38 (23,8)	12 (21,8) *	7 (12,7) *	7 (17,5)	0 (0,0)	13 (20,0)	16 (24,6)
Свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах	61 (38,1)	10 (18,2) *	13 (27,3) *	5 (12,5) *	2 (5,0) * ° × ~	21 (32,3)	26 (40,0)

Примітки: * - достовірні відмінності між показниками основної, контрольної та групи порівняння з показниками до лікування.

• - достовірні відмінності між показниками основної групи через 3 та 12 місяців від початку лікування

° - достовірні відмінності між показниками групи порівняння через 3 та 12 місяців від початку лікування

× - достовірні відмінності між показниками основної групи та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування

~ - достовірні відмінності між показниками контрольної, основної та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування

Таблиця 5.3.2

Оцінка інтенсивності вагінальних симптомів за шкалою D. Barlow в динаміці лікування, абс.ч., %

Показник	До лікування (n=160)	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=65)	
		3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
1 бал - незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя	14 (8,8)	4 (7,3)	16 (29,1) * •	3 (7,5)	28 (70,0) * ° × ~	5 (7,7)	4 (6,1)
2 бали - дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя	29 (18,1)	22 (40,0) *	32 (58,2) * •	20 (50,0) *	12 (30,0) * ° × ~	26 (65,0) *	12 (18,5)
3 бали - виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя	36 (22,5)	21 (38,2)	7 (12,7) •	11 (27,5)	0 (0,0)	14 (21,5)	22 (33,8)

<i>Продовження табл. 5.3.2</i>							
1	2	3	4	5	6	7	8
4 бали – виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя	58 (36,3)	8 (14,5) *	0 (0,0)	6 (15,0)	0 (0,0)	12 (33,5)	16 (24,6)
5 балів - вкрай виражена проблема, що заважає жити	23 (14,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (12,3)	11 (16,9)
<p>Примітки: * - достовірні відмінності між показниками основної, контрольної та групи порівняння з показниками до лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> • - достовірні відмінності між показниками основної групи через 3 та 12 місяців від початку лікування ° - достовірні відмінності між показниками групи порівняння через 3 та 12 місяців від початку лікування × - достовірні відмінності між показниками основної групи та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування ~ - достовірні відмінності між показниками контрольної, основної та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування 							

Таблиця 5.3.3

Результати оцінки якості життя і психоемоційного стану в динаміці лікування, абс.ч., %

Показник	До лікування (n=160)	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=65)	
		3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
Чи турбує Вас наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування?	106 (66,3)	12 (21,8) *	14 (25,5) * ~	9 (22,5) *	4 (10,0) * ° × ~	26 (40,0) *	38 (58,5)
Чи турбує Вас зовнішній вигляд ваших зовнішніх статевих органів?	45 (28,1)	6 (10,9) *	0 (0,0)	3 (7,5) *	0 (0,0)	15 (23,1)	17 (26,1)
Чи засмучуєтеся Ви через наявність симптомів?	101 (63,1)	12 (21,8) *	6 (10,9) * • ~	10 (25,0) *	2 (5,0) * ° × ~	21 (32,3) *	33 (50,7)
Ви відчуваєте збентеження через симптоми?	69 (43,1)	11 (20,0) *	3 (5,5) * • ~	8 (20,0) *	2 (5,0) * ° × ~	22 (33,8)	26 (40,0)
<i>Продовження табл. 5.3.3</i>							

1	2	3	4	5	6	7	8
Чи впливають симптоми на Ваше спілкування з оточуючими людьми?	27 (16,9)	4 (7,3)	0 (0,0)	4 (10,0)	0 (0,0)	10 (15,4)	14 (21,5)
Чи впливають симптоми на Ваше бажання спілкуватися з оточуючими людьми?	14 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (12,3)	11 (16,9)
Чи впливають симптоми на Вашу щоденну активність?	39 (24,4)	6 (10,9) *	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (21,5)	16 (24,6)

Примітки: * - достовірні відмінності між показниками основної, контрольної та групи порівняння з показниками до лікування.

• - достовірні відмінності між показниками основної групи через 3 та 12 місяців від початку лікування

° - достовірні відмінності між показниками групи порівняння через 3 та 12 місяців від початку лікування

× - достовірні відмінності між показниками основної групи та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування

~ - достовірні відмінності між показниками контрольної, основної та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування

Таблиця 5.3.4

Оцінка якості сексуального життя в динаміці лікування, абс.ч., %

Показник	До лікування (n=160)	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=65)	
		3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування	3 міс після лікування	12 міс після лікування
Чи важко Вам проявити ніжність (потяг, прихильність) через наявність даних симптомів?	49 (30,6)	8 (14,5) *	2 (3,6) * • ~	5 (12,5) *	0 (0,0)	18 (27,7)	21 (32,3)
Чи впливають симптоми на Ваше бажання бути близькою з партнером?	111 (69,4)	13 (23,6) *	4 (7,3) * • ~	9 (22,5) *	2 (5,0) * ° × ~	16 (24,6) *	33 (50,8)
Чи впливають ці симптоми на Ваші сексуальні стосунки з партнером?	121 (75,6)	18 (32,7) *	6 (10,9) * • ~	6 (15,0) *	2 (5,0) * ° ×	24 (36,9) *	36 (55,4)
<p>Примітки: * - достовірні відмінності між показниками основної, контрольної та групи порівняння з показниками до лікування.</p> <p>• - достовірні відмінності між показниками основної групи через 3 та 12 місяців від початку лікування</p> <p>° - достовірні відмінності між показниками групи порівняння через 3 та 12 місяців від початку лікування</p> <p>× - достовірні відмінності між показниками основної групи та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування</p> <p>~ - достовірні відмінності між показниками контрольної, основної та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування</p>							

Таким чином, впровадження терапії із застосуванням CO₂-лазера у поєднанні з місцевою гормональною терапією та корекцією магнієвого балансу у пацієнок в ПМ з АК сприяє суттєвому покращенню якості життя, що демонструє проведені дослідження в динаміці лікування. Позитивний ефект запропонованого лікувального комплексу демонструє кращі результати та стійке їх підтримання протягом року спостереження у порівнянні з пацієнтками які отримували лише терапію із застосуванням CO₂-лазера, позитивно впливаючи на зменшення кількості та інтенсивності вагінальних симптомів, покращуючи психоемоційний стан та якість сексуального життя хворих. Слід відзначити, що терапія у жінок основної групи зменшувала кількість скарг через 3 та 12 місяців від початку лікування, проте, на фоні застосування лише лазерного лікування нам не вдалось досягти повного їх нівелювання. В той же час, консервативна терапія, запропонована жінкам контрольної групи мала незначну та нетривалу ефективність, а кількість скарг в динаміці лікування наближалась до первинних показників.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Пучко МС, Момот АА, Ковалюк ТВ. Оцінка якості життя у динаміці лікування у жінок зі стресовим нетриманням сечі. *Здоров'я жінки*. 2020; 9-10 (155-156): 33-39. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2020.155-156.33>
2. Beniuk VO, Goncharenko VM, Puchko MS, Momot AA, Kovaliuk TV, Polovynka VO. Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome using a fractional CO₂ – laser. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021; 4 (49): 58 doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238163>
3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС, Веретельник ЯІ. Оцінювання ефективності комплексного підходу в лікуванні атрофічного кольпіту з патогенетичного погляду.

Репродуктивна ендокринологія. 2022; 4 (66): 26-31. doi: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.26-31>

4. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Олешко ВФ, Момот ОА. Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 51-56. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265473>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи полягала в покращенні якості життя жінок постменопаузального віку із атрофією тканин піхви шляхом патогенетично обґрунтованого застосування лазерної терапії.

Для досягнення поставленої мети сформульовано наступні завдання:

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз медичних карт жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
2. Визначити особливості сполучної тканини та обміну мікроелементів у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
3. Визначити кольпоцитологічні особливості вагінального епітелію, дослідити стан мікробіоценозу статевих шляхів та оцінити світломікроскопічні і морфометричні особливості слизової оболонки піхви, а також її проліферативну функцію у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
4. Визначити особливості якості життя у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом.
5. Розробити, патогенетично обґрунтувати та оцінити ефективність комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок постменопаузального віку з атрофічним кольпітом шляхом використання лазерної терапії.
6. Оцінити зміни симптомів атрофічного кольпіту, вплив на сексуальну функцію та частоту рецидивів на фоні використання консервативної, лазерної та комплексної терапії на початковому рівні, через 3 місяці та 12 місяців лікування.

Об'єкт дослідження: двульвовагінальна атрофія у жінок в постменопаузальному віці.

Предмет дослідження: перебіг атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузальному віці

Методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні, статистичні, інструментальні.

Для вирішення поставлених задач проведено дослідження здійснено проспективне клініко-статистичне обстеження 160 жінок в ПМ з АК на базах кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О.О. Богомольця: КНП “Київський міський пологовий будинок № 3” та КЛ “Феофанія” ДУС.

Середній вік обстежених жінок становив $56,3 \pm 2,4$ роки. Середня тривалість менопаузи становила $7,6 \pm 3,2$ роки. Середнє значення ІМТ становило $28,1 \pm 5,0$, що вказувало на наявність зайвої ваги. Кожна з досліджуваних жінок відмічала наявність соматичної захворюваності в структурі якої: захворювання серцево-судинної системи – 101 (63,1%), шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – 89 (55,6%). У майже кожній третій з обстежених жінок відзначались хвороби очей – 54 (33,6%), сечовивідних шляхів – 61 (38,1%), захворювання органів дихання – 39 (24,4%), захворювання опорно-рухової системи – 43 (26,9%) та ожиріння – 49 (30,6%). Окремо слід відзначити, що в структурі соматичної захворюваності реєструвались стани, пов'язані з атрофічними змінами слизових оболонок – атрофія слизових оболонок носа (10 – 62,5%) та атрофічні гастрити (27 – 30,3%). Аналізуючи гінекологічний анамнез ми звернули увагу високий рівень запальних захворювань жіночої статеві системи – 107 (66,9%), фонових та передракових захворювань шийки матки – 94 (58,8%) інфекцій, що передаються статевим шляхом – 69 (43,1%) та порушення менструального циклу – 67 (41,9%). Майже кожна третя жінка відзначала операції на матці та придатках – 37 (23,1%) в анамнезі та ознаки менопаузального синдрому – 43 (26,9%). Практично кожна шоста жінка відзначала в анамнезі ендометріоз – 31 (19,4) та лейоміому матки – 24 (15,0%). Аналізуючи паритет пацієнток ми виявили, що 23 (14,4%) жінки не мали пологів в анамнезі. Решта жінок з пологами в анамнезі відзначили наявність ускладнень, в тому числі поєднаних, таких як, розриви промежини та піхви I-II ступеня – 73 (78,4%) та III ступеня – 7 (7,5%). Розриви піхви та

шийки матки в пологах відмічали 26 (27,9%). Оперативне розродження в анамнезі відмічали 20 (21,5%) пацієнток, включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією. Лише 44 (32,1%) жінки мали фізіологічний перебіг пологів в анамнезі.

Аналізуючи стан волокнистої СТ у жінок в ПМ з АК ми досліджували концентрації маркерів синтезу колагену I типу Total P₁NP та маркера синтезу колагену III типу Total P₃NP, а також концентрацію маркеру резорбції СТ Pyrilinks-D, який є продуктом деградації колагену.

Для жінок всіх груп з АК виявилось характерним достовірне зниження середньої концентрації маркера Total P₁NP на 62,8% від максимального значення фізіологічної норми. Середнє значення концентрації маркера типу Total P₃NP виявилось достовірно підвищеним на 56,8% від максимального значення фізіологічної норми. Середнє значення концентрації маркеру резорбції СТ Pyrilinks-D достовірно перевищувало максимальне значення фізіологічної норми на 45,9%. Досліджуючи вміст Mg²⁺ напередодні запропонованої терапії, ми звернули увагу на недостовірне зниження середнього значення показника мікроелементу в середньому на 13%. Середнє значення концентрації Ca²⁺ виявилось достовірно вищим на 4,5%. Аналогічна тенденція відзначалась й відповідно до середньої концентрації Ca загального, середнього значення якого виявилось збільшеним на 3,4%. Встановлено наявність зворотного колеряційного зв'язку великої сили ($r = - 0,8324$) між концентрацією кальцію загального та маркером Total P₁NP у сироватці крові жінок в ПМ з АК.

Вивчаючи кольпоскопічні особливості вагінального епітелію встановлено, що у всіх 160 (100,0%) жінок зареєстровано гіпоестрогенний та атрофічні типи мазків. Запальний тип кольпоцитологічного мазка відзначено у 116 (72,5%), цитолітичний тип у 14 (8,6%), змішаний тип піхвових мазків у 30 (18,6%) обстежених жінок. Під час первинного обстеження усім жінкам з АК напередодні призначення лікування виконувалось визначення рН піхвового вмісту. Отримані результати демонструють, що у 126 (78,6%)

жінок значення показника рН зміщувалось в лужний бік і коливалось в межах 5,2 – 6,6, а середнє значення становило $5,8 \pm 0,37$. Визначення цитологічного профілю жінок в ПМ з АК демонструє переважання цитологічної відповіді “NILM”, який відповідає I типу цитологічного мазка у 98 (61,3%). Запальний тип “ASCUS”, який відповідає II типу піхвового мазку виявлено у 34 (21,2%) пацієнток. Цитологічна відповідь, що відповідає “ASC-H” встановлено у 28 (17,5%).

Бактеріоскопічний аналіз виділень демонструє, що у 83 (65,9%) жінок патологічними значеннями рН виявило III ступінь чистоти піхвового мазка за Херліном, а у 23 (14,4%) жінок відзначено позитивний тест на БВ, що в поєднанні з виявленням в аналізах виділень із ЦК *Gardnerella vaginalis* і/або *Atopobium vaginae* стало підставою для встановлення діагнозу БВ. Прояв наявності запальної реакції в піхви у жінок з АК також свідчить різке зниження кількості *Lactobacillus spp* у поєднанні зі збільшенням лейкоцитів і клітин злуценого епітелію. У кожної третьої 37 (29,4%) жінки визначалась наявність грибів роду *Candida*.

Аналіз біоценозу статевих шляхів у 83 жінок з III ступенем чистоти піхви методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу демонструє суттєве зниження кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, достатня кількість яких відмічено у 9 (10,8%) обстежених жінок. Середня концентрація *Lactobacillus spp.* знаходилось на рівні $\lg 2,1 \pm 0,21$ КУО/мл, що свідчить про суттєве зниження опорних резервів піхви проти патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів. Факультативно-анаеробні мікроорганізми виявлено у 34 (40,6%) жінок в ПМ з АК, а їх концентрація не перевищувала допустиму норму. Серед облігатно-анаеробна мікрофлора найбільша кількість випадків – 23 (27,7%) проходила на комбінацію *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, а їх середня концентрація становила яка становила $\lg 4,7 \pm 0,38$ КУО/мл. На другому місці серед випадків виявлення знаходилась асоціація *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, яка встановлювалась у 18 (21,7%) жінок, а їх

концентрація становила $Ig\ 4,0\pm 0,35$ КУО/мл. На третьому місці за частотою виявлення знаходився *Atopobium vaginea* – 10 (12,0%) обстежених жінок, середнє значення концентрації якого становило $Ig\ 3,4\pm 0,28$ КУО/мл.

Для кількісного визначення симптомів АК та їх впливу на якість життя ми використовували опитувальник VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire). Переважна більшість жінок скаржилась на відчуття сухості в піхві та зовнішніх статевих органах – 127 (79,4%). Майже половина респонденток відмічали печіння і поколювання – 75 (46,9%) та подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах – 64 (40,0%). Скарги на свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах пред'являла 61 (38,1%) пацієнтка. Практично кожна третя пацієнтка відмічала біль в піхві та зовнішніх статевих органах – 46 (28,8%), патологічні виділення зі статевих шляхів 36 (22,5%) та неприємний запах виділень за статевих шляхів – 38 (23,8%).

Враховуючи прогресуючий характер перебігу АК, ми оцінювали динаміку зміни вагінальних симптомів залежно від тривалості постменопаузи. Відмічено достовірні різниці серед кількості скарг на печіння і поколюванні в піхві та ЗСО серед пацієнток з тривалістю МП 11-15 років (ПМ 1-5 років – 45 (51,7%), ПМ 6-10 років – 16 (43,2%), ПМ 11-15 років – 5 (21,7%), ПМ 16-20 років – 6 (46,2%) ($p<0,05$) та серед кількості скарг на болі в піхві та ЗСО серед пацієнток з тривалістю ПМ 11-15 років (4 (17,4%) та пацієнток з тривалістю ПМ 6-10 років 15 (40,5%) ($p<0,05$). Достовірної різниці в скаргах на: свербіж в піхві та ЗСО (ПМ 1-5 років – 34 (39,1%), ПМ 6-10 років – 15 (40,5%), ПМ 11-15 років – 6 (26,1%), ПМ 16-20 років – 4 (30,7%) ($p>0,05$), подразнення в піхві та ЗСО (ПМ 1-5 років – 37 (42,5%), ПМ 6-10 років – 13 (35,1%), ПМ 11-15 років – 8 (34,8%), ПМ 16-20 років – 1 (7,7%), сухості в піхві та ЗСО (ПМ 1-5 років – 58 (66,7%), ПМ 6-10 років – 29 (78,4%), ПМ 11-15 років – 15 (65,2%), ПМ 16-20 років – 8 (61,5%), виділеннях за статевих шляхів (ПМ 1-5 років – 22 (25,3%), ПМ 6-10 років – 11 (29,7%), ПМ 11-15 років – 5 (21,7%), ПМ 16-20 років – 1 (7,7%) та неприємного запаху виділень зі статевих шляхів (ПМ 1-5 років – 21 (24,1%), ПМ 6-10 років – 11

(29,7%), ПМ 11-15 років – 4 (17,4%), ПМ 16-20 років – 2 (15,4%) в залежності від тривалості менопаузи не відзначено ($p > 0,05$).

З метою оцінки інтенсивності вагінальних симптомів ми використовували шкалу D. Barlow, яка дозволяє оцінити вплив симптоматики АК на повсякденне життя.

Тільки 14 (8,8%) жінок розцінювали інтенсивність вагінальних проявів як «незначна проблема». Майже чверть жінок (29 – 18,1% та 39 – 22,5% відповідно) розцінювали прояви як «дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя» та як «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя». Більше третини опитаних – 58 (36,3%) розцінювали прояви як «виражені проблема, що постійно впливає на повсякденне життя». І 23 (14,4%) жінки відзначали прояви як «вкрай виражена проблема, що заважає жити». Для аналізу скарг, пов'язаних з порушеннями сексуальної функції, враховувалися дані сексуально активних жінок. Серед учасниць дослідження активне статеве життя було у 76 пацієток (47,5%). Біль при статевих контактах відмічала практично кожна третя сексуально-активна жінка в ПМ 1-5 років – 29 (61,7%), в ПМ 6-10 років – 12 (57,1%) та в ПМ 16-20 років – 2 (66,7%), і майже кожна в ПМ 11-15 років – 4 (80,0%). На сухість при статевих контактах скаржились майже дві треті жінок в ПМ 1-5 років – 33 (70,2%) та в ПМ 16-20 років – 2 (66,7%) і практично кожна в ПМ 6-10 років – 18 (85,7%) та в ПМ 11-15 років – 4 (80,0%). Скарги на кров'яні виділення при статевих контактах відмічали 5 (10,6%) в ПМ 1-5 років, 2 (2,9%) в ПМ 6-10 років, 1 (20,0%) в ПМ 11-15 років та 1 (33,3%) в ПМ 16-20 років.

За результатами анкетування нами оцінено вплив АК на якість життя, психоемоційний стан і сексуальну активність у обстежуваних респонденток.

Під час анкетування більше половини респонденток відповіли ствердно на питання стурбованості у зв'язку з наявністю, можливим погіршенням і прогресуванням симптомів АК – 106 (66,3%), а також відзначали зниження настрою через наявність симптомів – 101 (63,1%). Майже кожна друга

пацієнтка відчувала збентеження 69 (43,1%) через прогресування симптомів АК. Окремі пацієнтки відзначили зниження бажання спілкуватися з оточуючими людьми 27 (16,9%) і відчували дискомфорт у щоденній активності 39 (24,4%). Майже кожна третя респондентка відмічала – 49 (30,6%) відмічала важкість в прояві ніжності через наявність симптоматики АК. Дві третини опитаних (111 – 69,4% та 121 – 75,6% відповідно) відмічали вплив симптоматики АК на бажання бути близькою з партнером та на сексуальні стосунки.

При світломікроскопічному дослідженні біоптатів передньої стінки піхви, взятих у 30 пацієток з АК в довілшьному порядку напередодні проведення встановлювалась дезорганізації фібрилярних структур міжклітинного матриксу (колагенових і еластичних волокон), дистрофічні і атрофічні зміни багат шарового плоского незроговілого епітелію (БПНЕ) та мікроциркуляторні порушення, які змінювались в залежності від ступеня тяжкості проявів АК. Дистрофічні зміни БПНЕ мікроскопічно проявлялись осередковою дезінтеграцією клітин, появою епітеліоцитів з перинуклеарними вакуолями, нерівномірною насиченістю цитоплазми глікогеном, нечіткими клітинними кордонами. Товщина епітелію істотно не змінювалась або знижувалась, зберігаючи типову клітинну диференціацію на шари. При цьому часто спостерігалось розпушення епітеліального пласта, особливо його поверхневого шару, який виглядав дещо потовщеним, місцями чітко проглядалось збільшення міжклітинних проміжків. У випадках атрофії вагінальний епітелій виявлявся значно стоншеним, а число клітинних рядів, особливо проміжного шару, зменшувалось. Клітини, що формують епітеліальний пласт відрізнялись невеликими розмірами та низьким вмістом глікогену в цитоплазмі. Внаслідок редукції акантотичних виростів відзначалось порушення і виражена згладженість базального рельєфу епітелію. В одиничних препаратах на цьому фоні візуалізувалися поодинокі обмежені базальної мембраною епітеліальні вирости, що неглибоко вдаються в підлеглу тканину. У більшості біоптатів слизової оболонки піхви звертав на

себе увагу знижений вміст еластичних волокон, які піддавалися фрагментації, зернистій дегенерації та літичним змінам. Разом з тим, характерним виявилось формування явищ субепітеліального еластофіброзу, що виражалось накопиченням потовщених фрагментованих еластичних фібрил в підепітеліальних просторах. В окремих зразках сполучнотканинні клітинні елементи представлені невеликою кількістю дифузно розсіяних лімфоцитарних клітин, одиничними макрофагами і плазмоцитами, яка локалізуються переважно в субепітеліальному шарі тканини, нейтрофільні і еозинофільні лейкоцити не виявлялися. Звертала на себе увагу невелика кількість фібробластів, особливо в великих синтетично активних клітках, які часто при цьому характеризувались дистрофічними змінами.

Розлади мікроциркуляції в стінці піхви при АК характеризувались наростаючою редукцією і частковим запуснінням капілярної мережі, рідше невеликими вогнищами повнокров'я. У деяких зразках в субепітеліальній стромі виявлялись окремі капіляри з ознаками стазу еритроцитів. На основній території кількість мікросудин знижувалась, вони характеризувались вузькими деформованими просвітами, злегка набряклими стінками, вистеленими дистрофічно зміненим ендотелієм, що вказувало на збіднення тканинного кровотоку. У глибоких ділянках тканини виявлялись великі тонкостінні судини з розширеними просвітами, що нагадують кавернозні структури.

При значній мірі виразності патологічного процесу характер морфологічних змін в біоптатах піхви відрізнявся переважанням явищ атрофії і дифузійної дезорганізації сполучної тканини з вогнищами фіброзування. Слід підкреслити, що такий варіант мікроскопічної картини в аналізованій групі спостережень виявлявся в найменшій кількості випадків в порівнянні зі слабким і особливо з помірним ступенем виразності структурних пошкоджень.

Візуально слизова оболонка істотно стоншувалась, внаслідок чого в препаратах крім фрагментів власне слизового шару визначались також

компоненти глибше розташованих тканинних структур. У деяких зразках звертало на себе увагу наявність невеликих пучків дистрофічно змінених гладком'язових клітин.

Морфометричне вивчення біоптатів стінки піхви у пацієток з АК виявило зміни кількісних показників епітелію і сполучної тканини. За даними морфометрії, товщина багат шарового плоского незроговілого епітелію в різних спостереженнях є схильною до коливань із загальною тенденцією до витончення. Число клітинних рядів в епітеліальному шарі виявилось зниженим, а епітеліоцити характеризувались зменшеними розмірами.

Початкові ознаки структурних змін вагінального епітелію визначались вже на ранніх стадіях патологічного процесу, поступово збільшуючись. Одночасно зі зниженням кількісних параметрів епітелію в зразках слизової оболонки піхви реєструвались зміни чисельних показників сполучнотканинних структур. Звертали на себе увагу низькі значення чисельної і об'ємної щільності кровоносних капілярів, що з урахуванням характеру їх морфологічних змін свідчило про розвиток мікроциркуляторної недостатності в тканинах стінки піхви. У складі сполучнотканинних клітин переважали нечисленні фібробласти і фіброцити, серед яких найбільшою мірою скорочувалась кількість великих фібробластів з ознаками синтетичної активності.

Використання імуногістохімічного методу дозволило вивчити особливості проліферативної функції багат шарового плоского незроговілого епітелію піхви у пацієток з АК. У біоптатах передньої стінки піхви до застосування лазерної технології експресія антигену KI-67 виявлялась в ядрах епітеліоцитів парабазального і базального шарів, Індекс мічених клітин склав $18,05 \pm 0,81\%$. Звертало на себе увагу переважно нерівномірне слабе або помірне фарбування ядер епітеліоцитів. У багатьох препаратах протягом епітеліального пласта простежувалось чергування ядер, що містять KI-67 антиген, і не мали специфічного фарбування. За розподілом експресуючих KI-67 клітин в зразках, що характеризуються дистрофічними або

атрофічними змінами вагінального епітелію, істотних відмінностей не відзначалося. Визначені особливості вказують на те, що при АК відбувається зменшення проліферативного потенціалу вагінального епітелію і зниження рівня процесів клітинного оновлення.

Відповідно до розробленого алгоритму, 83 жінкам в ПМ з АК які мали III ступінь чистоти піхвового вмісту запропоновано патогенетично-обумовлену терапію, спрямовану на санацію з тривалою підтримкою піхвового рН та подальшим відновленням слизової оболонки піхви.

Аналізуючи кольпоцитологічні особливості вагінального епітелію в динаміці лікування ми звернули увагу на достовірне зниження випадків реєстрації запального типу мазка – 37 (23,1%) (до лікування – 116 (72,5%), $p < 0,05$). В той же час, на тлі недостовірного зменшення кількості реєстрацій цитолітичного типу мазку в динаміці лікування – 7 (4,4%) (до лікування – 14 (8,6%), $p > 0,05$) відзначалось достовірне зменшення зареєстрованих змішаних типів мазків – 4 (2,5%) (до лікування – 30 (18,6%), $p < 0,05$).

Згідно отриманих результатів, на тлі призначення запропонованої терапії спостерігалась нормалізація рН піхвового вмісту відповідно до вікових норм, середнє значення якого становило $5,3 \pm 0,28$ (до лікування – $5,8 \pm 0,37$, $p < 0,05$).

Результати повторного дослідження аналізу виділень в динаміці лікування демонструють достовірне збільшення кількості реєстрації фізіологічного до вікових норм піхвових мазків. Отримані результати свідчать про достовірне зниження великої кількості епітеліальних клітин 12 (9,5%) (до лікування – 83 (65,9%), $p < 0,05$).

Відмічено достовірне збільшення реєстрації піхвових мазків з поодинокими формами лейкоцитів 101 (80,2%) (до лікування – 6 (4,8%), $p < 0,05$) та збільшення кількості результатів, що містять грампозитивні палички 97 (76,9%) (до лікування – 49 (38,9%), $p < 0,05$) на тлі повної відсутності зареєстрованих патологічних типів в маніфестації яких основна

роль належить умовно-патогенним асоціантам аеробного та анаеробного походження.

Результати повторного поглибленого дослідження біоценозу статевих шляхів на фоні запропонованої корекції піхвового біоценозу, демонструють достовірне збільшення кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, достатня кількість яких відмічалась у 33 (39,6%) жінок (до лікування – 9 (10,8%), $p < 0,05$) при збільшенні їх якісного показника середнє значення якого становило $\lg 3,51 \pm 0,33$ КУО/мл (до лікування – $\lg 2,1 \pm 0,21$ КУО/мл; $p < 0,05$).

Впровадження запропонованого комплексу сприяло повному нівелюванню у складі факультативно-анаеробних мікроорганізмів *Streptococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* на фоні достовірного зменшення кількості зареєстрованих випадків виявлення *Enterobacteriaceae* – 2 (2,4%) (до лікування – 22 (26,5%), $p < 0,05$) при достовірному зниженні їх якісного показника (*Enterobacteriaceae* $\lg 3,3 \pm 0,24$ КУО/мл – до лікування, після лікування – $\lg 2,4 \pm 0,19$ КУО/мл ($p < 0,05$)). Кількісний склад облигатно-анаеробних мікроорганізмів характеризувався достовірним зниження кількості зареєстрованих *Gardnerella vaginalis* у поєднанні з *Prevotella bivia* та *Porphyromonas spp.* та *Mobiluncus spp.* у поєднанні з *Corynebacterium spp.*, які реєструвались у 3 (3,6%) (до лікування – 23 (27,7%), $p < 0,05$) та 3 (3,6%) (до лікування – 18 (21,7%), $p < 0,05$) випадках відповідно при достовірному зниженні їх якісних показників: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.* $\lg 4,7 \pm 0,38$ КУО/мл – до лікування, після лікування – $2,0 \pm 0,23$ - після лікування; ($p < 0,05$), *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.* $\lg 4,0 \pm 0,35$ КУО/мл – до лікування, після лікування – $1,7 \pm 0,29$ - після лікування; ($p < 0,05$).

Отже, на даному етапі дослідження встановлено наявність захворювань з атрофічними проявами в соматичному анамнезі, високий відсоток захворювань жіночої статевої системи, фонових та передракових захворювань шийки матки, інфекцій, що передаються статевим шляхом, порушень менструального циклу, а також ускладнень в пологах створювало

преморбідний фон формування атрофічних проявів слизової оболонки піхви в постменопаузі.

Виявлено порушення процесів утворення й дозрівання сполучної тканини, які реалізуються за рахунок зниження біосинтезу маркера синтезу колагену I типу (Total P₁NP) на тлі синергічного підвищення концентрації маркерів синтезу колагену III типу (Total P₃NP) та резорбції колагену Pyrilinks-D. Зазначені особливості з високим ступенем вірогідності, можна розглядати як предиктори розвитку АК. Дисбаланс основних мікроелементів, що впливають на стан СТ, сприяє прогресуванню процесів потоншення слизової оболонки піхви та маніфестації АК. Наведені дані обґрунтовують доцільність використання лазерного випромінювання та призначення магнієвого насичення у жінок в ПМ з АК.

Під час кольпоцитологічного дослідження встановлено домінування гіпоестрогенного та атрофічного типів мазків у комбінації запальним, цитолітичним та змішаним типами. Визначення цитологічного профілю демонструє переважання цитологічних відповідей “NILM” 98 (61,3%) жінок. Результат поглибленого вивчення біоценозу статевих шляхів, методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу демонструє суттєве зниження кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, на фоні домінування облігатно-анаеробна мікрофлора - *Gardnerella vaginalis* у поєднанні з *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp* та *Atopobium vaginea*.

При дослідження якості життя встановлено наявність значного впливу симптоматики АК. Провідними вагінальними симптомами виявились сухість в піхві та ЗСО – 127 (79,4%), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 75 (46,9%), подразнення в піхві та ЗСО – 64 (40,0%). Найбільша кількість зазначених проявів відмічалась у жінок з тривалістю менопаузи 1-5 років (сухість в піхві та ЗСО – 58 (66,7%), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 45 (51,7%), подразнення в піхві та ЗСО – 37 (42,5%) та 6-10 років (сухість в піхві та ЗСО – 29 (78,4%), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 16 (43,2%), подразнення в піхві та ЗСО – 13 (35,1%). Переважна більшість опитаних

оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя» – 36 (22,5%) та як «виражені проблема, що постійно впливає на повсякденне життя» – 58 (36,3%). В той же час, серед 76 сексуально-активних жінок біль при статевих контактах та сухість при статевих контактах виявилась найбільш поширеною серед жінок з тривалістю постменопаузи 11-15 років – 4 (80,0%) та 4 (80,0%) відповідно.

В оцінці психоемоційного стану і сексуальної активності обстежуваних респонденток наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування відмічали 106 (66,3%) опитаних, а засмученість і відчуття збентеження відчували 101 (63,1%) та 69 (43,1%) опитаних. Беззаперечний вплив зазначеної симптоматики проявлявся у впливі на бажання бути близькою з партнером – 111 (69,4%) та сексуальних стосунках з партнером – 121 (75,6%).

Виявлені особливості у пацієток в постменопаузі з АК потребували корекції та тривалої підтримки отриманих результатів лікування задля покращення якості життя.

Під час світломікроскопічного та морфологічного дослідження біоптатів стінки піхви у пацієток з АК встановлено наявність комплексу патологічних змін, що стосуються епітеліальних і сполучнотканинних компонентів. Найбільш типовими ознаками структурної реорганізації тканини виявилось наростання по мірі прогресування патологічного стану дистрофічно-деструктивних змін фібрилярних і клітинних структур при відсутності елементів запалення, недостатність мікроциркуляції, низький рівень тканинного метаболізму, у поєднанні з зменшенням товщини БПНЕ, редукцією кровоносних капілярів, зниження кількості сполучнотканинних клітин, особливо синтетично активних фіброblastів що свідчило про морфофункціональну неповноцінність тканин стінки піхви.

Результати корекції піхвового біоценозу з використанням запропонованого вдосконалений підходу до санації статевих шляхів сприяло достовірному утриманню показники рН піхви на рівні $5,3 \pm 0,28$, що

відповідає нормоценозу відповідно до вікових норм та сприяє достовірному зростанню концентрації *Lactobacillus spp.* до меж фізіологічної норми при повній відсутності грибів *Candida albicans*, та достовірному зниженні кількісних та якісних показників умовно-патогенних мікроорганізмів аеробного й анаеробного походження, та дозволяє запровадити CO₂-лазер у жінок в постменопаузі з атрофічним кольпітом

Оцінюючи результат запропонованого лікування у пацієток основної групи через 3 місяці, виявлено достовірне підвищення середньої концентрації маркера синтеза СТ Total P₁NP в сироватці крові на 50,5% порівняно з показником до лікування. Середнє значення концентрації даного маркера у пацієток групи порівняння виявилось достовірно вищим на 78,9%, порівняно з показником до лікування та достовірно відрізнялось від показника жінок основної групи. Під час контрольного визначення середньої концентрації маркера синтеза СТ Total P₁NP через 12 місяців від початку лікування у пацієток основної групи, відзначено достовірну тенденцію до зниження середнього значення показника, яка становила 24,1±2,2 нг/мл, що на 25,2% менше у порівнянні з попереднім вимірюванням. В той же час середнє значення маркера синтеза Total P₁NP через 12 місяців від початку лікування у пацієток групи порівняння знаходилось на стабільному рівні і становило 36,7±2,4 нг/мл, що на 34,3% більше, порівняно з аналогічним показником жінок основної групи. Достовірної різниці в середній концентрації маркера синтеза СТ Total P₁NP у пацієток контрольної групи в динаміці лікування не відзначено.

Середнє значення маркера синтеза СТ Total P₃NP у жінок основної групи через 3 місяці від початку лікування зазнавало достовірного зниження, на 30,8% від показника до лікування. У жінок групи порівняння середнє значення маркера синтеза СТ Total P₃NP знижувалось на 24,7% у порівнянні з показником до лікування. Достовірної різниці між показниками концентрацій маркера синтеза СТ Total P₃NP через 3 місяці від початку лікування у жінок основної групи та групи порівняння не виявлено. Аналізуючи показники

концентрації маркера синтеза СТ Total P₃NP через 12 місяців від початку лікування встановлено, що середнє його значення у жінок основної групи мало недостовірну тенденцію до збільшення – на 29,2% порівняно з аналогічним показником через 3 місяці від початку лікування. Середнє значення маркера синтезу сполучної тканини Total P₃NP у пацієток групи порівняння, через 12 місяців від початку лікування мало стійку недостовірну тенденцію до зниження, а значення показника знизилось на 11,9%. В той же час відзначена достовірна різниця між середніми значеннями показників маркера синтезу колагену III типу Total P₃NP у жінок основної групи та групи порівняння. Достовірної різниці в середній концентрації маркера синтеза колагену III типу Total P₃NP у пацієток контрольної групи не відзначено.

Проведений аналіз результатів дослідження маркера резорбції СТ Pyrilinks-D у жінок основної групи через 3 місяці від початку лікування демонструє достовірне зниження показника на 40,6% у порівнянні з початковим рівнем. Серед жінок групи порівняння середнє значення маркера резорбції СТ Pyrilinks-D зниувалось на 36,7% у порівнянні з початковим рівнем. Достовірної різниці між концентраціями маркера резорбції СТ Pyrilinks-D через 3 місяці від початку лікування у жінок основної групи та групи порівняння не виявлено. Через 12 місяців від початку лікування у пацієток основної групи середнє значення концентрації маркера резорбції СТ Pyrilinks-D достовірно збільшилось порівняно з попереднім вимірюванням на 50,0%. Слід відзначити, що на фоні запропонованого лікувального комплексу у пацієток групи порівняння відзначалась стійка концентрація маркера в сироватці крові, яка не мала достовірних відмінностей порівняно з попереднім вимірюванням. Достовірної різниці в середньому значенні концентрації маркера резорбції СТ Pyrilinks-D у пацієток контрольної групи не відзначено.

На фоні тривалого магнієвого насичення у пацієток групи порівняння відзначено достовірну тенденцію до підвищення середньої концентрації Mg²⁺

зі стабільно-стійким насиченням протягом всього курсу лікування (до лікування – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $0,64 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $0,66 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$). Достовірної різниці в середній концентрації Mg^{2+} у жінок основної та контрольної груп в динаміці лікування не відзначено (основна група до лікування – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $0,58 \pm 0,01$ ммоль/л, через 12 місяців – $0,55 \pm 0,02$ ммоль/л; $p > 0,05$; контрольна група до лікування – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $0,57 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$).

На фоні магнієвого насичення вже через 3 місяця від початку лікування середнє значення концентрації Ca^{2+} у жінок групи порівняння синергічно знижувалось на 5,1% від початкового рівня і становило $1,31 \pm 0,02$ ммоль/л. Через 12 місяців від початку лікування, середнє значення концентрації Ca^{2+} знаходилось на стабільному рівні у межах фізіологічної норми – $1,26 \pm 0,01$ ммоль/л (через 3 місяця – $1,31 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$)). Достовірної різниці в середньому значенні концентрації Ca^{2+} у жінок основної групи (до лікування – $1,38 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $1,35 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $1,39 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) та контрольної групи (до лікування – $1,38 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяці – $1,39 \pm 0,01$ ммоль/л, через 12 місяців – $1,37 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) в динаміці лікування не відмічалось.

Аналогічну тенденцію відзначено й відносно концентрації Са загального у пацієток групи порівняння, середнє значення якої достовірно знижувалось на 4,9% від початкового рівня і вже через 3 місяця від початку лікування становило $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л. Через 12 місяців від початку лікування, середнє значення концентрації загального Са знаходилось на стабільному рівні у межах фізіологічної норми – $2,44 \pm 0,01$ ммоль/л (через 3 місяця – $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$)). Достовірної різниці в середній концентрації Са загального у жінок основної групи (до лікування – $2,64 \pm 0,03$ ммоль/л, через 3 місяці – $2,61 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $2,66 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) та контрольної групи (до лікування – $2,64 \pm 0,03$ ммоль/л,

через 3 місяці – $2,66 \pm 0,02$ ммоль/л, через 12 місяців – $2,66 \pm 0,01$ ммоль/л; $p > 0,05$) в динаміці лікування не відмічалось.

При мікроскопії біоптатів передньої стінки піхви, взятих у пацієнток через 3 місяця після виконання двох сесій CO₂-лазером, виявлені ознаки структурної реорганізації тканини, які поряд зі змінами, асоційованими зі зменшенням проявів патологічного процесу, відображали початок регенераторних реакцій. Незважаючи на неоднакову ступінь виразності патоморфологічних змін в різних спостереженнях, найбільш загальними особливостями виявились ремоделювання міжклітинного матриксу, модифікація епітеліальних і сполучнотканинних клітинних популяцій та перебудова мікроциркуляторного русла.

Важливою особливістю слизової оболонки піхви після застосування CO₂-лазера виявились ознаки реорганізації фібрилярних структур. У переважній більшості вивчених препаратів виявлено розростання ніжних пучків колагенових волокон. При цьому відзначався більш впорядкований розподіл колагенових волокон в стромі, скорочення вогнищ їх розпушення і фрагментації. Новоутворені тонкі пучки колагену утворювали досить густу мережу, що призводило до рівномірного ущільнення тканини при відсутності явищ фіброзування і поліпшення мікроархітекtonіки колагенового каркаса в цілому. У субепітеліальних ділянках виражене колагеноутворення супроводжувалось формуванням стромальних сосочків, які вдаються в епітеліальний пласт, з виразним ускладненням кордону епітеліально-стромального з'єднання.

Характерною ознакою біоптатів піхви після лазерної корекції була поява вогнищ неоангіогенезу. Новоутворені мікросудини мали типову будову, характеризувались чітко окресленими просвітами правильної форми, тонкими стінками без ознак набряку і розпушення. Васкулярні стінки вистилали функціонально активні ендотеліоцити, в периваскулярних просторах візуалізувались великі перицити. Формування кровоносних капілярів виявлялось особливо виражено в субепітеліальних ділянках

тканини, в ділянці стромальних сосочків, що вдаються в епітелій. У випадках активного ангиогенезу відзначалось розпушення колагенової строми.

При морфометричному аналізі біоптатів піхви, отриманих через 3 місяця після виконання двох сесій CO₂-лазером товщина поверхні, що вистилає слизову оболонку епітелію та кількість клітинних рядів достовірно збільшувались на 56,9% (до лікування – 109,23±7,11 мкм, після лікування – 171,43±9,61 мкм, p<0,05) та 34,3% (до лікування – 18,61±0,34, після лікування – 28,33±0,46, p<0,05) у порівнянні з первинною біопсією. Виявлені особливості вказували на стимуляцію регенераторних реакцій в епітелії, яка індукується CO₂-лазером, що супроводжувалось редукцією дистрофічно-атрофічних змін у поєднанні з відновленням типової мікроархітекtonіки епітеліального пласта.

У сполучнотканинній стромі після застосування лазерної технології реєструвались виразні ознаки неоангіогенезу: поява значної кількості мікросудин, особливо в субепітеліальних ділянках тканини. Кількість профілів кровоносних капілярів, в порівнянні з показниками до лазерного впливу, підвищилася на 36,6% (до лікування – 8,3±0,43, після лікування – 13,1±0,57, p<0,05), об'ємна щільність мікросудин достовірно збільшувалась на 57,1% (до лікування – 1,2±0,18%, після лікування – 2,9±0,28%, p<0,05). Новоутворені капіляри мали типову будову, характеризувалися відсутністю спастичних змін, були вистелені функціонально активними ендотелієм.

Важливою структурною ознакою слизової оболонки піхви після проведення лазерної корекції виявилось збільшення популяції стромальних фібробластів з переважним підвищенням чисельності синтетично активних форм клітин. У порівнянні з первинним дослідженням загальна кількість фібробластів в препаратах зросла на 23,8% (до лікування – 12,37±0,28 мкм², після лікування – 16,24±0,47 мкм², p<0,05), а число синтетично активних клітин підвищилася в 3,3 рази (до лікування – 1,41±0,14 мкм², після лікування – 4,71±0,36 мкм², p<0,05), що підтверджує позитивний ефект від застосування CO₂-лазера, спрямований на проліферацію та метаболічну

трансформацію фібробластів у поєднанні зі стимуляцією колагеноутворення і формування еластичних фібрил.

За даними імуногістохімічного вивчення зразків слизової оболонки піхви, отриманих через 3 місяця після лазерної корекції, виявлено підвищення проліферативної функції епітелію, Індекс мічених KI-67 клітин збільшився на 59,7% і склав $30,21 \pm 1,33\%$ (до застосування CO₂-лазера – $18,05 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$)). Поряд з підвищенням в епітелії піхви чисельності експресуючих KI-67 клітинних ядер звертало на себе увагу більш інтенсивне їх фарбування.

Аналізуючи вплив запропонованого комплексу на розподіл вагінальних симптомів через 12 місяців від початку лікування встановлено достовірне зменшення кількості наступних скарг серед жінок групи порівняння, які отримували запропонований комплекс: свербіж в піхві та ЗСО – 3 (7,5%) (основна група – 13 (23,6%), контрольна група – 27 (41,5%), $p < 0,05$), печіння і поколювання в піхві та ЗСО – 2 (5,0%), основна група – 18 (32,7%), контрольна група – 29 (44,6%), $p < 0,05$), сухість в піхві та ЗСО – 3 (7,5%), основна група – 12 (38,2%), контрольна група – 41 (63,1%), $p < 0,05$), свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах – 2 (5,0%), основна група – 13 (27,3%), контрольна група – 26 (40,0%), $p < 0,05$). Встановлено недостовірну тенденцію до зменшення кількості скарг на подразнення в піхві та ЗСО серед жінок групи порівняння – 5 (12,5%), основна група – 8 (14,5%) ($p > 0,05$), контрольна група – 26 (40,0%), $p < 0,05$). На фоні впровадження запропонованого комплексу у жінок групи порівняння виявились повністю відсутніми скарги на: біль в піхві та ЗСО – 0 (0,0%), основна група – 3 (5,5%), контрольна група – 18 (27,7%), $p < 0,05$), виділення зі статевих шляхів – 0 (0,0%), основна група – 4 (7,3%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$), неприємний запах виділень зі статевих шляхів – 0 (0,0%), основна група – 7 (12,7%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$).

Оцінюючи інтенсивність вагінальних симптомів за шкалою D. Barlow через 12 місяців від початку лікування, серед жінок групи порівняння

відзначено достовірне збільшення кількості пацієнок, які оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя» – 28 (70,0%), основна група – 16 (29,1%), контрольна група – 4 (6,1%), $p < 0,05$). Кількість жінок, які оцінювали інтенсивність вагінальних симптомів як «дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя» серед пацієнок групи порівняння виявилось достовірно меншим у порівняння з кількістю жінок основної групи – 12 (30,0%), основна група – 32 (58,2%), $p > 0,05$), проте достовірно відрізнялась від кількості жінок контрольної групи – 12 (18,5%), $p < 0,05$). Слід відмітити, що серед жінок групи порівняння через 12 місяців від початку лікування не спостерігалось пацієнок, які б оцінювали інтенсивність вагінальних проявів як «виражена рецидивуюча проблема, що впливає на повсякденне життя» – 0 (0,0%), основна група – 7 (12,7%), контрольна група – 22 (33,8%), $p < 0,05$), «виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя» – 0 (0,0%), основна група – 8 (14,5%), контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$). Серед пацієнок основної групи та групи порівняння через 12 місяців від початку лікування не відмічено зареєстрованих відповідей «вкрай виражена проблема, що заважає жити» – 0 (0,0%), основна група – 0 (0,0%), контрольна група – 11 (16,9%), $p < 0,05$)

Оцінюючи якість життя і психоемоційний стан через 12 місяців від початку лікування серед жінок основної групи та групи порівняння не відзначено позитивних відповідей на запитання «чи турбує вас зовнішній вигляд ваших зовнішніх статевих органів?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 17 (26,1%), $p < 0,05$), «чи впливають симптоми на ваше спілкування з оточуючими людьми?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 14 (21,5%), $p < 0,05$), «чи впливають симптоми на ваше бажання спілкуватися з оточуючими людьми?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%), контрольна група – 11 (16,9%), $p < 0,05$) та «чи впливають симптоми на вашу щоденну активність?» (основна група – 0 (0,0%), група порівняння – 0 (0,0%),

контрольна група – 16 (24,6%), $p < 0,05$). Кількість позитивних відповідей серед жінок групи порівняння на запитання «чи турбує вас наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування?» – 4 (10,0%), (основна група – 14 (25,5%), контрольна група – 38 (58,5%), $p < 0,05$) та «чи засмучуєтесь ви через наявність симптомів» – 2 (5,0%) (основна група – 6 (10,9%), контрольна група – 33 (50,7%), $p < 0,05$) виявилось достовірно меншим у порівнянні з жінками основної групи.

Оцінюючи якість сексуального життя через 12 місяців від початку лікування серед жінок групи порівняння не реєструвалось стверджувальних відповідей на запитання «чи важко вам проявляти ніжність (потяг, прихильність) через наявність даних симптомів?» – 0 (0,0%), основна група – 2 (3,6%), контрольна група – 21 (32,3%), $p < 0,05$), а кількість відповідей на запитання «чи впливають симптоми на ваше бажання бути близькою з партнером?» – 2 (5,0%), основна група – 4 (7,3%), $p > 0,05$, контрольна група – 21 (32,3%), $p < 0,05$) та «чи впливають ці симптоми на ваші сексуальні стосунки з партнером?» – 2 (5,0%), основна група – 6 (10,9%), $p > 0,05$, контрольна група – 36 (55,4%), $p < 0,05$) мали недостовірну тенденцію до зменшення.

Отже, проведене дослідження демонструє позитивний ефект від запропонованого лікувального-діагностичного комплексу, яке реалізується завдяки підсиленню місцевого кровообігу, активації клітинного метаболізму, стимуляції роботи фіброцитів та активації синтезу еластину і колагену. Активація процесів синтезу колагену забезпечує пролонговане омолодження піхви, поширюючись на сусідні незаймані зони руйнує пігмент, що лежить у верхніх шарах, за рахунок чого відбувається освітлення тканин та забезпечення нормального їх кровонаповнення, що поліпшує колір і форму геніталій та підвищує чутливість.

Вплив запропонованого комплексу сприяє достовірному підвищенню концентрації маркера синтезу сполучної тканини Total P₁NP зі стабільним його утриманням у межах фізіологічної норми впродовж всього терміну

лікування на фоні зниження середніх показників синтезу сполучної тканини Total P₃NP резорбції сполучної тканини Pyrilinks–D при нормалізації Mg/Ca співвідношення.

Застосування комплексного підходу до лікування АК у жінок в ПМ призводило до відновлення процесів ремоделювання слизової оболонки піхви, що відображалось у підвищенні проліферативної активності багат шарового плоского незроговілого у відповідь на фототермічний лазерний вплив. Виявлені зміни в структурі тканин піхви вказують на достовірне збільшення кількісних показників епітелію і сполучнотканинних структур, що обумовлює інтенсифікацію регенераторних реакцій і поліпшення морфометричних параметрів тканини піхви.

На фоні застосування CO₂-лазеру відбувається морфофункціональна організації тканин, яка реалізується завдяки формуванню явищ неоколлагеногенеза і неозластогенеза, появи вогнищ неоангіогенеза, збільшенні популяції синтетично активних фібробластів, підвищенні рівня клітинної проліферації і зменшенні виразності дистрофічно-атрофічних змін піхвового епітелію при відсутності запальної реакції і ознак фіброзу, що сприяє клінічному зменшенню клінічних проявів атрофічного кольпіту

Дані патогенетичні та патоморфологічні особливості впливу лікувального комплексу підтверджують результатами оцінка якості життя в динаміці лікування: достовірне зменшення кількості та інтенсивності вагінальних симптомів, покращення психоемоційного стану та якості сексуального життя.

Таким чином, запропонований діагностично-лікувальний комплекс є ефективним щодо лікування атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузі.

ВИСНОВКИ

1. За результатами клініко-статистичного аналізу встановлено, що середній вік обстежених жінок становив $56,3 \pm 2,4$ років. В структурі обстежених більше половини мали зайву вагу (93 (58,1%)), серед них 27 (16,8%) страждали на ожиріння. В структурі соматичної захворюваності переважали захворювання серцево-судинної системи – 101 (63,1%), шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – 89 (55,6%), а також стани, пов'язані з атрофічними змінами слизових оболонок (атрофія слизових оболонок носа (10 – 62,5%) та атрофічні гастрити (27 – 30,3%). В структурі гінекологічного анамнезу виявлено високий рівень запальних захворювань жіночої статеві системи – 107 (66,9%), фонових та передракових захворювань шийки матки – 94 (58,8%), інфекцій, що передаються статевим шляхом – 69 (43,1%) та порушення менструального циклу – 67 (41,9%). 93 жінки відмічали патологічний перебіг пологів, який ускладнювався розривами промежини та піхви I-II ступеня – 73 (78,4%) та III ступеня – 7 (7,5%), розривами піхви та шийки матки – 26 (27,9%) та оперативним розродженням – 20 (21,5%), включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією). Наявність даних особливостей анамнезу створювало преморбідний фон для формування атрофічних проявів слизової оболонки піхви в постменопаузі.
2. Визначення особливостей обміну сполучної тканини демонструє зниження концентрації маркера синтеза колагену Total P₁NP на 62,8%, підвищення біосинтеза маркера синтезу колагену Total P₃NP на 56,8% та маркеру резорбції колагену Pyrilinks-D на 45,9%. Дослідження рівнів мікроелементів встановило достовірне зниження концентрації Mg⁺ на 13% у поєднанні з достовірним підвищення концентрацій кальцію іонізованого та загального на 4,5% та 3,4% відповідно. Визначені особливості сприяють прогресуванню атрофічній в слизовій оболонці

піхви за рахунок змін у співвідношенні процесів синтезу та резорбції колагену, а також порушенні балансу основних мікроелементів, що впливають на структуру колагенових волокон що підтверджується результатами кореляційного аналізу, який виявив наявність зворотнього зв'язку великої сили ($r = - 0,8324$) між концентрацією кальцію загального та маркера синтезу сполучної тканини Total P₁NP.

3. Визначення локального гормонального гомеостазу шляхом кольпоцитологічного дослідження демонструє домінування гіпоестрогенних та атрофічних типів піхвових мазків у комбінації з запальним – 116 (72,5%), цитолітичним – 14 (8,6%) та змішаним – 30 (18,6%) типами. При первинному визначенні мікробіоценозу статевих шляхів шляхом рН-метрії встановлено зміщення показника в лужний бік у 126 (78,6%) жінок, середнє значення якого становило $5,8 \pm 0,37$. У 83 (65,9%) жінок з патологічними значеннями рН виявлено III ступінь чистоти піхвового мазка. За результатами дослідження піхвового вмісту методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу встановлено суттєве зниження кількості *Lactobacillus spp.* на фоні факультативно-анаеробних мікроорганізмів – *Gardnerella vaginalis* в асоціаціях з *Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginea* та грибами роду *Candida*. Під час світломікроскопічного та морфометричного аналізу біоптатів слизової оболонки піхви встановлено значне стоншення вагінального епітелію у поєднанні з суттєвим зменшенням клітин проміжного рядку, зниженим вмістом глікогену в цитоплазмі та згладженістю базального рельєфу. При імуногістохімічному аналізі встановлено експресію антигену KI-67 в ядрах епітеліоцитів парабазального і базального шарів, а індекс мічених клітин складав 18% на фоні нерівномірно слабкого або помірного фарбування ядер епітеліоцитів. Дані особливості вказували на обумовлені віком атрофічні зміни слизової оболонки піхви та наявність асоціативних форм бактеріальної контамінації піхви, що супроводжувалось зміщенням

pH піхвової мікрофлори в лужний бік і вимагало проведення патогенетично-обумовленого підходу до санації напередодні застосування лазерного лікування.

4. Визначення особливостей якості життя у жінок постменопаузального віку з вульвовагінальною атрофією за допомогою опитувальника VSQ демонструє наявність скарг на сухість в піхві та зовнішніх статевих органах у 127 (79,4%) жінок та скарги на печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах і подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах у майже кожної другої опитаної (75 (46,9%) і 64 (40,0%) жінок відповідно. В залежності від тривалості менопаузи відмічено достовірну різницю серед кількості скарг на печіння і поколюванні в піхві та зовнішніх статевих органах (1-5 років – 45 (51,7%), 6-10 років – 16 (43,2%), 11-15 років – 5 (21,7%), 16-20 років – 6 (46,2%) ($p < 0,05$) та на болі в піхві та зовнішніх статевих органах (11-15 років – 4 (17,4%), 6-10 років – 15 (40,5%) ($p < 0,05$). За результатами оцінки впливу симптоматики атрофічного кольпіту на повсякденне життя за шкалою D. Barlow лише 14 (8,8%) жінок розцінювали інтенсивність вагінальних проявів як «незначна проблема». Аналізу скарг, пов'язаних з порушеннями сексуальної функції в залежності від тривалості менопаузи у 76 (47,5%) сексуально активних жінок вказує на наявність болю при статевих контактах практично у кожної третьої жінки (1-5 років – 29 (61,7%), 6-10 років – 12 (57,1%) 16-20 років – 2 (66,7%), 11-15 років – 4 (80,0%) та на сухість при статевих контактах у майже двох третіх жінок (1-5 років – 33 (70,2%), 16-20 років – 2 (66,7%) і практично у кожної з тривалістю менопаузи 6-10 років – 18 (85,7%) та 11-15 років – 4 (80,0%). При оцінці психоемоційного стану і сексуальної активності обстежуваних більше половини жінок відмічали наявність симптомів, можливість їх поширення, погіршення і прогресування – 106 (66,3%), засмученість і відчуття збентеження – 101 (63,1%) та 69 (43,1%), вплив зазначеної симптоматики на бажання бути близькою з партнером – 111 (69,4%) та на сексуальні стосунки з

партнером – 121 (75,6%). Наведені дані демонструють суттєве прогресування симптоматики АК в залежності від тривалості постменопаузи, збільшуючи поширеність скарг, що значно погіршує психоемоційний стан і сексуальну активність та потребує корекції та тривалої підтримки отриманих результатів лікування задля покращення якості життя.

5. Позитивний ефект від розробленого комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів реалізується за рахунок:

- Нормалізації рН піхвового вмісту відповідно до вікових норм на фоні відсутності умовно-патогенних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, грибів роду *Candida* при достовірному збільшенні кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.* (після лікування – 33 (39,6%), до лікування – 9 (10,8%), $p < 0,05$) та відсутності факультативно-анаеробних мікроорганізмів *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* та *Mobiluncus spp.*, що дозволило застосування CO₂-лазера та підвищело його терапевтичну ефективність.
- Нормалізації обміну сполучної тканини: достовірне збільшення та утримання на стабільному рівні концентрації маркера Total P₁NP (до лікування – 21,4±3,2 нг/мл, через 3 місяці – 38,3±2,1 нг/мл ($p < 0,05$), через 12 місяців – 36,7±2,4 нг/мл; $p > 0,05$), достовірне зниження та утримання на стабільному рівні концентрації маркера Total P₃NP (до лікування – 31,2±2,8 нг/мл, через 3 місяці – 23,5±2,1 нг/мл ($p < 0,05$), через 12 місяців – 20,7±2,2 нг/мл; $p > 0,05$), достовірне зниження концентрації маркера Pyrilinks–D (до лікування – 12,8±0,21 нмоль/л, через 3 місяці – 8,1±0,36 нмоль/л ($p < 0,05$), через 12 місяців – 7,6±0,37 нмоль/л; $p > 0,05$). Нормалізації концентрації мікроелементів: Mg⁺ – достовірне збільшення концентрації зі стабільним утриманням протягом курсу лікування (до лікування – 0,57±0,01 ммоль/л, через 3 місяці – 0,64±0,02 ммоль/л, через 12 місяців – 0,66±0,02 ммоль/л;

$p < 0,05$), Са загальний та іонізований – достовірне зниження концентрації (до лікування – $2,64 \pm 0,03$ ммоль/л, через 3 місяця – $2,51 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 12 місяців – $2,44 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до лікування – $1,38 \pm 0,01$ ммоль/л, через 3 місяця – $1,31 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 12 місяців – $1,26 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$). Нормалізація концентрації маркерів синтезу і резорбції сполучної тканини та мікроелементів гальмує обумовлену віком деградацію волокон сполучної тканини за рахунок відновлення процесів синтезу колагену фібробластами, прискорення синтезу протеїнів у сполучній тканині, підвищення синтезу матриксних металопротеїназ, що забезпечує відновлення позаклітинної матриці сполучної тканини.

- Достовірного зниження випадків реєстрації запального – 37 (23,1%) (до лікування – 116 (72,5%), $p < 0,05$) та змішаних типів мазків – 4 (2,5%) (до лікування – 30 (18,6%), $p < 0,05$).
- Активації процесів ремоделювання слизової оболонки піхви та збільшення популяції стромальних фіброblastів з переважним підвищенням чисельності синтетично активних форм клітин, що відображалось у підвищенні проліферативної активності багат шарового плоского незроговілого епітелію у відповідь на фототермічний лазерний вплив. Важливою структурною ознакою слизової оболонки піхви після проведення лазерної корекції виявилось.
- Достовірного збільшення товщини поверхні слизової оболонки епітелію та кількості клітинних рядів на 57% та 34% відповідно, збільшенні кількості профілів кровоносних капілярів на 36%, об'ємної щільності мікросудин на 57%. зростанні кількості фіброblastів на 24% та числа синтетично активних клітин в 3,3 рази та достовірному збільшенню індекса мічених KI-67 клітин за даними повторного імуногістохімічного дослідження.

6. Оцінюючи зміни симптомів атрофічного кольпіту та їх впливу на сексуальну функцію серед жінок групи порівняння встановлено достовірно стійке зниження кількості вагінальних симптомів (свербіж в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 61 (38,1%), через 3 місяці – 8 (20,0%), через 12 місяців – 3 (7,5%) $p < 0,05$), печіння і поколювання в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 75 (46,9%), через 3 – 7 (17,5%), через 12 місяців – 2 (5,0%) $p < 0,05$), болю в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 46 (28,8%), через 3 – 6 (15,0%), через 12 місяців – 0 (0,0%) $p < 0,05$), подразнення в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 64 (40,0%), через 3 місяці – 11 (27,5%), через 12 місяців – 5 (12,5%) $p < 0,05$), сухості в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 127 (79,4%), через 3 місяці – 14 (35,0%), через 12 місяців – 3 (7,5%) $p < 0,05$), виділень зі статевих шляхів (до лікування – 36 (22,5%), через 3 – 4 (8,0%), через 12 місяців – 0 (0,0%) $p < 0,05$) з неприємним запахом (до лікування – 38 (23,8%), через 3 місяці – 7 (17,5%), через 12 – 0 (0,0%) $p < 0,05$) та свербіння в піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 61 (38,1%), через 3 місяці – 5 (12,5%), через 12 місяців – 2 (5,0%) $p < 0,05$). Достовірне збільшення зареєстрованих відповідей, що відповідають 1 балу за шкалою D. Barlow на фоні відсутності відповідей, що відповідають 3, 4 та 5 балам через 12 місяців. Достовірне покращення результатів оцінювання якості життя та психоемоційного стану в динаміці лікування та достовірне покращення результатів оцінки сексуального життя що підтверджує ефективність запропонованого діагностично-лікувального комплексу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою профілактики розвитку атрофічного кольпіту у жінок постменопаузального віку на етапі амбулаторного спостереження доцільно формувати групу ризику, до якої мають бути включені жінки з атрофічними змінами злизових оболонок, індексом маси тіла ≥ 30 та ускладненими пологами а анамнезі (епізю-, перинеотомія, вакуум-екстракція плода).
2. З метою покращення якості оцінки стану біоценозу статевих шляхів у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі доцільно використовувати рН-метрію, бактеріоскопічний аналіз виділень, а для жінок з III ступенем чистоти піхви культуральний аналіз – культуральний аналіз методом ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу.
3. З метою корекції порушень біоценозу статевих шляхів у жінок в постменопаузі доцільно використовувати патогенетично-обумовлену терапію у поєднанні з супозиторіями, що містять гіалуронову кислоту 5 мг, екстракт насіння центелли азійської - 20 мг, екстракт календули - 60 мг, екстракт алое - 60 мг та ефірна олія чайного дерева - 2 мг по 1 супозиторію 2 рази на тиждень впродовж 11 місяців.
4. З метою корекції проявів атрофічного кольпіту у жінок в постменопаузі є доречним застосування 4 сеансів CO₂-лазера з використанням апарату та насадки SmartXide2+V2LR з інтервалом 30-45 діб з потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками – 1000 мкм в 3 і D-імпульсних режимах з обертання зонда на 360 градусів.
5. З метою покращення ефективності застосування CO₂-лазера та покращення репаративних властивостей тканин піхви у жінок з атрофічним кольпітом в постменопаузі є доречним призначення вагінальних супозиторіїв, до складу яких входить 0,5 мг естріолу один раз на добу протягом першого місяця з подальшим зменшенням дозування до одної аплікації два рази на тиждень впродовж 12 місяців.

6. З метою корекції балансу основних мікроелементів (Mg^+ , Ca^+ , Ca іонізований), що мають безпосередній вплив на стан сполучної тканини є доцільним призначення магнія лактата дігідрата 470 мг по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 12 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін ЮГ, Татарчук ТФ, Єфіменко ОО. Що ми знаємо про жіночність майбутнього. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 2(40): 10-14.
2. Бенюк ВА, Макаренко МВ, Дындарь ЕА, Усевич ІА, та ін. Алгоритми в акушерстві і гінекології. Справочник врача. К.: ТОВ «Доктор-Медиа». 2016; 510с.
3. Бенюк В, Гончаренко В, Пучко М, Момот А, Ковалюк Т, Половинка В. Корекція уродинамічних порушень у жінок з генітоуринарним синдромом шляхом застосування фракційного CO₂-лазера. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4: 58-62.
4. Вдовиченко ЮП, Єфіменко ОО, Педаченко НЮ, Яцина ОІ. Диференційовані підходи до лікування генітоуринарного синдрому в жінок у перименопаузі. Репродуктивна ендокринологія. 2019; 2 (46): 8-18.
5. Вдовиченко ЮП, Гурженко ЮЕ. Нарушение и принципы диагностики сексуальной функции женщин перименопаузального возраста. Здоровье женщины. 2017; 4 (63): 84-94.
6. Вигівська ЛА. Сучасні дієти й особливості застосування вітамінно-мінеральних комплексів. Здоровье женщины 2019; 4 (140): 38-40.
7. Ворнікова ЛК. Окремі аспекти кризи у жінок зрілого віку, що впливають на соціальну компетентність і соціально-психологічну адаптивність. Соціально-психологічні технології розвитку особистості: Зб. наук. праць за матеріалами V Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, аспірантів та студентів (м. Херсон, 14 травня 2020 р.). Ред. колегія: Яцюк АМ, Олейник НО, Мойсеєнко ВВ та ін. Херсон: ФОП Вишемирський ВС. 2020; 72-74.
8. Ворнікова ЛК. Психологічне здоров'я жінок у період вікових змін. Десяті Сіверянські соціально-психологічні читання: Матеріали Міжнародної наукової конференції (29 листопада 2019 року, м. Чернігів). За наук. ред. Дроздова ОЮ, Шлімакової П. Чернігів: НУЧК імені Т. Г. Шевченка, 2020;

48-50.

9. Гордеева ГД, Товстановская ВА, Тер-Гумасова АГ. Фитоэстрогены и их влияние на здоровье женщины в период климактерия (Обзор литературы). Здоровье женщины. 2017; 10: 128-132.
10. Дубоссарська ЗМ. Еволюція уявлень про клімактерій та менеджмент менопаузи. Медичні аспекти життя жінки. 2010; 5-6 (33-34): 26-29
11. Єфіменко ОО. Менопауза. Проблема, що не втрачає актуальності. Репродукт. ендокринолог. 2020; 51: 72-88.
12. Зайченко ГВ, Горчакова НО, Стрига ОА, Рубан ОІ. Фармакологічне обґрунтування розробки нових лікарських препаратів на основі ресвератролу. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4 (1): 21-30.
13. Зайченко ГВ, Горчакова НО, Стрига ОА, Яковлева НЮ, Рубан ОІ. Аспекти фармакодинаміки та клінічної фармакології гіалуронової кислоти. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 1 (135): 33-42.
14. Іванюк ОІ, Ярних ТГ. Вивчення розчинності ресвератролу для вибору технології введення до складу гелю вагінального. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії матеріали III Мі нар. наук.–практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків НФа. 201794.
15. Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Генітоуринарний менопаузальний синдром – проблема жінок елегантного віку і не тільки. Репродуктивна ендокринологія. 2016; 2 (28): 68-74.
16. Клінічна настанова, заснована на доказах «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» від 17.06.2022.
17. Косілова СЄ. Пошук нових методів лікування та профілактики атрофічного вагініту у період постменопаузи. Здоровье женщины. 2019; 1: 110-112.
18. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерськогінекологічної допомоги в Україні"
19. Павловська ОМ, Павловська КМ, Краснова ЖО. "Терапевтичне вікно"

при медикаментозному лікуванні генітоуринарного менопаузального синдрому в жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 1: 102-106.

20. Поливода СН, Сычев ГА. Изменение метаболизма соединительной ткани как патогенетический механизм нарушения структурно-функционального состояния крупных артерий при гипертонической болезни. Серце і судини. 2004; 3: 73-78.

21. Рока-Мойя ЯМ, Корса ВВ, Гузик ММ, Тихомиров АО, Жерносеков ДД. Плазміноген модулює зв'язування екзогенного анексину V тромбоцитами людини. Актуальні проблеми біохімії та біотехнології: Матеріали конференції молодих вчених, Київ, 26-27 травня 2016; 114.

22. Слуцкий ЛИ. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. М.: Медицина, 1969; 375 с.

23. Снегірьов ПГ. Особливості лікування людей літнього віку: навздогін VI Національному конгресу геронтологів і геріатрів України. Український медичний часопис. 2016; 6 (116): 21- 25.

24. Стрига ОА., Зайченко ГВ., Іванюк ОІ. Оцінка фармакологічної дії нових вагінальних гелів з ресвератролом та гіалуроновою кислотою за впливом на масу тіла оваріоектомованих щурів. Planta+. Досягнення та перспективи: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народж.), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА АВ. 2020; 231-232с.

25. Суханова АА, Суменко ВВ, Ткачук РР. Покращення ефективності лікування сенільних кольпітів. Акушерство и Гинекология. 2017; 620: 11-17.

26. Татарчук, ТФ. Эволюция лечебно-диагностической тактики при синдроме вагинальных выделений. Здоровье Украины, тематический номер Гинекология. Декабрь 2017.

27. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги

«Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» №1039 від 17.06.2022.

28. Abrams P, Andersson KE, Birder L. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol. Urodyn.* 2010; 29 (1): 213-240.

29. Alarab M, Kufaishi H, Lye S, Drutz H, Shynlova O. Expression of extracellular matrix-remodeling proteins is altered in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. *Reprod Sci.* 2014; 21(6): 704-715.

30. Al-Shaikh G, Syed S, Osman S, Bogis A, Al-Badr A. Pessary use in stress urinary incontinence: a review of advantages, complications, patient satisfaction, and quality of life. *Int. J. Womens Health.* 2018; 10: 195-201.

31. Alvisi S, Gava G, Orsili I et al. Vaginal health in menopausal women. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (10): 615.

32. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.141: management of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 123 (1): 202-216.

33. Apolihina IA, Gorbunova EA. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. *Medicinskij sovet.* 2014; 9: 110-117

34. Arsent'ev VG, Sereda Ju, Tihonov VV and others. Connective tissue dysplasia is the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents. *Pediatrics. Zhurnal im. Speranskogo GN.* 2011; 90 (2): 54-57.

35. 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): 681-685.

36. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109-150.

37. Bachmann GA, Notelovitz M & Kelly SJ. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin. Pract. Sex.* 1992; 8 (12): 55-59.

38. Baessler K, O'Neill SM, Maher CF, Battistutta D. Валідизований опитувальник жіночого тазового дна, який здійснює самоуправління. *Int Urogynecol J.* 2010; 21 (2 лютого): 163-172.
39. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM et al. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders. *Front Immunol.* 2018; 9: 208.
40. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA et al. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int J Impot Res* 2013; 25: 7-11.
41. Barber MA, Eguiluz I. Patient Satisfaction with Vaginal Erbium Laser Treatment of Stress Urinary Incontinence, Vaginal Relaxation Syndrome and Genito-urinary Syndrome of Menopause. *J. Laser Health Acad.* 2016; 1: 18-23.
42. Bardsley A. An overview of urinary incontinence. *Br. J. Nurs.* 2016; 25 (18): 14-21.
43. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A. Безпека та довготривала ефективність фракційного лікування лазером CO₂ у жінок, які страждають на сечостатевий синдром менопаузи. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 213: 39-44.
44. Bell RJ1A, Rizvi F, Islam RM, Davis SR. systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2018; 25 (6): 704-709.
45. Bień A, Rzońca E, Iwanowicz-Palus G, Pańczyk- Szeptuch M. The influence of climacteric symptoms on women's lives and activities. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12 (4): 3835-3846.
46. Birkhaeuser M, Genazzani AR eds. Pre-Menopause, Menopause and Beyond. Volume 5:Frontiers in Gynecological Endocrinology. Springer 2018.
47. Blaganje M, Scepanovic D, Zgur L, Verdenik I, Pajk F, Lukanovic A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: A randomized controlled trial. *Eur. J. obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 224: 153-158.
48. Bojanini JF, Mejia AM. Laser treatment of vaginal atrophy in postmenopause

- and post-gynecological cancer patients. *Journal of the Laser and Health Academy*. 2014; 1: 65-71.
49. Bondarev D, Laakkonen, Finni T et al. Physical performance in relation to menopause status and physical activity. *Menopause*. 2018; 25: 1432-1441.
50. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018; 25 (11): 1321-1330
51. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine*. 2014; 32 (14): 1543-1552.
52. Cagnacci A, Xholli A, Sclauzero M et al. Vaginal atrophy across the menopausal age: Results from the ANGEL study. 2019; 22 (1): 85-89.
53. Calleja-Agius J, Calleja-Agius, Brincat M. The urogenital system and the menopause. *Climacteric*. 2015; 18: 18-22.
54. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92 (4): 722-7
55. Castellani D, Saldutto P, Galica V, Pace G, Biferi D, Paradiso Galatioto G, Vicentini C. Low-dose intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation in postmenopausal stress urinary incontinence. *Urol. Int*. 2015; 95: 417-421.
56. Cervigni M., Gambacciani M. Female urinary stress incontinence. *Climacteric*. 2015; 18 (1): 30-36.
57. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL et al. The human microbiome. Feigin and cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 7th ed. 2014; 5: 88-94.
58. Consensus Recommendations. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and the International Society for the Study of Women's Sexual Care. 2018; 25 (6): 1-13.

59. Conté C, Jauffret T, Vieillefosse S, Hermieu JF, Deffieux X. Laser procedure for female urinary stress incontinence: A review of the literature. *Prog. Urol.* 2017; 27(17): 1076-1083.
60. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J. Psychiatry.* 2015; 57(2): 222-232.
61. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M et al. Menopause. *Nature Reviews Disease Primers.* 2015; 1:15004.
62. De Landsheere L, Brieu M, Blacher S, Munaut C, Nusgens B, Rubod C, Noel A, Foidart JM, Nisolle M, Cosson M. Elastin density: Link between histological and biomechanical properties of vaginal tissue in women with pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27 (4): 629-635.
63. Donders G, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20: 821-835.
64. Dorfman RI Metabolism of androgens, estrogens and corti-coids. *Am J Med* 1956; 21: 679-687.
65. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition. *Climacteric.* 2016;19 (2): 151-161.
66. El Hajj AWardyN, Haidar S, Bourgi D, Haddad ME , Chammas DE et al. Menopausal symptoms, physical activity level and quality of life of women living in the Mediterranean region. *PLoS ONE* 2020; 15 (3): e0230515.
67. El-Domiyati M, Abd-El-Raheem T, Medhat W, Abdel-Wahab H. Al Anwer M. Multiple fractional erbium: yttrium-aluminum-garnet laser sessions for upper facial rejuvenation: clinical and histological implications and expectations. *J. Cosmet. Dermatol.* 2014; 13 (1): 30-37.
68. Elisabeth AE, Sallis O, Terri SW et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause.* 2013;20 (9):973-9.
69. Emma AV. Antimicrobials Genomics Bringing the gut microbiota into focus through microbial culture: recent progress and future perspective. *Current Opinion*

in *Microbiology*. 2013; 16 (5): 625-629.

70. Enhorning G. Simultaneous recording of intravesical and intraurethral pressure: a study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir. Scand.* 1953; 32: 285-307.

71. Enhorning GA. A concept of urinary incontinence. *Urol. Jnt.* 1976; 31 (1-2): 3-5.

72. Erekson EA et al. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire. *Menopause J. North Am. Menopause Soc.* 2013; 20 (9): 973-979.

73. Erekson EA, Yip SO, Wedderburn TS et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause.* 2013; 20 (9): 973-9.

74. ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health. *Human reproduction update.* 2011; 17 (5): 706–17.

75. Fait T. Menopause hormone therapy: Latest developments and clinical practice. *Drugs Context.* 2019; 8: 212551.

76. Fan Y, Huang Z, Yu D. Incontinence-specific quality of life measures used in trials of sling procedures for female stress urinary incontinence: a meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47 (8):1277-1295.

77. Fang G, Hong L, Liu C, Yang Q, Zhang Q, Li Y, Li B, Wu D, Wu W, Shi H. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16 (4): 3293-3302.

78. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Baccaro LF, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial. *Menopause* 2016; 23: 792-798.

79. Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU et al. Species-level classification of the vaginal microbiome. *BMC Genomics.* 2012; 13 (8): 17.

80. Fistonc I, Fistonc N. Baseline ICIQ-UI score, body mass index, age, average birth weight, and perineometry duration as promising predictors of the short-term efficacy of Er:YAG laser treatment in stress urinary incontinent women: A prospective cohort study. *Lasers Surg. Med.* 2018; 2. doi: 10.1002/lsm.22789.

81. Fistonc N, Fistonc I, Gustek SF, Turina IS, Marton I, Vizintin Z, Kazic M, Hreljac I, Perhavec T, Lukac M. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women - a pilot study. 2016; 31 (4): 635-643.
82. Fistonc N, Fistonc I, Lukanovic A, Findri Gustek S, Sorta Bilajac Turina I, Franic D. First assessment of short-term efficacy of Er:YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study. *Climacteric*. 2015; 18 (1): 37-42.
83. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogan JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane database syst rev*. 2017, 7:CD006375. doi: 10.1002/14651858.CD006375.pub4.
84. Fortenberry JD. The uses of race and ethnicity in human microbiome research. *Trends in Microbiology*. 2013; 21(4): 165-166.
85. Frost JK, Novak ER, Woodruff JD. Gynecologic and obstetric cytopathology. *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1974; 634-728.
86. Fusco F, Abbel-Fattan M, Chapple CR, Creta M, La Falce S, Waltregny D, Novara G. Updated systematic review and Meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur. Urol*. 2017; 72 (4): 567-591.
87. Gambacciani M, Cervigni M. Erbium laser in gynecology: aims, aspirations and action points. *Climacteric*. 2015; 18 (1): 2-3.
88. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015; 18 (5): 757-763.
89. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, Vacca L, Simoncini T, Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2018; 21 (2): 148-152.
90. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10-15.

91. Gaspar A, Brandi H. Non-ablative erbium YAG laser for the treatment of type III stress urinary incontinence (intrinsic sphincter deficiency). *Lasers med sci.* 2017; 32 (3): 685-691.
92. Gaspar A, Brandi H, Gomes V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers in surgery and medicine.* 2017; 49: 160-168.
93. Gaviria JE, Korosec B, Fernandez J, Montero G. Up to 3-year followup of patients with vaginal relaxation syndrome participating in laser vaginal tightening. *J. Laser Health Acad.* 2016; 1-6.
94. Glazunova AV, Jureneva SV. The prevalence of vulvovaginal atrophy and its impact on the quality of life of women. Questions of terminology and safety of local hormone therapy. *Akusherstvo i ginekologija.* 2014; 11: 29-33.
95. Goldman L, Schafer AI. Diseases caused by non-spore-forming anaerobic bacteria. *Goldman's Cecil Medicine.* 2012; 3051847-1851.
96. Gonzalez Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int. Urogynecol. J.* 2018; 29 (2): 211-215.
97. Gorbunova EA, Apolihina A. Atrophic zestoretic as one of the faces genitourinary syndrome. *Effektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija.* 2015; 4 (36): 31-6.
98. Grzibowska ME., Wydra DG. Coital incontinence: a factor for deteriorated health-related quality of life and sexual function in women with urodynamic stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol J.* 2017; 28 (5): 697-704.
99. Gvozd'ov MJu, Tupikina NV, Kasjan GR, Pushkar DJu. Pelvic organ prolapse in the clinical practice of a urologist. *Metodychni rekomendacii'.* 2016; 2: 22-38.
100. Hagan KA, Ereksion E, Austin A, Minassian VA, Townsend MK, Bynum JPW., Grodstein F. A prospective study of the natural history of urinary incontinence in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218 (5): 502.e1-502.e8.
101. Handa VL et al. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens:

systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1994; 8 (2): 215-223.

102. Henriques J, Brandão P, Almeida A, Ramôa P. Female urinary incontinence: is laser treatment effective? A systematic review *Obstet. Gynecol. Int. J.* 2018; 9 (4): 227-232.

103. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological. *Transl Res.* 2012; 160 (4): 267-282.

104. Hodges AL, Holland AC, B. Dehn, Pace DT. Diagnosis and treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Nurs. Women's Health.* 2018; 22 (5): 423-430.

105. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM et al. An immunohisto-chemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 216-222.

106. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PloS ONE.* 2011; 6 (11): 26602.

107. Hutchinson-Colas , Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas.* 2015; 82 (4): 342-345.

108. Il'ina IJu, Dobrohotova JuJe, Venediktova MG, Utina MS et al. Effective correction of genitourinary menopausal syndrome by laser fractional ablation. *RMZh. Mat' i ditja.* 2018; 5 (1): 4-8.

109. Ivaniuk OI, Yarnykh TG, Hrudko VO, Kovalevska IV. Determination of vaginal gel composition on the basis of biopharmaceutical and rheological researches. *Annals of Mechnikov Institute.* 2018; 4: 43-47.

110. Jaber RM, Khalifeh SF, Bunni F, Diriye MA. Patterns and severity of menopausal symptoms among Jordanian women. *J Women Aging.* 2017; 29(5): 428-36.

111. Jespers V, Menten J, Smet H et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 83.

112. Jonasson AF, Edwall L. Topical oxytocin reverses vaginal atrophy in postmenopausal women: a double-blind randomized pilot study. *Menopause Int* 2011; 17: 120–5.
113. Kegel H. Stress incontinence and genital relaxation. *Ciba clinical symposia*. 1952; 4 (2): 35-52.
114. Kingsberg SA, Woodard T. Female sexual dysfunction: focus on low desire. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (2): 477–86.
115. Kohn J. 088 Validation of the Vulvovaginal Symptoms Questionnaire in Women with Vulvar Dermatoses to Assess Sexual Function & Quality of Life, *The Journal of Sexual Medicine*. 2019; 16 (3): 33
116. Kollerup G, Sørensen HA, Hyldstrup L, Storm T. Assessment of different markers of bone resorption in postmenopausal osteoporotic women treated with pamidronate. *Scand J Clin Lab Invest*. 199; 57 (6): 479-86.
117. Komesu YM, Schrader RM, Ketai LH, Rogers RG, Dunivan GC. Epidemiology of mixed, stress & urgency urinary incontinence in mid aged/older women: importance of incontinence history. *Int. Urogynecol. J*. 2016; 27 (5): 763-772.
118. Kufaishi H, Alarab M, Drutz H, Lye S, Shynlova O. Comparative characterization of vaginal cells derived from premenopausal women with and without severe pelvic organ prolapse. *Reprod. Sci*. 2016; 23 (7): 931-943.
119. Kwak YK, Daroczy K, Colque P, Kühn I, Möllby R, Kopp Kallner H. Persistence of Lactobacilli in Postmenopausal Women - A Double-Blind, Randomized, Pilot Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82 (2): 144-150.
120. Labrie F VVA, Archer DF, Koltun W et al. Prasterone Research Group. 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: 243-256.
121. Labrie F, Martel C, Bélanger A et al. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 168: 9-18.

122. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E et al. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA*. 1983; 249: 2195-2198.
123. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2015; 58: 91-93.
124. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NA, Yuen KH. Effect of stress urinary incontinence on the sexual function of couples and the quality of life of patients. *J. Urol*. 2016; 196 (1): 153-158.
125. Linkhart SG, Linkhart TA, Taylor AK, Wergedal JE, Bettica P, Baylink DJ. Synthetic peptide-based immunoassay for amino-terminal propeptide of type I procollagen: application for evaluation of bone formation. *Clin. Chem*. 1993; 39 (11): 2254-2258.
126. Liu C, Wang Y, Li BS, Yang Q, Tang JM, Min J, Hong SS, Guo WJ, Hong L. Role of transforming growth factor $\beta 1$ in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int. J. Mol. Med*. 2017; 40 (2): 347-356.
127. Liu C, Yang Q, Fang G, Li BS, Wu DB, Guo WJ, Hong SS, Hong L. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse. *Mol. Med. Rep*. 2016; 13 (4): 2999-3008.
128. Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016; 5: 426-429.
129. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20 (9): 888-902.
130. Meddah B, Brazier M, Kamel S, Maamer M, Samson L, Desmet G, Sebert JL. Excrétion urinaire de la désoxypyridinoline libre et totale au cours de l'hyperparathyroïdisme secondaire du sujet âgé. Comparaison de deux méthodes, chromatographique (CLHP) et immunoenzymatique (Pyrilinks-D). *Ann Biol Clin (Paris)*. 1996; 54 (10-11): 353-8. French. PMID: 9092303.
131. Min J, Li B, Liu C, Guo W, Hong S, Tang J, Hong L. Extracellular matrix metabolism disorder induced by mechanical strain on human parametrial ligament

- fibroblasts. *Mol. Med. Rep.* 2017; 15 (5): 3278-3284.
132. Minassian VA, Bazi T, Stewart WF. Clinical epidemiological insights into urinary incontinence. *Int. Urogynecol.* 2017; 28 (5): 687-696.
133. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. Minkin. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019; 46: 501-514.
134. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018.
135. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardao VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J. Steroid BiochemMol.Biol.* 2014; 21: 61-71.
136. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric.* 2018; 21 (2): 140-147.
137. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Anaerobic gram-negative bacteria. *Medical microbiology*, 7th ed. 2013; 38: 345-349.
138. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Commensal and pathogenic microbial flora in humans. *Medical microbiology*, 7th ed. 2013; 26-10.
139. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32 (8): 602–6.
140. Nappi RE et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 188–97.
141. Nappi RE, Kokot-Kiersep M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas.* 2010; 67 (3): 33–8.
142. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health.* 2018
143. Nede OW, Maryam BL. Time for Action: Managing of Genitourinary Syndrome of Menopauses. *Journal of Oncology Practice.* 2019; 15 (7): 371.
144. Norton PA, Allen-Brady K, Wu J, Egger M, Cannon-Albright L. Clinical

- characteristics of women with familial pelvic floor disorders. *Int. Urogynecol. J.* 2015; 26 (3): 401-406.
145. Official website of WHO <https://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe>
146. Ogrinc UB, Senear S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg. Med.* 2015; 47 (9): 689-97. DOI: 10.1002/lsm.22416
147. Okui N. Comparison between erbium-doped yttrium aluminum garnet laser therapy and sling procedures in the treatment of stress and mixed urinary incontinence. *World. J. Urol.* 2018; 16. Doi. 10.1007/s00345-018-2445-x
148. Ostle Z. Assessment, diagnosis and treatment of urinary incontinence in women. *Br.J.Nurs.* 2016; 25 (2): 84-91.
149. Pagano I, Gieri S, Nocera F. et al. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in Oncological Patients: Preliminary Results. *J Cancer Ther.* 2017; 8 (5): 452-63. DOI: 10.4236/jct.2017.85039
150. Palacios S, Hidalgo MJC, González SP et al. Genitourinary syndrome of menopause: Recommendations from the spanish society of obstetrics and gynecology. *Progresos De Obstetricia y Ginecologia.* 2019; 62 (2): 141-148.
151. Palacios S, S. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015; 18 (1): 23-32.
152. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am. J. Med. Sci.* 1997; 314 (4): 228-259.
153. Pardo JI, Solà VR, Morales AA. Treatment of female stress urinary incontinence with Erbium-YAG laser in non-ablative mode. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 204: 1-4.
154. Pergialiotis V, Prodromidou A, Perrea DN, Doumouchtsis SK. A systematic review on vaginal laser therapy for treating stress urinary incontinence: Do we have enough evidence? *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28 (10): 1445-1451.
155. Perino A, Calligaro A, Forlani F et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas.* 2015;80

(3): 296-301. DOI: 10.1016/j. maturitas.2014.12.006

156. Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, Saitta S, Calagna G. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas.* 2015; 80 (3): 296-301.

157. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ et al. Characterisation of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology.* 2012; 160 (1): 93-99.

158. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence: experimental and clinical considerations. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1990; 153: 731.

159. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas.* 2014; 79 (3): 349-54.

160. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 403-434.

161. Ptak M, Brodowska A, Ciecwiez S, Rotter I. Quality of life in women with stage 1 stress urinary incontinence after application of conservative treatment a randomized trial. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2017; 14 (6): E577.

162. Reisenauer C, Krischniak A, Drews U, Wallaiener D. Anatomical conditions for pelvic floor reconstruction with polypropylene implant and its application for the treatment of vaginal prolapse. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007;131: 214-225.

163. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group, 1996; 107.

164. Romashchenko OV et al. Determination of the frequency of genitourinary syndrome of menopause (GSM) and female sexual dysfunctions. *Urology* 22.2. 2018

165. Rossella EN, Martini E, Cucinella L, Martella S et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Health Aging in Women. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 1-11.
166. Ruban OI, Yarnykh TG. Study of the rheological properties of the vaginal gel with hyaluronic acid. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, April 20, 2017. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2017; 1: 282.
167. Ruiz-Zapata AM, Kerkhof MH, Ghazanfari S, Zandieh-Doulabi B, Stoop R, Smit TH, Helder MN. Vaginal fibroblastic cells from women with pelvic organ prolapse produce matrices with increased stiffness and collagen content. *Sci. Rep.* 2016; 6: 22971.
168. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, Zerbinati N. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause*. 2015; 22 (8): 845-849.
169. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, Ferrero S, Origoni M. 12-тижневе лікування фракційним CO₂-лазером для вульвовагінальної атрофії: пілотне дослідження. *Клімактеричний*. 2014; 17 (4): 363-369.
170. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015; 44 (3): 497-515.
171. Seibel M. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 97-122.
172. Serati M, Braga A, Athanasios S, Tommaselli GA, Caccia G, Torella M, Ghezzi F, Salvatore S. Tension-free vaginal tape-obturator for treatment of pure urodynamic stress urinary incontinence: efficacy and effects at 10-year follow-up. *Eur. Urol.* 2017; 71 (4): 674-679.
173. Shen J, Song N, Williams CJ, Brown CJ, Yan Z, Xu C, Forney LJ. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep.* 2016; 22 (6): 24380.
174. Soderberg MW, Bystrom B, Hammarstrom M, Malmstrom A, Ekman-

Ordeberg G. Decreased gene expression of fibrillin-1 in stress urinary incontinence. *Neurourol. Urodyn.* 2010; 29 (3): 476-481.

175. Song Y, Hong X, Yu Y, Lin Y. Changes of collagen type III and decorin in paraurethral connective tissue from women with stress urinary incontinence and prolapse. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 2007; 18 (12): 1459-1463.

176. Stefano S, Stavros A, Massimo C. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27 (6): 504-8.

177. Strinic T, Vulic M, Tomic S, Capkun V, Stipic I, Alujevic I. Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligament tissue from women with pelvic organ prolapse. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89 (6): 832-834.

178. Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. *J. Dermatol. Sci.* 1996; 11 (3): 250-253.

179. Tamura K, Fukuda I, Ishizaki M. Abnormalities in elastic fibers and other connective tissue components of floppy mitral valve. *Am. Heart J.* 1995; 129 (6): 1149-1158.

180. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society NAMS. *Menopause.* 2017; 24 (7): 728-753.

181. Thubert T, Bakker E, Fritel X. Pelvic floor muscle training and pelvic floor disorders in women. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2015; 43 (5): 389-394.

182. Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, Lin HH. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28 (3): 469-476.

183. Traish AM, Vignozzi L², Simon JA³, Goldstein I⁴, Kim NN⁵. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev.* 2018; 6 (4): 558-571.

184. Trutnovsky G, Gerda MD, Rojas RG, Mann KP, Dietz HP. Urinary incontinence: the role of menopause. *Menopause.* 2014; 21 (4): 399-402.

185. Tykhomyrov AA, Aġca CA, Nedzvetsky VS, Guzyk MM, Korska VV, Grinenko TV. Plasminogen/plasmin effects on A549 cells: from p53-induced apoptosis to angiostatin generation. *Current Problems of Biochemistry and Cell Biology: The IVth International Scientific Conference, Dnipro, 5- 6October, 2017*: 80-82.
186. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sferra R, Zanelli D, Pompili S, Patacchiola F, Gaudio E, Carta G. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Eur. J. Histochem.* 2016; 60 (1): 32-38.
187. Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013; 16 (3): 316–37.
188. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, Tettamanti M. Erbium laser in gynecology. *Climacteric.* 2015; 18 (1): 4-8.
189. Vulic M, Strinic T, Tomic S, Capkun V, Jakus IA, Ivica S. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 155 (2): 225-228.
190. Waetjen LE et al. Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (5): 989.
191. Waterlow JC. Whole-body protein turnover in humans past, present and future. *Annu. Rev. Nutr.* 1995; 15: 57-94
192. World Health Organization. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360 advisory note 2012. 7 July 2015
193. Yeesby MJ, Pyeritz RE. Association and systemic Abnormalities of connective. *Tissue. J.A.M.A.* 1989; 262: 523-538.
194. Yoshimura K, Morotomi N, Fukuda K. Intravaginal microbial flora by the 16S rRNA gene sequencing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011; 205 (3): 235.
195. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S,

Marotta F, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med. Sci.* 2015; 30 (1): 429-436.

ДОДАТКИ

Додаток А

Відомості про публікації та апробацію результатів дослідження СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пучко МС, Бенюк ВО, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Момот АА. Сучасні напрямки лікування генітоуринарного синдрому з патогенетичної точки зору. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020; 1 (45): 41-53. doi: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212237](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212237)
2. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Пучко МС, Момот АА, Ковалюк ТВ. Оцінка якості життя у динаміці лікування у жінок зі стресовим нетриманням сечі. Здоровье женщины. 2020; 9-10 (155-156): 33-39. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2020.155-156.33>
3. Beniuk VO, Goncharenko VM, Puchko MS, Momot AA, Kovaliuk TV, Polovynka VO. Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome using a fractional CO₂ – laser. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021; 4 (49): 58 doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238163>
4. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС, Веретельник ЯІ. Оцінювання ефективності комплексного підходу в лікуванні атрофічного кольпіту з патогенетичного погляду. Репродуктивна ендокринологія. 2022; 4 (66): 26-31. doi: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.26-31>
5. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Усевич ІА, Корнієць НГ, Олешко ВФ, Момот АА, Пучко МС. Особливості кольпоцитологічного стану і біоценозу піхви у жінок менопаузального віку з атрофічним кольпітом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6 (61): 65-70. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267688>
6. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Олешко ВФ, Момот ОА. Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок

менопаузального віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5 (60): 51-56. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265473>

7. В.О. Бенюк, М.С. Пучко, Ю.Г. Друпп, Т.Р. Никонюк, В.Ф. Олешко, А.А. Момот, Т.В. Ковалюк. Роль порушення обміну сполучної тканини в генезі стресового нетримання сечі у жінок перименопаузального віку. Репродуктивна ендокринологія. 2023; 2 (68): 48-52. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.89-93>

8. Бенюк ВО, Пучко МС, Момот АА, Ковалюк ТВ. Оцінка ефективності застосування фракційного CO₂-лазеру в лікуванні уродинамічних порушень у жінок з генітоуринальним синдромом. Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року». м. Київ, 17 вересня 2021 року: 25-26.

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідались автором на найкових форумах та конференціях: “Publichealth 2020”, Україна, Київ, 7-9 жовтня 2020 року, “V Міжнародний конгрес “Інноваційні технології в гінекології, маммології та естетичній медицині” з відео майстер-класами з оволодіння практичними навичками “Гістерорезектоскопія при субмукозній лейоміомі матки”, “Ін’єкційна естетична гінекологія” Київ, Україна, 26 травня 2021, Publichealth 2021», Київ, Україна, 6-8 жовтня 2021, “Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року”. м.Київ, 17 вересня 2021 року.

Додаток В

Анкета: оцінка якості життя у пацієток з АК.

Параметри оцінки	Відповіді
Чи турбували вас за останні 7 днів	
Свербіж зовнішніх статевих органів / піхви?	Ні / Так
Печіння і поколювання зовнішніх статевих органів	Ні / Так
Біль зовнішніх статевих органів / піхви?	Ні / Так
Подразнення зовнішніх статевих органів / піхви?	Ні / Так
Сухість зовнішніх статевих органів / піхви?	Ні / Так
Виділення зі статевих шляхів?	Ні / Так
Неприємний запах виділень зі статевих шляхів?	Ні / Так
Чи турбує вас наявність вищевказаних симптомів, наприклад, можливість їх поширення, погіршення і прогресування?	Ні / Так
Чи турбує вас зовнішній вигляд ваших зовнішніх статевих органів?	Ні / Так
Чи засмуχετεся ви через наявність симптомів?	Ні / Так
Ви відчуваєте збентеження через симптоми?	Ні / Так
Чи впливають симптоми на ваше спілкування з оточуючими людьми?	Ні / Так
Чи впливають симптоми на ваше бажання спілкуватися з оточуючими людьми?	Ні / Так
Чи важко вам проявити ніжність (потяг, прихильність) через наявність даних	Ні / Так
Чи впливають симптоми на вашу щоденну активність?	Ні / Так
Симптоми впливають на ваше бажання бути близькою з партнером?	Ні / Так
В даний час ви живете статевим життям?	
Ні - ► дякую за заповнення опитувальника	
Так - ► дайте відповідь, будь ласка, на наступні чотири питання:	
Чи впливають ці симптоми на ваші сексуальні стосунки з партнером?	Ні / Так
Чи буває у вас біль при статевих контактах?	Ні / Так
Чи буває у вас сухість при статевих контактах?	Ні / Так
Чи бувають у вас кров'яністі виділення при статевих контактах?	Ні / Так

Додаток Г

Індекс вагінального здоров'я (Bachmann G, 1994)

Значення ІВЗ	Еластичність	Транссудат	pH	Цілісність слизової оболонки	Вологість
1 бал - вищий ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	>6,1	Пітехії, кровоточивість	Виразна сухість, поверхня запалена
2 бали – виразна атрофія	Слабка	Скудний, поверхневий, жовтий	5,6-6,0	Кровоточивість при контакті	Виразна сухість, поверхня не запалена
3 бали – помірна атрофія	Середня	Поверхневий, білий	5,1-5,5	Кровоточивість при вишкрібанні	Мінімальна
4 бали – незначна атрофія	Гарна	Помірний, білий	4,7-5,0	Нерихлий, тонкий епітелій	Помірна
5 балів – відсутність атрофії	Відмінна	Достатній, білий	<4,6	Нормальний епітелій	Нормальна