

©І. М. Щербіна, М. В. Страховецька

Харківський національний медичний університет

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УРОГЕНІТАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Перименопаузальні розлади в сучасному світі є значною проблемою жіночого населення з погляду на збільшення тривалості життя і високу активність життєдіяльності сучасних жінок перименопаузального віку. Більш ніж третина жінок у перименопаузі має урогенітальні порушення у вигляді різноманітних проявів вагінальної і цистоуретральної атрофії. Багатокомпонентний комплекс урогенітальних симптомів торкається нижньої третини генітальної зони, а спільність походження стероїдозалежних ділянок пояснює синхронність порушень. В останні роки активно вивчаються особливості розподілу і щільності стероїдних рецепторів в урогенітальному тракті. Суттєві вікові зміни виявлено відносно щільності ядерних рецепторів ER β , ER α .

Одним із найважливіших чинників, які визначають характер і час настання менопаузи, є інгібін А і В. У репродуктивному віці він підтримує гонадотропно-стероїдний баланс, розвиток домінантного фолікула. Зниження рівня інгібіну В – ранній маркер настання менопаузи, а підвищення ФСГ – вторинне явище, яке свідчить про тривале згасання яєчників. Послідовність процесів інволюції патогенетично пов'язана з порушеннями гемоциркуляції, подальшою ішемією, дистрофією, зниженням проліферативної активності епітелію, дефіцитом глікогену, підвищенням рН, порушенням мікробіоценозу. Наслідком цього є синильний кольпіт і диспареунія. Зниження колагену в структурах піхви, тазових зв'язок призводить до пролапсу сечового міхура, уретри та стресового нетримання сечі. Зміна чутливості й складу мускаринових рецепторів сечового міхура та уретри також призводить до появи дизуричних явищ і нетримання сечі.

Діагностика пацієток з урогенітальним синдромом (УГС) залежить від скарг пацієток. Гінекологічний огляд, кольпоскопію, мікроскопічне, мікробіологічне дослідження здійснюють при симптомах вагінальної атрофії; шкалу Барлоу використовують для уточнення ступеня урогенітальних розладів (УГР-атрофії), оцінки виду, ступеня сечового нетримання; урофлоуметрію – для оцінки швидкості спороження сечового міхура; профілометрію – для виявлення наявності сфінктерних порушень.

Терапія УГ порушень має кілька напрямків. Місцева протизапальна, – з урахуванням стану слизової, наявності флори, – полягає в призначенні антисептичних ванночок, антибіотиків у вигляді кремів, супозиторіїв. Озонокиснева вагінальна інсуфляція спрямована на поліпшення мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, оксигенації тканин, стимуляцію та регенерацію епітелію, нормалізацію мікробіоценозу піхви, підвищення імунного статусу. Метод дозволяє досягти високого протизапального, знеболювального ефекту, активує власні резерви організму. Важливе застосування гормональних препаратів естріолу місцево, у досить низьких дозах, але з вираженим проліферативним ефектом на епітелій сечо-статевого тракту з поступовим відновленням мікрофлори, ангіопротекторною дією, поліпшенням тонуусу м'язів, гіалуронізацією зв'язок.

Для пацієток із нетриманням сечі передбачені консервативні та оперативні методи. Тренування м'язів тазового дна за методикою А. Кегеля застосовують при легкому ступені стресового нетримання сечі. Уретроцистоцервікопексії – операції, які використовують при цистоцеле і гіперактивності уретри. Середній ступінь нетримання сечі при напруженні ефективно коригується парауретральним введенням формувальних препаратів. Тяжкий ступінь стресового нетримання вимагає слінгових уретропексичних операцій. Імперативне нетримання лікують антагоністами мускаринових рецепторів для релаксації детрузора, збільшення наповнення сечового міхура та зменшення частоти сечовипускання. При гіперактивному сечовому міхурі з гіпертонусом детрузора використовують електростимуляцію пудендального нерва. Сакральна нейромодуляція при імперативному нетриманні сечі стимулює регіональні провідні шляхи, пригнічує детрузор і покращує скоротливість м'язів тазового дна.

Ключові слова: урогенітальний синдром; перименопаузальний період; вагінальна атрофія; цистоуретральна атрофія; нетримання сечі; рецепторний апарат урогенітального тракту; озонотерапія; уретроцистоцервікопексія.

I. M. Shcherbina, M. V. Strakhovetska

Kharkiv National Medical University

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF THE UROGENITAL SYNDROME

Perimenopausal disorders in the modern world is a significant problem of the female population from the point of view of increasing life expectancy and high activity of modern women of perimenopausal age. More than a third of women in perimenopause have urogenital disorders in the form of various manifestations of vaginal and cystourethral atrophy. The multicomponent complex of urogenital symptoms affects the lower third of the genital area, and the common origin of steroid-dependent areas explains the synchronicity of the disorders. In recent years, the peculiarities of the distribution and density of steroid receptors in the UG tract have been actively studied. Significant age-related changes were found in the density of nuclear receptors ER β , ER α .

One of the most important factors that determines the nature and time of menopause is inhibin A and B. In the reproductive age, it supports the gonadotropin steroidal balance, the development of the dominant follicle. A decrease in the level of inhibin B is an early marker of the onset of menopause, and an increase in FSH is a secondary phenomenon, which indicates a long-term fading of the ovaries. The sequence of involution processes is pathogenetically associated with hemocirculation disorders, subsequent ischemia, dystrophy, a decrease in the proliferative activity of the epithelium, a glycogen deficiency, an increase in pH, and a violation of microbiocinosis. As a result, this is blue colpitis and dyspareunia. A decrease in collagen in the structures of

the vagina and pelvic ligaments leads to prolapse of the bladder, urethra and stress incontinence. A change in the sensitivity and composition of muscarinic receptors of the urinary bladder and urethra also leads to the appearance of dysuric phenomena and urinary incontinence.

The diagnosis of patients with UGS depends on the patient's complaints. Gynecological examination, colposcopy, microscopic, microbiological examination - with symptoms of vaginal atrophy. Use of the Barlow scale to specify the degree of UGR-atrophy, assessment of the type, degree of urinary incontinence. Uroflowmetry - to assess the speed of bladder emptying, profilometry - reveals the presence of sphincter disorders.

Therapy of UG disorders has several directions. Local anti-inflammatory - taking into account the condition of the mucous membrane, the presence of flora, consists in the appointment of antiseptic baths, antibiotics in the form of creams, suppositories. Ozone-oxygen vaginal insufflation is aimed at improving microcirculation, rheological properties of blood, oxygenation of tissues, stimulation and regeneration of the epithelium, normalization of vaginal microbiocenosis, and improvement of immune status. The method allows to achieve high anti-inflammatory and pain-relieving effects, activates the body's own reserves. It is important to use hormonal preparations in the form of local forms of estriol, with fairly low doses, but a pronounced proliferative effect on the epithelium of the genitourinary tract, which are complemented by a gradual restoration of microflora, an angioprotective effect, improvement of muscle tone, and hyaluronization of ligaments.

Operative conservative methods are provided for patients with urinary incontinence. Training the muscles of the pelvic floor according to A. Kegel's technique – with a mild degree of stress urinary incontinence. Urethrocystocervicopepsies are operations used for cystocele and urethral hyperactivity. The average degree of stress incontinence is effectively corrected before the urethral injection of forming drugs. Severe stress incontinence requires sling urethropexic operations. Treatment of urge incontinence consists of muscarinic receptor antagonists to relax the detrusor, increase bladder filling, and decrease voiding frequency. Electrical stimulation of the pudendal nerve is used for overactive bladder with detrusor hypertonus. Sacral neuromodulation for urge incontinence stimulates regional conduction pathways, depresses the detrusor and improves pelvic floor muscle contractility.

Key words: urogenital syndrome; perimenopausal period; vaginal atrophy; cystourethral atrophy; urinary incontinence; receptor apparatus of the urogenital tract; ozone therapy; urethrocystocervicopexy.

Перименопаузальні розлади є проблемою великої кількості жінок сучасного світу. Тривалість життя жіночого населення планети значно зросла впродовж останніх 100 років, а протягом останнього десятиліття жінки перименопаузального віку працюють і ведуть досить активний спосіб життя. Багато наукових досліджень вивчають питання етіопатогенезу, діагностики та лікування різноманітних проявів перименопаузального синдрому, включаючи уrogenітальні порушення, які розглядаються як одне з найбільш критичних ускладнень цього вікового періоду [1, 2, 3].

У третини жінок у віці понад 55 років і в більш ніж половини жінок, старших за 65 років, спостережено різні уrogenітальні порушення: синільний кольпіт, рецидивні вагінальні виділення, кров'янисті виділення, диспареунію – прояв вагінальної атрофії, дизуричні порушення – прояв цистоуретральної атрофії: полакіурію, ніктурію, цисталгію (гіперактивний сечовий міхур), рецидивні сечові інфекції, а також таке найбільш негативне явище у фізичному та психологічному плані, як нетримання сечі (імперативне, стресове, змішане), яке призводить до різкого зниження якості життя, негативно впливаючи на всі його аспекти і стаючи причиною хронічного стресу, обмеження соціальної активності та психічних розладів [4, 5, 6].

Широко відомо, що всі зазначені симптоми, так само як і багато інших проявів перименопаузального синдрому, мають етіопатогенетичний зв'язок зі змінами стероїдогенезу, які є характерними для цього періоду життя жінок. Своєю чергою, швидкість, час та характер поступового або раптового виключення функціонування яєчників із загального ендокринного процесу організму мають значні індивідуальні відмінності й пов'язані з особливостями функціонування нейроендокринної та імунної систем, метаболізму та гемоциркуляції [7, 8, 9]. Іншими словами, реакція епітеліальних клітин на зміну гормонального статусу пов'язана з паралельним дисбалансом в імунній

системі та порушеннями кровообігу, які залежать від способу життя жінки, її харчування, шкідливих звичок, активності соціального статусу, наявності різних патологічних станів [10, 11, 12].

Говорячи про багатокомпонентний комплекс симптомів уrogenітальної атрофії, що призводить до уrogenітального синдрому (УГС), головним чинником є дистрофічні процеси, що торкаються регіону нижньої третини уrogenітальної зони: сечового міхура, уретри, шийки матки, піхви, тазового дна. Спільність походження стероїдозалежних ділянок уrogenітального тракту є підставою для синхронного розвитку уrogenітальних порушень. Дослідження останніх років, присвячені вивченню рецепторного апарату уrogenітального тракту, показують, що ряд естрогенових рецепторів α і β ($ER\alpha$, $ER\beta$, $ER\gamma$), а також рецептори А і В, прогестеронові, андрогенові рецептори, наявні в усіх ділянках уrogenітального тракту. При цьому їх щільність не зазнає суттєвих змін протягом всього періоду перименопаузи. Однак деякі з них, так звані ядерні рецептори $ER\beta$, $ER\gamma$, зменшують свою щільність у тканинах із віком менопаузи. Наявність і щільність стероїдних рецепторів можуть пояснити ефект від дії місцевої замісної гормонотерапії [13, 14].

Однаково важливим фактором, що визначає характер і час настання менопаузи, є димерний білок фолікулярного апарату яєчника – інгібін. У пізньому репродуктивному віці, особливо з настанням менопаузи, знижуються підтипи як інгібіну А, так і В, а з віком менопаузи його майже не визначають. У жіночому організмі інгібіни А і В пригнічують синтез фолікулостимулювального гормону (ФСГ), виділяючись гранулозою у фолікулярну рідину, інгібін підсилює синтез андрогенів тека-тканини під впливом ЛГ, проникаючи всередину фолікула; андрогени ароматизуються в естрадіол уже під впливом ФСГ. Нормальний вміст інгібіну в репродуктивному періоді дає можливість підтримувати гонадотропностероїдний баланс із розвитком домінуючо-

го фолікула, монопольного виділення ним естрадіолу з пригніченням примордіальних фолікулів. Таким чином, одним із найважливіших маркерів настання менопаузи є зниження рівня інгібіну, зокрема інгібіну В [15, 16]. Отже, підвищення ФСГ при менопаузі не є ранньою ознакою перименопаузального періоду, а вторинним явищем, яке відображає досить тривале згасання яєчників.

Послідовність процесів інволюції уrogenітальної зони патогенетично пов'язана з порушенням гемоциркуляції як сечового міхура, детрузора, уретри, так і стінок піхви. Це все призводить до ішемії та дистрофічних змін у тканинах. Паралельне зниження проліферативної активності епітеліальних шарів нижнього поверху статевих органів в умовах дефіциту глікогену змінює біоценоз піхви, підвищуючи її рН, знижуючи здатність протистояти інфекції. Мікроциркуляторні зміни призводять до порушень проникності стінок капілярів, зниження транссудації, оксигенації, ламкості судин, атрофії, появи крововиливів та диспареунії. Зниження синтезу колагену в сполучнотканинних структурах піхви, тазових зв'язках сприяє пролапсу геніталій, сечового міхура й уретри, що призводить до стресового або змішаного нетримання сечі. Зміна складу і чутливості мускаринових рецепторів нижньої третини сечового міхура та уретри до ацетилхоліну, а також резистентність рецепторів м'язової стінки міхура донорадераліну з поступовою атрофією міофібрил призводять до дизуричних порушень та нетримання сечі [15, 17].

Діагностика пацієнок з уrogenітальним синдромом (УГС) базується на скаргах, даних анамнезу, гінекологічному огляді, розширеній вульво- та цервікоскопії, що виявляє тонку слизову піхви, обширну капілярну мережу підслизового шару, петехії, нерівномірність забарвлення за Люголем, підвищення вагінального рН, зниження індексу зрілості вагінального епітелію з появою парабазальних і базальних клітин. Такі зміни клітинного складу слизової відображаються на характері мікробіоценозу. Мікроскопічні та мікробіологічні дослідження біотопу піхви виявляють зниження або ілімінацію лактобактерій, появу *Atopobium vaginae*, зниження *Lactobacillus crispatus* та *inners* [3, 18, 19].

Використання шкали Барлоу чітко визначає ступінь атрофії від нуля до п'яти і свідчить про тяжку атрофію, наявність дизуричних симптомів, потребує проведення клінічного та бактеріологічного аналізів сечі, які часто виявляють запальні зміни; оцінює щоденники сечовипускання для визначення частоти, виду та ступеня сечового нетримання; з'ясує, чи є воно стресовим при фізичному навантаженні або підвищенні внутрішньочеревного тиску, ургентним із миттєвим позивом до сечовипускання та епізодами сечового нетримання або змішаним, чи має місце нічний енурез або поступове витікання сечі [15, 20]. При використанні прокладкового тесту з вимірюванням маси прокладки протягом 1 год підвищення маси більш ніж на 1 г після фізичного навантаження диктує необхідність використання ряду спеціальних додаткових методів дослідження уродинаміки в діагностичному алгоритмі при уrogenітальних розладах (УГР) [7, 10].

Урофлоуметрія, яка допомагає оцінювати швидкість спорожнення сечового міхура; цистометрія, що визначає тиск та об'єм сечового міхура при його наповненні в момент позиву та під час сечовипускання; профілометрія – метод дослідження зовнішнього та внутрішнього

сфінктерів уретри, відповідно, виявляють наявність сфінктерних порушень [21, 22].

Терапія уrogenітальних порушень перименопаузального періоду має кілька напрямків, викликає дискусії в сучасному медичному світі, враховуючи особливості етіопатогенезу, багатогранність і синхронність клінічних проявів, через що є предметом вивчення кількох медичних спеціальностей [20, 23, 24, 25].

Місцеву протизапальну терапію проводять з урахуванням стану слизової; наявність патогенної флори, як правило, необхідна для початкового етапу лікування курсом 5–7 днів, який полягає в призначенні антисептичних вагінальних ванночок, антибіотиків у вигляді супозиторіїв та кремів [23, 26, 27, 28].

Враховуючи патогенетичні зв'язки уrogenітальних порушень, одним з актуальних напрямків лікування є озонорезервна вагінальна інсуфляція, яка має широкий спектр ефектів, спрямованих на поліпшення мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, підвищення оксигенації тканин, стимуляцію регенерації епітелію [29, 30]. Відбувається нормалізація мікробіології слизової піхви, підвищується її захисний імунний статус, процеси репарації перебігають із мінімальним медикаментозним навантаженням. Протягом першого тижня лікування досягають високих протизапальних та знеболювальних ефектів, імуномодулювальна дія полягає в активації власних резервів організму, що сприяє активній самостійній боротьбі з інфекцією. Для озонорезервних вагінальних інсуфляцій використовують рідку суміш озону з киснем; вступаючи в реакцію з жирними кислотами мембран еритроцитарних клітин, озон утворює перекиси, необхідні для з'єднання кисню в крові, своєю чергою, тканини добре засвоюють кисень. За ідеальної мікроциркуляції в процесі репарації активується і відновлюється нормальна секреція залозистого епітелію, який має специфічну захисну функцію. Підвищується секреція імуноглобуліну А, відбувається зниження протизапальних цитокінів, підвищення як макрофагеальної активності, так і активності Т-клітинного імунітету, імунокомпетентних клітин. Прямої бактерицидної дії озону, як і опосередкованої, через репарацію слизових оболонок та відновлення їхніх бар'єрних функцій, імуномодулювального ефекту, поліпшення гемоциркуляції, трофіки, тону та метаболізму уrogenітальної ділянки досягають при вагінальній інсуфляції озону протягом 10 процедур впродовж двох тижнів лікування, і це допомагає нейтралізувати больовий синдром, ознаки атрофічного вульвовагініту, цистоуретриту, значно зменшуючи дизуричні симптоми. Цей метод лікування легко переноситься, не має ускладнень і може застосовуватися як у складі комплексного підходу при УГС, так і самостійно. Гормональне лікування пацієнок з уrogenітальним синдромом не ставлять під сумнів, і базується воно на багаторічних дослідженнях вчених. Втім, зважаючи на досвід та отримані результати, перевагу віддають місцевим формам гормонів, враховуючи їхню патогенетичну ефективність при перименопаузальному уrogenітальному синдромі, порівняно із системним гормональним лікуванням, яке має меншу ефективність та багато небажаних ефектів і протипоказань [31, 32, 33, 34]. При лікуванні пацієнок із симптомами уrogenітальної атрофії місцева терапія естрогенами, зокрема препаратами естріолу, вже протягом 1–2 тижнів дає позитивний ефект. Важливо,

що місцеві форми естріолу мають мінімальну системну абсорбцію у вигляді супозиторіїв, капсул або крему. Важливо, що молекули естріолу мають короткий період напіввиведення і низьку біологічну активність, навіть препарати, що містять екстремально низькі дози естріолу (0,01–0,02, 0,05 мг), виражають чіткий проліферативний ефект на епітелій піхви, шийки матки, нижньої третини сечового тракту шляхом зв'язування цього гормону переважно з рецепторами саме нижніх відділів уrogenітальної зони. Внаслідок цього проліферативні ефекти гормону в слизових доповнюються поступовим відновленням нормальної вагінальної флори, ангіопротекторними діями на ендотелій судин цієї ділянки, тонусом м'язів, гіалуронізацією зв'язкового апарату малого таза і зони тазового дна, відновленням власного потенціалу організму щодо опору інфекціям. Лікування проводять впродовж від 2 тижнів до місяця, із подальшим періодичним призначенням препарату один раз на тиждень упродовж усього життя, щоб підтримувати лікувальні та профілактичні ефекти з обов'язковим спостереженням за пацієнтками 1 раз на 6 місяців [32].

Для пацієнок із порушенням сечовипускання передбачені консервативні та оперативні методи лікування [26, 27]. Легкий ступінь стресового нетримання сечі можна лікувати тренуванням м'язів за методикою А. Кегеля, що спрямована на підвищення тону м'язів та формування їх рефлекторних скорочень при підвищенні внутрішньо-черевного тиску [15, 34]. Для виправлення цистоцеле та гіпермобільності уретри із середнім ступенем нетримання сечі використовують оперативні методи, відомі як уретроцистоцервікопексії [35, 36, 37]. Середній ступінь нетримання сечі при напруженні ефективно коригується парауретральним введенням формувальних препаратів, – силікону, уродексу, колагену, – які заповнюють дефіцит тканини навколо шийки сечового міхура, підвищують тиск у ділянці шийки сечового міхура та проксимальної частини уретри, що сприяє необхідному закриттю уретри [15]. Тяжкий ступінь стресового нетримання сечі потребує

здійснення слінгових уретропексичних операцій TVT, TVTO [1, 15].

Досить складним є лікування імперативного або ургентного нетримання сечі. Медикаментозна терапія антагоністами мускаринових рецепторів є основою терапії. Релаксація детрузора при блокаді м-холінорецепторів дозволяє збільшити наповнення сечового міхура і, відповідно, значно зменшити частоту сечовипускання (бета-3-агоніст мірабегрон у дозі 25–50 мг стимулює β3-адренорецептори), знижуючи тонус гладкої мускулатури сечового міхура, підвищуючи об'єм сечового міхура, зменшуючи частоту сечовипускання та епізоди нетримання сечі. Призначення таких препаратів проводять впродовж 6–12 місяців [6]. При гіперактивному сечовому міхурі з гіпертонусом детрузора застосовують електростимуляцію пудендального нерва, що викликає сечо-пудендальний рефлекс та зниження тону детрузора [38]. Оперативні методики для лікування імперативного нетримання сечі являють собою сакральну нейромодуляцію, яка базується на нейростимуляції регіональних провідних шляхів та поліпшенні скоротливості м'язів тазового дна із пригніченням скорочень детрузора [8, 39]. Можливе також застосування хімічної денервації шляхом ін'єкції ботулотоксину в ділянку детрузора [22, 40].

ВИСНОВКИ. 1. Клінічне розмаїття симптомів урогенітальної дисфункції, що є наслідком інволютивних змін у структурі сечостатевої сфери у перименопаузальному періоді, потребує індивідуального підходу до діагностики та вибору лікування.

2. УГС не треба розглядати як невідмінне, природне та невиліковне явище старіння пацієнок. Використання відомого арсеналу обстеження та встановлення чіткого діагнозу дозволять розробити найправильніший напрямок лікування в кожному конкретному клінічному випадку. Зменшення або усунення неприємних симптомів, пов'язаних з УГС, поліпшить як фізичний та психоемоційний стан, так і якість життя жінок перименопаузального віку, підвищить їхню соціальну активність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The mysteries of menopause and urogynecologic health: Clinical and scientific gaps / M. Alperin, L. Burnett, E. Lukacz, L. Brubaker // *Menopause*. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 103–111.
2. Cano A. *Menopause: A Comprehensive Approach* / A. Cano. – Springer International Publishing, 2017. – 342p. DOI : 10.1007/978-3-319-59318-0.
3. Nappi R. E. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause / R. E. Nappi, S. Palacios // *Climacteric*. – 2014. – Vol. 17. – P. 3–9.
4. A prospective population-based study of menopausal symptoms / L. Dennerstein, E. C. Dudley, J. L. Hopper [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 96 (3). – P. 351–358.
5. Gracia C. R. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms / C. R. Gracia, E. W. Freeman // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 45 (4). – P. 585–597. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.002. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30401544.
6. Healthcare utilization and prevalence of symptoms in women with menopause: A real-world analysis / S. S. Moser, G. Chodick, S. Bar-On, V. Shalev // *Int. J. Womens Health*. – 2020. – Vol. 12. – P. 445–454.
7. Щербіна І. М. Клініко-патогенетичні підходи до діагностики, лікування та профілактики перименопаузальних порушень : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.01 / І. М. Щербіна ; Харк. нац. мед. ун-т. – Харків, 2010. – 393 с.
8. Management of menopause-related symptoms / H. D. Nelson, E. Haney, L. Humphrey [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess (Summ.)*. – 2005. – No. 120. – P. 1–6. PMID: 15910013; PMCID: PMC4782129.
9. Impact of natural menopause on multiple sclerosis: A multicentre study / D. Baroncini, P. O. Annovazzi, N. De Rossi [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90 (11). – P. 1201–1206.
10. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management / J. Gandhi A. Chen, G. Dagur [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215 (6). – P. 704–711.
11. Dvornyk V. *Current Topics in Menopause* / V. Dvornyk. –

China: University of Hong Kong, 2013. – 456p. – Access mode : <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1121698>.

12. Calleja-Agius J. The effect of menopause on the skin and other connective tissues / J. Calleja-Agius, M. Brincat // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28 (4). – P. 273–277. DOI : 10.3109/09513590.2011.613970. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21970508.

13. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management / S. S. Faubion, C. L. Kuhle, L. T. Shuster, W. A. Rocca // *Climacteric.* – 2015. – Vol. 18 (4). – P. 483–491.

14. Helsen C. Looking at nuclear receptors from a new angle / C. Helsen, F. Claessens // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2014. – Vol. 382. – P. 97–106.

15. Shcherbina I. M. Perimenopausal syndrome: monograph. – Kyiv: AUS Medicine Publishing. – 2021. – 160 p.

16. Symptoms of menopause - Global prevalence, physiology and implications / P. Monteleone, G. Mascagni, A. Giannini [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 199–215.

17. Pérez-López R. Faustino Postmenopausal Diseases and Disorders / Faustino R. Pérez-López // Springer International Publishing. – 2019. – P. 484. DOI : 10.1007/978-3-030-13936-0.

18. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy / R. M. Brotman, M. D. Shardell, P. Gajer [et al.] // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21. – P. 450–458.

19. Skin, Mucosa and Menopause: Management of Clinical Issues / M. A. Farage, K. W. Miller, N. F. Woods, H. I. Maibach. – Springer, 2015. – 509 p.

20. Faubion S. S. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician / S. S. Faubion, R. Sood, E. Kapoor // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92 (12). – P. 1842–1849.

21. Flores V. A. Managing Menopause by Combining Evidence with Clinical Judgment / V. A. Flores, L. Pal // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 61 (3). – P. 496–507.

22. Kaunitz A. M. Management of Menopausal Symptoms / A. M. Kaunitz, J. E. Manson // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 126 (4). – P. 859–876. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001058. PMID: 26348174; PMCID: PMC4594172.

23. Нові можливості корекції дисбіотичних порушень мікробіоценозу піхви у жінок в пери- та постменопаузі / О. М. Борис, Л. В. Суслікова, В. В. Суменко, В. М. Коломейчук // *Імунологія та алергологія.* – 2019. – № 1. – С. 92–103.

24. Індивідуалізація підходів до ведення пацієнток у період менопаузального переходу. Резолюція експертної ради / Т. Ф. Татарчук, В. І. Пирогова, О. О. Єфіменко [та ін.] // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2018. – № 3. – С. 8–11.

25. Городенчук З. Сечо-статевий синдром менопаузи. Безпека та ефективність сучасних підходів до лікування / З. Городенчук // *З турботою про Жінку.* – 2019. – № 7. – С. 48–50.

26. Донська Ю. В. Оптимізація терапії вульвовагінітів у жінок в менопаузі / Ю. В. Донська, М. В. Медведєв // *З турботою про Жінку.* – 2018. – № 7. – С. 16–17.

27. Hutchinson-Colas J. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy / J. Hutchinson-Colas, S. Segal // *Maturitas.* – 2015. – Vol. 82 (4). – P. 342–345.

28. Радьков И. В. Лечение и профилактика рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузальном периоде / И. В. Радьков, П. И. Ковалевская // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 491–493.

29. 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 / D. J. Portman, M. L. S. Gass, S. Kingsberg [et al.] // *Menopause.* – 2014. – Vol. 21 (10). – P. 1063–1068.

30. Озон и озонирование : монография / И. С. Чекман, А. О. Сырвая, В. А. Макаров и др. – X. : Цифрова друкарня № 1, 2013. – 144 с.

31. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review / C. Rueda, A. M. Osorio, A. C. Avellaneda [et al.] // *Climacteric.* – 2017. – Vol. 20. – P. 321.

32. Попков О. В. Переваги застосування місцевої форми естрогенів у лікуванні сечостатевого синдрому менопаузи / О. В. Попков // *Український медичний часопис.* – 2021. – № 6 (146). – XI/XII. – С. 2–6.

33. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal woman / C. Raghunandan, S. Agrawal, P. Dubey [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2010. – Vol. 7 (3). – P. 1284–1290.

34. Особливості гормонального гомеостазу у жінок з ранньою менопаузою / К. В. Чайка, М. Н. Шалько, Т. О. Степаненко, О. С. Загородня // *Вісн. пробл. біол. і медицини.* – 2019. – Т. 1, № 1. – С. 199–202.

35. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options / N. Santoro, C. Roeca, B. A. Peters, G. Neal-Perry // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* – 2021. – Vol. 106 (1). – P. 1–15. DOI : 10.1210/clinem/dgaa764.

36. Дацко Г. Лікування сечостатевого синдрому менопаузи / Г. Дацко, Н. Товстоліткіна // *З турботою про Жінку.* – 2019. – № 5. – С. 22–25.

37. Baber R. J. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric* / R. J. Baber, N. Panay // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19 (2). – P. 109–150.

38. Menopause: diagnosis and management. – London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019. – PMID: 31940155.

39. Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies [Internet]. / M. D. Grant, A. Marbella, A. T. Wang [et al.]. – Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015. Report No.: 15-EHC005-EF. PMID: 25905155.

40. Kronenberg F. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: A review of randomized, controlled trials / F. Kronenberg, A. Fugh-Berman // *Annals of Internal Medicine.* – 2002. – Vol. 137 (10). – P. 805–813. DOI : 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00009. PubMed PMID: WOS:000179323400004.

REFERENCES

1. Alperin, M., Burnett, L., Lukacz, E., & Brubaker, L. (2019). The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. *Menopause (New York, N.Y.)*, 26(1), 103-111. DOI:10.1097/GME.0000000000001209.

2. Cano, A. (2017). *Menopause: A Comprehensive Approach*. Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-319-59318-0.

3. Nappi, R. E., & Palacios, S. (2014). Impact of vulvovagi-

- nal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 17(1), 3-9. DOI: 10.3109/13697137.2013.871696.
4. Dennerstein, L., Dudley, E. C., Hopper, J. L., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*, 96(3), 351-358. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00930-3.
5. Gracia, C.R., & Freeman, E.W. (2018). Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 45(4), 585-597. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.002.
6. Sharman Moser, S., Chodick, G., Bar-On, S., & Shalev, V. (2020). Healthcare Utilization and Prevalence of Symptoms in Women with Menopause: A Real-World Analysis. *International journal of women's health*, 12, 445-454. DOI: 10.2147/IJWH.S246113.
7. Shcherbina, I.M. (2010). Kliniko-patohenetychni pidkhody do diahnozyky, likuvannia ta profilaktyky perymenopauzalnykh porushen [Clinical-pathogenetic approaches to diagnosis, treatment and prevention of perimenopausal disorders]. *Doctor's thesis*. Kharkiv [in Ukrainian].
8. Nelson, H. D., Haney, E., Humphrey, L., Miller, J., Nedorow, A., Nicolaidis, C., ... & Nygren, P. (2005). Management of menopause-related symptoms. *Evidence report/technology assessment (Summary)*, (120), 1-6. PMID: 15910013; PMCID: PMC4782129.
9. Baroncini, D., Annovazzi, P. O., De Rossi, N., Mallucci, G., Torri Clerici, V., Toniatti, S., ... Zaffaroni, M. (2019). Impact of natural menopause on multiple sclerosis: a multicentre study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(11), 1201-1206. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320587.
10. Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 704-711. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.
11. Dvornyk, V. (2013). *Current topics in menopause*. China: University of Hong Kong. Retrieved from: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1121698>.
12. Calleja-Agius, J., & Brincat, M. (2012). The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 28(4), 273-277. DOI: 10.3109/09513590.2011.613970.
13. Faubion, S.S., Kuhle, C.L., Shuster, L.T., & Rocca, W.A. (2015). Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 18(4), 483-491. DOI: 10.3109/13697137.2015.1020484.
14. Helsen, C., & Claessens, F. (2014). Looking at nuclear receptors from a new angle. *Molecular and cellular endocrinology*, 382(1), 97-106. DOI: 10.1016/j.mce.2013.09.009.
15. Shcherbina, I.M. (2021). *Perimenopausal syndrome: monograph*. Kyiv: AUS Medicine Publishing.
16. Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A.R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(4), 199-215. DOI: 10.1038/nrendo.2017.180.
17. Pérez-López, Faustino R. (Ed.) (2019). *Postmenopausal Diseases and Disorders*. Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-030-13936-0.
18. Brotman, R.M., Shardell, M.D., Gajer, P., Fadrosch, D., Chang, K., Silver, M. I., Viscidi, R.P., Burke, A.E., Ravel, J., & Gravitt, P.E. (2018). Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause (New York, N.Y.)*, 25(11), 1321-1330. DOI: 10.1097/GME.0000000000001236.
19. Farage, M.A., Miller, K.W., Woods, N.F., & Maibach, H.I. (2015). *Skin, Mucosa and Menopause: Management of Clinical Issues*. Springer.
20. Faubion, S.S., Sood, R., & Kapoor, E. (2017). Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clinic proceedings*, 92(12), 1842-1849. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.08.019.
21. Flores, V.A., & Pal, L. (2018). Managing Menopause by Combining Evidence With Clinical Judgment. *Clinical obstetrics and gynecology*, 61(3), 496-507. DOI:10.1097/GRF.0000000000000384.
22. Kaunitz, A.M., & Manson, J.E. (2015). Management of Menopausal Symptoms. *Obstetrics and gynecology*, 126(4), 859-876. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001058.
23. Borys, O.M., Suslikova, L.V., Sumenko, V.V., & Kolomeichuk, V.M. (2019). Novi mozhyvosti korektsii dysbiotychnykh porushen mikrobiotsenozu pikhvy u zhink v pery- ta postmenopauzi [New opportunities for correction of dysbiotic disorders of vaginal microbiocenosis in peri- and postmenopausal women]. *Imunohiia ta alerholohia – Immunology and Allergology*, 1, 92-103 [in Ukrainian].
24. Tatarchuk, T.F., Pyrohova, V.I., Yefimenko, O.O., Bulavenko, O.V., Antonian, I.M., & Piliuhina, H.Ya. (2018). Indyvidualizatsiia pidkhodiv do vedennia patsientok u period menopauzalnoho perekhodu [Individualization of approaches to the management of patients during the menopausal transition]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 3, 8-11 [in Ukrainian].
25. Horodenchuk, Z. (2019). Secho-statevyi syndrom menopauzy. Bezpeka ta efektyvnist suchasnykh pidkhodiv do likuvannia [Genitourinary syndrome of menopause. Safety and effectiveness of modern approaches to treatment]. *Z turbotoiu pro zhinku – With care for a woman*, 7, 48-50 [in Ukrainian].
26. Donska, Yu.V. (2018). Optyimizatsiia terapii vulvovahinitiv u zhink v menopauzi [Optimization of vulvovaginitis therapy in menopausal women]. *Z turbotoiu pro zhinku – With care for a woman*, 7, 16-17 [in Ukrainian].
27. Hutchinson-Colas, J., & Segal, S. (2015). Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas*, 82(4), 342-345. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.08.001.
28. Radkov, Y.V. (2017). Lechenye y profylaktyka retsydyvyruishchykh ynfektsiy mochevikh putei u zhenshchyn v postmenopauzalnom peryode [Treatment and prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women]. *Reproduktivnoye zdorovye, Vostochnaya Yevropa – Reproductive health, Eastern Europe*, 7(3), 491-493 [in Russian].
29. Portman, D.J., Gass, M.L., & Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel (2014). Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*, 21(10), 1063-1068. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329.
30. Chekman, I.S., Syrova, A.O., & Makarov, V.A. (2013). Ozon y ozonirovaniye [Ozone and ozonation]. *Tsyfrova drukarnia №1 – Digital Printing House No. 1*, 144 [in Russian].
31. Rueda, C., Osorio, A.M., Avellaneda, A.C., Pinzón, C.E., & Restrepo, O.I. (2017). The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 20(4), 321-330. DOI: 10.1080/13697137.2017.1329291.

32. Popkov, O.V. (2021). Perevahy zastosuvannya mistsevoi formy estroheniv u likuvanni sechostatevoho syndromu menopauzy [Advantages of using topical estrogens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian medical journal*, 6(146), XI/XII, 2-6 [in Ukrainian].
33. Raghunandan, C., Agrawal, S., Dubey, P., Choudhury, M., & Jain, A. (2010). A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *The journal of sexual medicine*, 7(3), 1284-1290. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01667.x.
34. Chaika, K.V., Shalko, M.N., Stepanenko, T.O., & Zahorodnia, O.S. (2019). Osoblyvosti hormonalnoho homeostazu u zhinok z rannoiu menopauzoiu [Peculiarities of hormonal homeostasis in women with early menopause]. *Visn. probl. biol. i medytsyny – Bulletin of the problem of biology and medicine*, 1(1), 199-202 [in Ukrainian].
35. Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(1), 1-15. DOI: 10.1210/clinem/dgaa764.
36. Datsko, H. (2019). Likuvannya sechostatevoho syndromu menopauzy [Treatment of genitourinary syndrome of menopause]. *Z turbotoiu pro zhinku – With care for a woman*, 5, 22-25 [in Ukrainian].
37. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., & IMS Writing Group (2016). 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 19(2), 109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
38. Menopause: diagnosis and management (2019). National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
39. Grant, M.D., Marbella, A., Wang, A.T., Pines, E., Hoag, J., Bonnell, C., Ziegler, K.M., & Aronson, N. (2015). *Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
40. Kronenberg, F., & Fugh-Berman, A. (2002). Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*, 137(10), 805-813. DOI: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00009.

Отримано 20.07.23

Прийнято до друку 22.08.23

Електронна адреса для листування: shcherbina.iriina@gmail.com