

Полянская И.Б.¹, Савельева И.В.¹, Широкова О.В.¹,
Красникова Е.П.¹, Галянская Е.Г.¹, Толстобров А. О.²,
Плисецкий А.В.³, Фролов А.Ю.³, Никерина Н.И.³

DOI 10.25694/URMJ.2018.03.028

УДК 612.662.9:618.131.

К вопросу об улучшении исходов хирургического лечения пролапса гениталий в постменопаузе

1 - Омский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1, г. Омск;
2 - БУЗОО "Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области", г. Омск; 3 - БУЗОО
«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», г. Омск

Polyanskaya I.B., Savelyeva I.V., Shirokova O.V., Krasnikova E.P., Galyanskaya E.G.,
Tolstobrov A. O., Plisetskii A.V., Frolov A. Yu., Nikerina N.I.

To the question of improving the outcomes of surgical treatment of genital prolapse in postmenopausal women

Резюме

В настоящее время частота пролапса гениталий в структуре гинекологических заболеваний не имеет тенденции к снижению и занимает до 15% гинекологических операций. С целью улучшения исходов хирургического лечения данной категории пациенток, на этапе предоперационной подготовки и в период послеоперационной реабилитации использованы вагинальные капсулы, содержащие лактобактерии + прогестерон 2мг + эстриол 0,2 мг (Триожиналь). Под наблюдением находились 239 пациенток в постменопаузе с пролапсом гениталий и явлениями вагинальной и цистоуретральной атрофии. Из них основную группу составили 122 женщины, которым проводилась предложенная нами схема ведения предоперационной подготовки и послеоперационного периода. Группа сравнения была представлена 117 пациентками, поступившим в гинекологическое отделение с традиционной предоперационной подготовкой и послеоперационным ведением. Результаты исследования показали, что в группе пациенток, получающей локальную терапию эстриолом в сочетании с прогестероном и лактобактериями, наблюдалось значимое улучшение клинической картины расстройств мочеиспускания, показателей качества жизни, симптомов урогенитальной атрофии при хирургической коррекции недержания мочи или пролапса гениталий, и такая тактика может быть рекомендована как в пред-, так и в послеоперационном периодах.

Ключевые слова: вагинальная атрофия, эстроген-дефицит, пролапс гениталий, лечение

Summary

Currently, the frequency of genital prolapse in the structure of common gynecological diseases has no tendency to decrease and may take up to 15% of large gynecological operations. With the aim of improving outcomes of surgical treatment of this category of patients, at the stage of preoperative preparation and the postoperative period used vaginal capsules containing Lactobacillus + progesterone 2 mg + estriol 0.2 mg (Triozhinal). The study included 239 patients in postmenopausal women with genital prolapse and phenomena cystourethroscopy and vaginal atrophy. Of these, the main group consisted of 122 women who underwent the proposed scheme of preoperative preparation and postoperative period. Group comparisons were presented 117 patients admitted to the gynecological Department for surgical treatment of prolapse with traditional preoperative and postoperative management. The results of the study showed that in the group of patients receiving local therapy estriola in combination with progesterone and lactobacilli, was observed a significant improvement of the clinical picture of urinary disorders, quality of life, symptoms of urogenital atrophy during surgical correction of urinary incontinence or genital prolapse, and this tactic can be recommended as in the pre-and postoperative periods.

Keywords: vaginal atrophy, estrogen deficit, prolapse genitalium, treatment

Введение

Опущение и выпадение половых органов в структуре общих гинекологических заболеваний составляет 28-38,9% и занимает до 15% больших гинекологических операций. Согласно мировым данным от 2,9 до 53 % женщин отмечают те или иные проявления пролапса тазовых

органов (ПТО) [1, 2, 3, 4]. До 47 % больных пролапсом тазовых органов – это женщины трудоспособного возраста [5]. По данным исследования Women's Health Initiative Study, среди 16 616 женщин перименопаузального возраста частота выявления пролапса тазовых органов составила 14,2 %, цистоцеле – 34,3 %, ректоцеле – 18,6 %

[6]. Однако каждая 5-я женщина имеет риск быть прооперированной к 80 годам по поводу ПТО либо недержания мочи [7].

По мере развития опущения или выпадения стенок влагалища, матки и нарушениям мочеиспускания процесса, углубляются анатомические и функциональные нарушения. Недостаточность эндогенного эстрогена является причиной исчезновения лактобактерий, повышения pH влагалищного содержимого, и как следствие – развитие рецидивирующих влагалищных инфекций [8,9]. Известно, что локальная терапия быстро устраняет симптомы ВА, снижает pH влагалища, улучшает толщину слизистой оболочки влагалища [8, 9, 10, 11].

Препараты, содержащие эстриол для локального применения, имеют самый короткий период полувыведения, наименьшую биологическую активность и у них слабое пролиферативное действие на эндометрий [12, 13, 14, 15]. При использовании локальных форм эстриола системные побочные эффекты не развиваются [16]. В исследовании Chollet et al (2009) было показано, что применение комбинированной интравагинальной терапии эстриолом и прогестероном способствует разрешению симптомов урогенитальной атрофии без какого-либо отрицательного влияния на толщину эндометрия □17□.

Учитывая изложенное, отдельного внимания заслуживает совершенствование предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации пациенток.

Целью исследования явилось улучшения исходов хирургического лечения пролапса гениталий у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы

В исследование были включены 239 пациенток, планирующих хирургическое лечение пролапса гениталий. Все пациентки были разделены на 2 группы. В первую (основная) группу вошли 122 женщины, которым проводилась терапия капсулами с эстрадиолом 0,2 мг в сочетании с прогестероном 2 мг и лактобактериями (Триожиналь) в два этапа:

- 1 этап дооперационный: в течение 20 дней по 1 капсуле внутривагинально 2 раза в день, затем в течение 10 дней по 1 капсуле внутривагинально 1 раза в день

- 2 этап послеоперационный: в течение 30 дней, начиная с 3 дня после операции по 1 капсуле внутривагинально 2 раза в неделю.

Вторую группу (сравнения) составили 117 пациенток, которые не получали исследуемый препарат. Женщинам этой группы вводились антисептики внутривагинально 1 раз в сутки в течение 2 недель перед операцией, а в послеоперационном периоде – мазевые аппликации, не содержащие локальные формы эстрогенов, ежедневно в течение 2 недель.

Критериями включения в исследование являлись: пери- и постменопаузальный возраст женщины; отсутствие в анамнезе системной гормонозаместительной терапии и применения комбинированной оральной контрацепции в течение 6 месяцев до включения в исследование; наличие симптомов атрофического вульвоваги-

нита, подтвержденных цитологическим исследованием; наличие расстройств мочеиспускания; плановая операция хирургической коррекции недержания мочи и/или пролапса гениталий; информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: перечисленные в инструкции противопоказания, по применению лекарственного препарата, а также прием в последние 12 месяцев до включения в исследование любого варианта заместительной менопаузальной терапии; применение в течение месяца до включения в исследование средств коррекции нарушений микроценоза – антисептики или антибактериальные препараты (локальные или системные); хирургические методы коррекции недержания мочи и/или пролапса в анамнезе в течение последних 12 месяцев, отказ от участия в исследовании.

Перед началом лечения всем пациенткам проводилось анкетирование, общеклиническое, бактериологическое, бактериоскопическое, цитологическое, гистологическое, гормональное исследования, а также кольпоскопия шейки матки. Физикальное обследование (кашлевая и проба Вальсальвы, опущение стенок влагалища, сохранность рефлексов). УЗИ мочевого пузыря (исключение камней, опухолей мочевого пузыря, объем остаточной мочи). Во время всех визитов проводилась субъективная и объективная оценка выраженности расстройств мочеиспускания и урогенитальной атрофии, влияния расстройств мочеиспускания на качество жизни пациенток (опросник Urinary Impact Questionnaire (IQ-7)) [2]. Статистический анализ выполнялся с использованием программных пакетов Microsoft office 2007 и Statistica 10.0 Rus. Уровень значимости принят как $p < 0,05$. При нормальном виде распределения данных средние выборочные значения количественных признаков приведены в виде $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего. Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы (при $p < 0,05$ критическое значение $\chi^2 = 3,841459$).

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что исследуемые группы пациенток репрезентативны. Возраст женщин колебался от 49 до 62 лет (средний возраст – $57,8 \pm 1,2$ года). Длительность постменопаузы составила от 2 до 15 лет. Средняя продолжительность заболевания в различных возрастных группах существенно не различалась ($8,8 \pm 1,4$ лет). Согласно данным гинекологического анамнеза, у ряда больных отмечалось наличие сопутствующей гинекологической патологии, оказавшей влияние на выбор метода хирургического лечения. Так, у 47 (19,66%) женщин имела место фибромиома матки, у 5 (2,1%) – рецидивирующий полипоз эндометрия. Из 58 женщин, имевших сопутствующую гинекологическую патологию, 39 (67,2%) находились в возрастной группе до 57 лет. Пациентки всех групп предъявляли жалобы на сухость и зуд во влагалище, диспареунию, учащенное болезненное мочеиспускание, недержание мочи, чувство

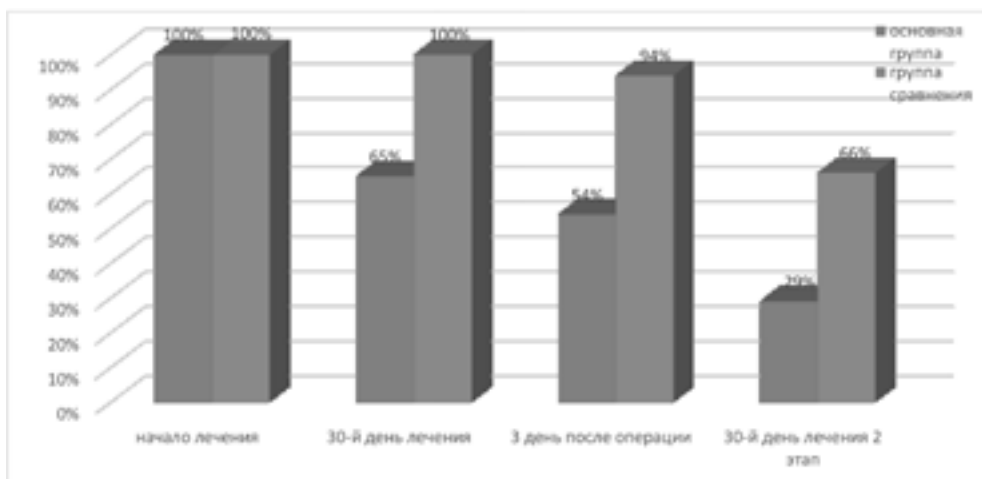


Рисунок 1 – Динамика улучшения дизурических расстройств

Таблица 1 – Динамика расстройств мочеиспускания

| | Начало лечения | | 30 дней после лечения (окончание 1 этапа терапии) | | Ранний послеоперационный период -3 день (начало 2 этапа терапии) | | Поздний послеоперационный период 30 день после лечения (окончание 2 этапа терапии) | |
|---|--------------------------|----------------------|---|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|
| | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) |
| Жалобы на наличие расстройств мочеиспускания, абс (%), χ^2 | 100 | 100 | 80 (65,5%) $\chi^2=12,7^*$ | 100 | 66 (54,1%) $\chi^2=46,5^*$ | 109 (93,1%) | 36 (29,5%) $\chi^2=33,1^*$ | 78 (66,6%) |
| Оценка качества жизни в соответствии с состоянием мочеиспускания ИЖ-7, (0-100 баллов) | 87±6,8 | 88±5,6 | 72±7,7 $\chi^2=4,2^*$ | 88±5,6 | 58±3,7 $\chi^2=16,4^*$ | 84±5,2 | 30±4,4 $\chi^2=46,4^*$ | 78±6,5 |
| Наличие бактериурии, абс (%), χ^2 | 96 (82%) $\chi^2<0,2$ | 89 (73%) | 80 (65,5%) | 89 (76,1%) | - | - | 49 (40,1%) | 66 (56,4%) |

Примечание: * - различия в основной группе и группе сравнения статистически значимы $p < 0,05$.

неполного опорожнения мочевого пузыря. При бактериологическом исследовании в 1 группе у 82,8% пациенток отмечалось снижение количества лактобактерий до 10^3 КОЕ и меньше, во 2 группе этот показатель составил 83,8% (различия статистически незначимы, $p > 0,05$ $\chi^2=0$). У всех больных выявлены признаки вагинальной атрофии слизистой шейки матки и влагалища при цитологическом исследовании. Бактериурия была выявлена у 82% больных 1 группы и у 76% больных 2 группы (различия статистически незначимы, $p > 0,05$ $\chi^2= 0,2$).

В доступной литературе представлены различные критерии оценки успешности результатов оперативного лечения ПТО: улучшение анатомии тазового дна, разрешение симптомов, уровень общей удовлетворенности результатами лечения, уменьшение риска развития рецидива пролапса и возникновения осложнений, связанных с определенной манипуляцией. При анализе эффективности медикаментозной терапии учитывалась субъективная оценка симптомов и общая удовлетворенность результа-

тами лечения. Также были проанализированы сроки пребывания в стационаре.

У всех пациенток после окончания 1 этапа лечения была отмечена положительная динамика в отношении уменьшения выраженности расстройств мочеиспускания (Рисунок 1), которая максимально была выражена на 30-й день лечения; в основной группе дизурические симптомы были купированы у 70,51% пациенток (Таблица 1).

Положительные значимые изменения на фоне лечения были отмечены и в отношении симптомов уrogenитальной атрофии (Таблица 2): сохранялись симптомы уrogenитальной атрофии во второй – у 100%, в первой группе - у 44,3%, больных после 1 этапа лечения ($p < 0,05$ $\chi^2=44,3$), наличие сухости влагалища отмечено у 52,4% против 91,4% в 1 и 2 группах после 1 этапа лечения соответственно, ($p < 0,05$ $\chi^2= 44,6$); наличие зуда/жжения во влагалище отмечено у 34,4% в 1 группе и у 83% во 2 группе больных, ($p < 0,05$ $\chi^2=57,7$), pH влагалищной среды в 1 группе $4,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), тогда как во 2 группе со-

Таблица 2 – Динамика купирования симптомов урогенитальной атрофии

| | Начало лечения | | 30 дней после лечения (окончание 1 этапа терапии) | | Ранний послеоперационный период -3 день (начало 2 этапа терапии) | | Поздний послеоперационный период 30 день после лечения (окончание 2 этапа терапии) | |
|---|--------------------------|----------------------|---|----------------------|--|----------------------|--|----------------------|
| | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) | Основная (1 группа) | Сравнения (2 группа) |
| Наличие симптомов урогенитальной атрофии, абс (%), χ^2 | 100 | 100 | 54 (44,3%) $\chi^2=44,3^*$ | 100 | 77 (63,1%) $\chi^2=15,5^*$ | 100 | 49 (40,1%) $\chi^2=69,3^*$ | 107 (91,4%) |
| Сухость влагалища, абс (%), χ^2 | 113 (92,6%) | 107 (91,4%) | 64 (52,4%) $\chi^2=44,6^*$ | 107 (91,4%) | 67 (55%) $\chi^2=28,8^*$ | 106 (90,5%) | 37 (30,3%) $\chi^2=82,0^*$ | 103 (88%) |
| Зуд и/или жжение влагалища, абс (%), χ^2 | 100 (82%) | 97 (83%) | 42 (34,4%) $\chi^2=57,7^*$ | 97 (83%) | 33 (27%) $\chi^2=68,1^*$ | 94 (80,3%) | 26 (21,3%) $\chi^2=83,2^*$ | 94 (80,3%) |
| Диспареуния, абс (%), χ^2 | 84 (68,8%) | 83 (71%) | 49 (40,1%) $\chi^2=22,9^*$ | 83 (71%) | - | - | - | - |
| pH влагалищной среды | 5,7 \pm 0,4 | 5,8 \pm 0,5 | 4,2 \pm 0,6* | 5,8 \pm 0,5 | 4,2 \pm 0,8* | 5,6 \pm 0,5 | 4,1 \pm 0,9* | 5,6 \pm 0,5 |
| Нормоценоз влагалища, абс (%), χ^2 | 21 (17,2%) $\chi^2=0$ | 19 (16,2%) | 107 (87,7%) $\chi^2=37,6^*$ | 60 (49,2%) | - | - | 116 (95%) $\chi^2=55,7^*$ | 62 (50,8%) |
| Результат цитологии с атрофическим кольпитом, абс (%), χ^2 | 100 | 100 | 37 (30,3%) $\chi^2=93,2^*$ | 107 (91,4%) | - | - | - | - |

Примечание: * - различия в основной группе и группе сравнения статистически значимы $p < 0,05$.

хранялся 5,8 \pm 0,5; число пациенток, по данным бактериологического исследования, с нормоценозом влагалищной среды – 87,7% в 1 группе ($p < 0,05$ $\chi^2=37,6$), во 2 группе отмечался низкий показатель нормоценоза – 49,2%; наличие атрофического кольпита по результатам цитологического исследования зафиксировано у 30,3% 1 группы и у 91,4% 2 группы больных ($p < 0,05$ $\chi^2=93,2$).

Следует отметить положительную тенденцию в отношении уменьшения процента бактериурии с 82% до 66% в 1 группе после 1 этапа лечения, тогда как во 2 группе остался без динамики – 76%.

Всем пациенткам двух групп успешно были выполнены оперативные пособия: операция по поводу недержания мочи (слинговая операция) или операция по поводу пролапса тазовых органов (кольпоперинеолеваторопластика). Интраоперационных осложнений зафиксировано не было.

На этапе послеоперационной реабилитации также производилась оценка динамики менопаузальных урогенитальных симптомов у пациенток всех групп. При влагалищном исследовании выявлено восстановление нормальной структуры и улучшение кровоснабжения слизистой влагалища и уретры, повышение тонуса мускулатуры влагалища и мышц тазового дна.

На 30-й день наблюдения после хирургического лечения (2 этап) наблюдалось статистически значимое улуч-

шение субъективной клинической картины расстройств мочеиспускания (29% против 66% по окончании 2 этапа терапии, в 1 и 2 группах соответственно, $p < 0,05$) а также улучшение показателей качества жизни в соответствии с состоянием мочеиспускания (30 \pm 4,4* против 78 \pm 6,59, $p < 0,05$), наличия симптомов урогенитальной атрофии (40 против 59%, $p < 0,05$) и сухости во влагалище (30,3 против 88%, $p < 0,05$), показателей нормоценоза влагалища (95 против 50,8%, $p < 0,05$). Также отмечалась тенденция к снижению выраженности бактериурии (40% в 1 группе, тогда как во 2 группе 59%) и нормализации pH среды влагалища (4,1 \pm 0,9 против 5,6 \pm 0,5, $p < 0,05$) в группе, получающей терапию исследуемым препаратом, по сравнению с контрольной группой. Значимых изменений отмечено не было у группы больных, получавших мазевые аппликации. Учитывая реабилитационный период, всем пациенткам было рекомендовано половое воздержание в течение 1 месяца, в связи с этим наличие диспареунии не оценивалось.

Продолжительность пребывания в стационаре у пациентки группы сравнения была выше в сравнении с женщинами основной группы (рисунок 2): к 5-м суткам послеоперационного периода были выписаны 93,4% пациенток основной группы. В группе сравнения указанный показатель составил 53,8% (различия статистически значимые, $p < 0,05$, $\chi^2= 82,7$).

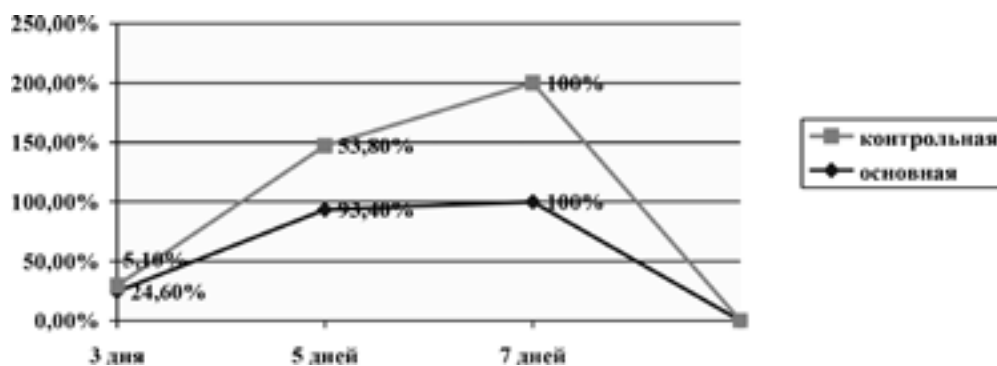


Рисунок 2 – Сроки пребывания в стационаре

Заключение

На этапе предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации пациенток с пролапсом гениталий в комплексное лечение следует включать локальные формы эстрогенов (эстриол), т.к. под их влиянием заместительной гормональной терапии усиливается пролиферация влагалищного эпителия, увеличивается содержание гликогена в клетках, восстанавливается популяция лактобактерий, нормализуется кислая среда влагалищного содержимого, улучшается кровоснабжение и эластичность влагалищной стенки, увеличивается количество вырабатываемой слизи, восстановление мышечного тонуса уретры. Перечисленные изменения способствуют улучшению состояния женщины, возвращает им интерес к жизни и ее качество. В исследовании Rahn et al было показано, что локальное применение эстрогенов в течение 6 недель перед операцией способствовало усилению синтеза зрелого коллагена, снижению активности разрушающих ферментов и увеличению толщины стенки влагалища, что могло способствовать лучшему восстановлению тканей после наложения шовного материала или имплантации синтетического материала [18].

Проведенное исследование показало, что применение препарата, содержащего лактобактерии + прогестерон 2 мг + эстриол 0,2 мг (Триожиналь) у женщин в постменопаузе быстро устраняет явления вагинальной атрофии и уродинамические нарушения. В данной работе приведены убедительные данные безопасности и эффективности комбинированной терапии менопаузальных урогенитальных симптомов исследуемым препаратом при хирургической коррекции недержания мочи или про-

лапса гениталий и что может быть рекомендовано как в пред-, так и в послеоперационном периодах. Одним из положительных моментов данной терапии является его патогенетическая направленность, включая улучшение кровообращения в уретре и мочевом пузыре и повышение пролиферации гладкомышечных клеток мочевого пузыря и урозпителлия. Тем самым существенно улучшается качество жизни пациенток и надежно профилируется прогрессирующее течение симптомов и заболеваний, обусловленных старением. ■

Полянская И.Б., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; **Савельева И.В.**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; **Толстобров А.О.**, заведующий гинекологическим отделением БУЗОО "Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области"; **Плисецкий А.В.**, заведующий гинекологическим отделением БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1»; **Фролов А.Ю.**, врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1»; **Никерина Н.И.**, врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1». Автор, ответственный за переписку: Полянская Ирина Борисовна, 644112, г. Омск, бульвар Архитекторов дом 4, корп.1, кв. 238. тел. +7 913 961 01 71, e-mail: Irpol19@mail.ru

Литература:

1. Monz D., Pons M., Hampel C., Hunskaer S., Quail D., Samsioe G., Sykes D., Wagg A., Papanicolaou S. *Patient — reported impact of urinary incontinence. Results from treatment seeking women in 14 European countries. Maturitas.* 2005;52 (2):25–28.
2. Гвоздев М.Ю., Тушикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. *Пролапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации* 3. — М., 2016. — 58 с.
3. Garshasbi A., Faghih-Zadeh S., Falah N. *The status of pelvic supporting organs in a population of iranian women 18–68 years of age and possible related factors. Arch Iran Med* 2006;9(2):124–8.
4. Nygaard I., Barber M. D., Burgio K. L. *Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA* 2008; 300 (11):1311–6.
5. Кулаков В. И., Чернуха Е. А., Гус А. И. и др. *Оценка состояния тазового дна после родов через естественные родовые пути. Акушерство и гинекология.* 2004: 26–30.

6. Hendrix S. L., Clark A., Nygaard I. et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6): 1160–6.
7. Wu J. M., Matthews C. A., Conover M. M. et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (6): 1201–6.
8. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *The North American Menopause Society*. 2013; 20 (9): 888–902.
9. James H. Pickar. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2013; 75: 3–6.
10. Camil Castelo-Branco, Maria Jes'us Cancelo, Jose Villero, Francisco Nohales, Maria Dolores Juli'a. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005; 52: 46–52.
11. Santiago Palacios. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009; 63: 315–318.
12. Лихачев А.В., Галянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Полянская И.Б. Терапия эстрогендефицитных состояний в климактерическом периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008; 1: 4–6.
13. Cody J. D., Richardson K., Moehrer B., Hextall A., Glazener C. M. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Oct 7; (4): CD001405.
14. Fitzgerald M. P., Brubaker L. Urinary incontinence symptom score and urodynamic diagnoses. *Neurourol Urodin* 2002; 21: 30–35.
15. Jackson S., James M., Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG*. 2002; 109: 339–344.
16. Балан В. Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормональная терапия). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1988.
17. Chollet JA, Carter G, Meyn LA, Mermelstein F, Balk JL. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause*. 2009 Sep–Oct; 16 (5): 978–83.
18. Rahn DD, Good MM, Roshanravan SM, Shi H, Schaffer JI, Singh RJ, Word RA. Effects of preoperative local estrogen in postmenopausal women with prolapse: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct; 99 (10): 3728–36.