



# Терапевтический эффект и безопасность использования препарата Блиссель. Результаты многоцентрового открытого российского наблюдательного исследования (БРОНЬ)

Радзинский В.Е.<sup>1</sup>, Хамошина М.Б.<sup>1</sup>, Артымук Н.В.<sup>2</sup>, Долгушина В.Ф.<sup>3</sup>, Карахалис Л.Ю.<sup>4, 5</sup>, Любичкая Н.В.<sup>6</sup>, Маркова С.С.<sup>7</sup>, Мокринская Е.А.<sup>8</sup>, Огурцова Т.А.<sup>9</sup>, Оразов М.Р.<sup>1</sup>, Соколова Т.М.<sup>10</sup>, Тулупова М.С.<sup>1, 11</sup>, Ярмолинская М.И.<sup>12, 13</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, г. Кемерово, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация

<sup>5</sup> Перинатальный центр, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», 350012, г. Краснодар, Российская Федерация

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 1», 443115, г. Самара, Российская Федерация

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, 119285, г. Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск», 454048, г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>9</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>11</sup> Медицинский центр ООО «Парацельс», 690005, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>13</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 195067, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Резюме

**Цель** исследования – оценка эффективности и безопасности применения вагинального геля, содержащего 50 мкг эстриола, для лечения атрофии слизистой оболочки влагалища в период постменопаузы, а также улучшения качества жизни пациенток в динамике терапии.

**Материал и методы.** В исследование вошли 165 женщин в возрасте 50–72 лет с подтвержденным диагнозом постменопаузального атрофического вагинита [код по Международному классификатору болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) N95.2]. Всем пациенткам было проведено курсовое лечение

вагинальным гелем Блиссель с 0,005% содержанием эстриола (1 аппликатор – доза вагинального геля в сутки в течение 3 нед), с последующим контрольным осмотром через 3 мес от начала терапии. Для реализации поставленной цели в ходе лечения на 4 визитах в динамике [до начала терапии, на  $10 \pm 2$  дня от начала лечения, на  $20 \pm 2$  дня лечения (завершение курса) и через 3 мес от начала лечения –  $90 \pm 3$  дня] оценивали клинические параметры (объем вагинальных выделений, увлажненность влагалища, эластичность тканей влагалища), лабораторные показатели (значение зрелости вагинального эпителия, уровень pH влагалищного отделяемого), рассчитывали индекс вагинального здоровья по Бохману, индекс женской сексуальности (опросник FSFI), сумму баллов по данным опросника «Оценка качества жизни при менопаузе», а также анкетировали участниц и исследователей на предмет удовлетворенности лечением.

Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Количественные показатели, отличные от нормального распределения, описывали с помощью медианы (*Me*), учитывали интерквартильный размах (IQR%). Для оценки различий между четырьмя рядами измерений, выполненных для одной совокупности, но в разное время (анализ «до-после»), использовали критерий Фридмана. Для оценки различий между двумя рядами измерений, выполненных для одной совокупности, но в разное время (анализ «до-после»), применяли критерий Уилкоксона. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Медиана возраста пациенток составила 58 лет (IQR%: 54–62). К моменту окончания курса терапии была зафиксирована значимая ( $p < 0,001$ ) положительная динамика клинических проявлений вульвовагинальной атрофии (BBA) – увеличение объема вагинальных выделений, улучшение эластичности и увлажненности слизистой оболочки влагалища. Установлено, что клинический эффект сохраняется после завершения курса лечения (через 3 мес от момента старта терапии: умеренные/обильные вагинальные выделения – 93,5%; умеренная/нормальная увлажненность – 91,3%; хорошая/отличная эластичность ткани – 71,7%; отсутствие контактной кровоточивости – 100%). Выявлено, что в ходе лечения уже через 10 дней имела место значимая динамика показателя pH влагалищного отделяемого, которая сохранялась до окончания курса лечения [ $Me = 4,8$  (4,5–5,0),  $p < 0,001$ ] и даже после окончания терапии (через 90 дней – 94,5%,  $p < 0,001$ ).

За счет интегрального влияния обоих компонентов геля Блиссель на вагинальный эпителий к окончанию курса лечения повышение индекса вагинального здоровья регистрировали у 93,3% пациенток [ $Me = 4$  (4–5),  $p < 0,001$ ], улучшение значения зрелости влагалищного эпителия через 3 мес имело место у 92,8% женщин [ $Me = 65$  (50–70),  $p < 0,001$ ]. Значимое ( $p = 0,004$ ) улучшение сексуальной функции (увеличение баллов по опроснику FSFI) было отмечено уже через 10 дней применения препарата. К окончанию лечения улучшение балльного показателя по опроснику FSFI регистрировали у 76,4% пациенток [ $Me = 57$  (27–72),  $p < 0,001$ ]. Важно, что в период пассивного наблюдения сохранялся прирост балльного показателя по опроснику FSFI [через 3 мес от начала лечения – 83,6%,  $Me = 65$  (38–78),  $p < 0,001$ ].

При оценке качества жизни пациенток установлено, что сумма баллов по опроснику «Оценка качества жизни в менопаузе» к моменту окончания курса терапии возросла в 1,3 раза [64,8%,  $Me = 101$  (95–104),  $p < 0,001$ ], а ее значимый прирост регистрировали в течение всего периода пассивного наблюдения [70,3%,  $Me = 103$  (98–107),  $p = 0,001$ ]. За время исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления. Врачи-исследователи и пациентки были полностью удовлетворены результатами терапии.

**Заключение.** Вагинальный гель, содержащий 50 мкг эстриола, Блиссель (С.А. Италфармако, Испания), клинически эффективен ( $p < 0,001$ ) для местного лечения сухости слизистой оболочки влагалища у женщин в постменопаузе с атрофическим вагинитом, что опосредовано интегральным влиянием на вагинальный эпителий обоих компонентов препарата (поликарбофильный гель и микродоза эстриола – 50 мкг). Курсовая терапия сухости влагалища у пациенток в постменопаузе на фоне атрофического вагинита с использованием вагинального геля Блиссель сопровождается значимым улучшением сексуальной функции и способствует улучшению качества жизни пациенток еще в период применения препарата.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Артымук Н.В., Долгушина В.Ф., Карахалис Л.Ю., Любичкая Н.В., Маркова С.С., Мокринская Е.А., Огурцова Т.А., Оразов М.Р., Соколова Т.М., Тулупова М.С., Ярмолинская М.И. Терапевтический эффект и безопасность использования препарата Блиссель. Результаты многоцентрового открытого российского наблюдательного исследования (БРОНЬ) // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 3. С. 126–141. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-3-126-141>

Статья поступила в редакцию 12.07.2024. Принята в печать 12.08.2024.

**Ключевые слова:**  
вульвовагинальная атрофия; сухость влагалища; генитоуринарный менопаузальный синдром; постменопауза; сексуальная дисфункция; качество жизни

## Therapeutic Effect and Safety of Blissel. Results of a Multicenter Open-Label Russian Observational Study (ARMOR)

Radzinskiy V.E.<sup>1</sup>, Khamoshina M.B.<sup>1</sup>, Artymuk N.V.<sup>2</sup>, Dolgushina V.F.<sup>3</sup>, Karakhalis L.Yu.<sup>4,5</sup>,  
Lyubitskaya N.V.<sup>6</sup>, Markova S.S.<sup>7</sup>, Mokrinskaya E.A.<sup>8</sup>, Ogurtsova T.A.<sup>9</sup>, Orazov M.R.<sup>1</sup>,  
Sokolova T.M.<sup>10</sup>, Tulupova E.M.<sup>1,11</sup>, Yarmolinskaya M.I.<sup>12,13</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 650056, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup> South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russian Federation

<sup>5</sup> Perinatal Center, Regional Clinical Hospital No. 2, 350012, Krasnodar, Russian Federation

<sup>6</sup> Samara City Clinic No. 1, 443115, Samara, Russian Federation

<sup>7</sup> United Hospital with Clinic of the Administration of the President of the Russian Federation, 119285, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> City Clinical Hospital No. 1 of Chelyabinsk, 454048, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>9</sup> Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>10</sup> Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>11</sup> Medical Center Paracels LLC, 690005, Vladivostok, Russian Federation

<sup>12</sup> Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>13</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, 195067, St. Petersburg, Russian Federation

### Abstract

**The aim** of study was to evaluate the effectiveness and safety of vaginal gel containing 50 mcg of estriol for the treatment of postmenopausal vaginal mucosa atrophy, as well as to improve the quality of life of patients over the period of therapy.

**Materials and methods.** The study included 165 women aged 50–72 years with a confirmed diagnosis of postmenopausal atrophic vaginitis [International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) Code N95.2]. All patients received course treatment with Blissel vaginal gel with 0.005% estriol (1 applicator – vaginal gel dose per day for 3 weeks), with follow-up examination in 3 months after the start of therapy. For this purpose, clinical parameters (volume of vaginal discharge, vaginal moisturization, elasticity of vaginal tissues) were assessed at 4 visits during treatment [before the start of therapy, on 10±2 days after the start of treatment, on 20±2 days of treatment (completion of treatment course) and after 3 months from the start of treatment – 90±3 days], laboratory parameters (vaginal epithelium maturation value, vaginal pH), the Bachmann Vaginal Health Index, the Female Sexual Function Index (FSFI questionnaire), the sum of scores per the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire were calculated, and participants and researchers were questioned about their satisfaction with the treatment.

IBM SPSS Statistics v.26 software (IBM Corporation, USA) was used for statistical analysis of the data. Quantitative parameters other than normal distribution were described using median (*Me*) and interquartile range (IQR%). The Friedman test was used to assess differences between four series of measurements performed for the same population but at different times (before-after analysis). The Wilcoxon test was used to assess differences between two series of measurements performed for the same population but at different times (before-after analysis). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The median age of the patients was 58 years (IQR%: 54–62). By the end of course of therapy a significant ( $p < 0.001$ ) clinical response in vulvovaginal atrophy (VVA) was recorded, i.e. increase in the volume of vaginal discharge, improvement of elasticity and moisturization of the vaginal mucosa. The clinical effect was found to persist after completion of course of therapy (after 3 months from the start of therapy, moderate/abundant vaginal discharge – 93.5%; moderate/normal moisturization – 91.3%; good/excellent tissue elasticity –

### Keywords:

vulvovaginal atrophy;  
vaginal dryness;  
genitourinary menopausal syndrome;  
postmenopause;  
sexual dysfunction;  
quality of life

71.7%; no single pass petechiae – 100%). It was found that in only 10 days after the start of treatment there was a significant positive response in pH of vaginal discharge, which persisted until the end of treatment course [ $Me = 4.8$  (4.5–5.0),  $p < 0.001$ ] and even after the end of therapy (after 90 days – 94.5%,  $p < 0.001$ ).

Due to the integral effect of both components of Blissel gel on vaginal epithelium, the increase of vaginal health index by the end of treatment was recorded in 93.3% of patients [ $Me = 4$  (4–5),  $p < 0.001$ ], vaginal epithelium maturation value (VEMV) improved in 3 months in 92.8% of women [ $Me = 65$  (50–70),  $p < 0.001$ ]. Significant ( $p = 0.004$ ) improvement in sexual function (increase in FSFI questionnaire score) was observed after 10 days of drug administration. By the end of treatment, improvement in FSFI questionnaire score was recorded in 76.4% of patients [ $Me = 57$  (27–72),  $p < 0.001$ ]. Importantly, an increase in FSFI questionnaire score was maintained during the passive observation period [at 3 months from the start of treatment, 83.6%,  $Me = 65$  (38–78),  $p < 0.001$ ].

When assessing the quality of life of the patients, it was found that the sum of scores per the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire by the end of course of therapy increased 1.3 times [64.8%,  $Me = 101$  (95–104),  $p < 0.001$ ], and its significant increase was recorded during the whole period of passive observation [70.3%,  $Me = 103$  (98–107),  $p = 0.001$ ]. No adverse events were reported during the study period. The research physicians and the patients were completely satisfied with the results of therapy.

**Conclusion.** Blissel vaginal gel containing 50 µg of estriol (S.A. Italfarmaco, Spain) is clinically effective ( $p < 0.001$ ) for the topical treatment of vaginal mucosal dryness in postmenopausal women with atrophic vaginitis, which is mediated by the integral effect on the vaginal epithelium of both components of the drug (polycarophilic gel and microdose of estriol – 50 µg). The course therapy of vaginal dryness in postmenopausal patients with atrophic vaginitis using Blissel vaginal gel is accompanied by a significant improvement in sexual function and contributes to the improvement of the quality of life of patients even during the period of drug administration.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Artymuk N.V., Dolgushina V.F., Karakhalis L.Yu., Lyubitskaya N.V., Markova S.S., Mokrinskaya E.A., Ogurtsova T.A., Orazov M.R., Sokolova T.M., Tulupova E.M., Yarmolinskaya M.I. Therapeutic Effect and Safety of Blissel. Results of a Multicenter Open-Label Russian Observational Study (ARMOR). *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (3): 126–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-3-126-141> (in Russian)

**Received** 12.07.2024. **Accepted** 12.08.2024.

## Введение

За последнее столетие продолжительность жизни человека практически удвоилась [1]. Согласно экспертным оценкам, при сохранении этой тенденции к 2025 г. численность людей старше 60 лет превысит 1 млрд, а к 2050 г. доля людей старшей возрастной группы в мире будет составлять не менее 22%. Численность женщин в пери- и постменопаузе, проживающих в Российской Федерации, в 2023 г. уже превысила 15 млн [2]. Такое тотальное постарение женского населения крайне важно для клинической практики, поскольку ожидаемо сопровождается увеличением числа обращений по поводу ассоциированных с возрастом заболеваний, включая вульвовагинальную атрофию (ВВА) [3]. При этом прогнозируемый приоритет по обращениям безусловно принадлежит гинекологу.

Заметное снижение уровня эстрогена в сыворотке крови, усугубляемое нормальным процессом старения, является причиной многих изменений, составляющих клинический портрет ВВА, – истончение слизистой, сухость, нарушения биоценоза, снижение защитных функций и эластичности тканей, что сопровождается диспареунией, жжением, зудом. Согласно современной парадигме, ВВА связана с прогрессирующим дефицитом эстрогенов и других гормонов на сли-

зистые оболочки, она закономерно сопровождается генито-уринарный менопаузальный синдром (ГУМС) и чаще всего возникает уже в ранней постменопаузе [4]. Признаки ВВА у 15% женщин наблюдаются уже в перименопаузе, а ее распространенность в постменопаузе возрастает более чем в 5,3 раза, достигая 80% [5–7]. Важно отметить, что спектр симптомов внушительен, а частота их встречаемости неодинакова: сухость влагалища регистрируют у 55% пациенток, жжение и зуд – у 18%, диспареунию – у 41%; у 6–8% пациенток наблюдают повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза [8–10].

Установлено, что в популяции женщин 50–79 лет порядка 41% отмечают хотя бы один из симптомов ВВА. При этом 7 из 10 имеющих симптомы ВВА не обсуждают свое состояние с лечащим врачом, и многие из них считают, что неприятные, а порой мучительные симптомы являются неизбежной и неотвратимой частью процесса старения [11]. Даже при активном опросе не всегда удается выявить наличие специфических жалоб, и поставить диагноз помогает только специальное гинекологическое исследование.

В клинической практике сухость влагалища служит синонимом постменопаузального атрофического вагинита, симптомы которого не представляют существенной угрозы, однако значительно снижают качество жизни и могут тре-

бовать дифференциальной диагностики с различными заболеваниями, включая онкологические (например, при наличии контактных кровотечений). При этом лишь каждая третья женщина знает о том, что беспокоящие ее симптомы потенциально обратимы, и только 25% пациенток, нуждающихся в медицинской помощи, ее получают. В отличие от других неприятных симптомов менопаузы, таких как приливы жара или лабильность настроения, которые со временем могут уменьшаться либо проходить совсем, ВВА без соответствующего лечения с возрастом неуклонно прогрессирует.

Еще одним практически значимым аспектом является тот факт, что гормональный дисбаланс, специфичный для периода постменопаузы, негативно влияет на состояние тканей практически всех тазовых органов, поскольку стероидные рецепторы присутствуют фактически во всех структурах урогенитального тракта. Согласно современной парадигме, в развитии заболевания играют роль следующие патогенетические механизмы:

- атрофия слизистой оболочки. В период постменопаузы истончается многослойный плоский эпителий, нарушаются процессы митотического деления клеток, изменяется гистологическая структура тканей;
- повышение pH влагалища. Атрофические процессы сопровождаются снижением продукции гликогена, необходимого для жизнедеятельности вагинальных лактобактерий. Последние в норме поддерживают физиологический уровень кислотности (кислый pH), поэтому при ГУМС кислотно-основное равновесие нарушается;
- вагинальный дисбиоз. На фоне роста pH активизируется условно-патогенная микрофлора влагалища – микроорганизмы, способные вызвать локальные воспалительные процессы. Они являются кандидатами на развитие восходящей инфекции, причем в постменопаузе под угрозой находится и мочеиспускательная система [12].

Клинические признаки ВВА, включающие сглаживание складок или их истончение, сухость, бледность, рыхлость и наличие петехий на слизистой оболочке влагалища, pH влагалища более 5 и микроскопическое исследование, при котором обнаруживаются преимущественно незрелые (парабазальные) эпителиальные клетки влагалища и снижение пула лактобактерий, подтверждают диагноз [13–15]. Сухость влагалища и диспареуния выступают наиболее драматическими симптомами ВВА [6]. Не менее важно влияние последней на качество жизни, самооценку и взаимоотношения с партнером [16].

Несмотря на высокую распространенность ВВА в постменопаузе, сегодняшние реалии таковы, что женщины редко целенаправленно обращаются за помощью к специалисту, считая свои жалобы «нормой» для своего возраста, в связи с чем своевременная терапия зачастую не проводится [17]. Учитывая тот факт, что ВВА – это хроническое состояние, вероятность возобновления симптомов после отмены терапии также весьма высока. В 2021 г. были пересмотрены рекомендации EMAS относительно применения низких доз вагинальных эстрогенов при постменопаузальной ВВА [18].

Эти изменения нашли свое отражение и в действующих российских клинических рекомендациях по ведению женщин в постменопаузе [4].

При отсутствии противопоказаний EMAS рекомендует локальную терапию эстрогенами, в том числе долгосрочную, если пациентки утверждают, что это лечение приносит им пользу. Накопленный опыт и данные доказательной медицины свидетельствуют о безопасности длительной местной терапии низкими дозами эстрогенов. Безопасность терапии обеспечивается именно за счет пути введения препарата, который гарантирует минимизацию системной абсорбции, тем самым предотвращая развитие серьезных побочных явлений [18–20]. Местное (интравагинальное) лечение эстрогенами в мире предусматривает использование высвобождающего эстрадиол вагинального кольца, вагинальных кремов, содержащих эстрогены, пессариев с эстриолом или таблеток  $17\beta$ -эстрадиола с замедленным высвобождением действующего вещества [8]. Указанные лекарственные формы действуют непосредственно на чувствительные к эстрогенам ткани нижнего отдела урогенитального тракта и за счет «осторожной» стимуляции эстрогеновых рецепторов значимо облегчают симптомы атрофии слизистой оболочки влагалища. Основным преимуществом местного применения по сравнению с системным является отсутствие первичного метаболизма в печени. Благодаря этому становится возможным использовать более низкие дозы эстрогенов, чем при пероральном применении, и, следовательно, минимизировать риск таких системных нежелательных явлений, как кровотечения, болезненность молочных желез и стимуляция роста эндометрия [9, 10]. В РФ локальная терапия разрешена только эстриол-содержащими препаратами [4]. До настоящего времени в отечественной клинической практике применяли препараты эстриола в терапевтической дозе 1 мг и в поддерживающей дозе – 0,5 мг (500 мкг), в лекарственных формах крема и вагинальных суппозиториях.

Вместе с тем в последние годы появились публикации, представившие данные международных контролируемых исследований I–IV фазы в странах ЕС (BLISSURE, BLISSET, Blissafe, Blissel Phase II), доказавших высокую эффективность и безопасность применения для лечения ВВА в постменопаузе препарата Блиссель в форме вагинального геля, с ультранизкой дозой эстриола 0,005% (50 мкг) [21–23]. В одном из российских наблюдательных исследований было продемонстрировано, что вагинальный гель со сверхнизкой дозой эстриола 0,005% приводит к быстрому клиническому улучшению в отношении большинства соответствующих симптомов и способствует купированию признаков ВВА [24].

Привлекательность новой технологии заключается прежде всего в ультранизкой дозе, эффективность которой оказалась доказательно сопоставимой с 500 мкг крема эстриола [25], а также в удачном сочетании компонентов, купирующих сухость во влагалище, работающих фактически как «2 в 1». Речь идет об поликарбофильной основе мукоадгезивного геля, которая сама по себе имеет опции увлажнителя пролонгированного действия и по эффективности не уступает гиалуроновой кислоте [26, 27]. В то же время результаты



Рис. 1. Графическая схема исследования

исследования А. Fiorilli, B. Molteni, M. Milani (2005) свидетельствуют о наличии у поликарбофильной гелевой основы собственных терапевтических свойств в отношении бактериального вагиноза (уровень доказательности – А) за счет влияния на кислотность вагинального отделяемого и нормализации показателя рН. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование выявило, что за 6 нед показатель рН влагалища в группе пациенток, использовавших гель, значительно снизился (с  $6,1 \pm 0,7$  до  $4,3 \pm 0,3$ ,  $p=0,003$ ), придя в границы абсолютной нормы [28].

С целью оценки скорости наступления терапевтического эффекта и безопасности применения препарата Блиссель вагинальный мукоадгезивный гель с содержанием 50 мкг эстриола (С.А. Италфармако, Испания), а также оценки качества жизни пациенток в динамике на фоне терапии было проведено многоцентровое открытое российское наблюдательное продольное исследование. Препарат имеет зарегистрированное в РФ показание – местное лечение сухости слизистой оболочки влагалища у женщин с атрофическим вагинитом в постменопаузе.

Исследование получило аббревиатуру **БРОНЬ** (многоцентровое открытое Российское Наблюдательное продольное исследование Оценки скорости наступления терапевтического эффекта и безопасности применения препарата Блиссель).

## Материал и методы

Многоцентровое наблюдательное продольное исследование включало 165 женщин в возрасте 50 лет и старше с симптомами вагинальной атрофии, находящихся в периоде постменопаузы.

**Критерии включения:** возраст пациентки 50 лет и старше; период постменопаузы по шкале STRAW+10; подтвержденный диагноз постменопаузального атрофического вагинита (код по МКБ-10 N95.2); способность и готовность пациен-

тки понять суть исследования и следовать указаниям врача-исследователя; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** диагностированный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочной железы, диагностированные эстроген-зависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия); кровотечение из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; наличие венозного тромбоза или тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт) либо продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия); подтвержденные тромбофилические нарушения (например, дефицит протейна С, протейна S или антитромбина III и т. д.); заболевания печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функций печени не вернулись к норме; гиперчувствительность к эстриолу и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; порфирия; беременность или период грудного вскармливания; любое клиническое состояние, которое не позволит безопасно выполнить протокол исследования без риска для здоровья пациента, либо повлияет на результаты исследования, либо осложнит участие пациентки в данном исследовании; одновременное участие в других клинических исследованиях с применением лекарств или участие в таких исследованиях в течение последних 30 дней.

Исследование предусматривало 4 визита пациенток (рис. 1).

На визите 1 пациентки, удовлетворявшие критериям включения/исключения, были официально включены в исследование. Женщины начинали лечение препаратом Блиссель – вагинальным гелем с 0,005% содержанием эстриола (1 аппликатор-доза вагинального геля в сутки в течение 3 нед, желательно перед сном). Критерии для объективиза-

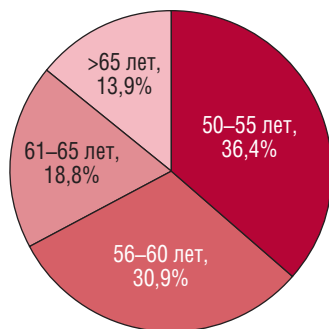


**Рис. 2.** Распределение участниц исследования по возрастным категориям

ции данных осмотра были следующими: объем вагинальных выделений, сухость влагалища, эластичность, объективная характеристика состояния эпителия влагалища.

Эффективность проводимой терапии оценивали по клинической и лабораторной динамике, наличию или отсутствию симптомов и клинических признаков вагинальной атрофии на основании объективных данных, полученных в результате обследования пациенток, а также на основании субъективной оценки пациентками динамики клинических проявлений и своего состояния путем их анкетирования. В качестве основных критериев рассматривали изменения клинической картины по сравнению с исходным состоянием изменения по сравнению с исходными значения зрелости вагинального эпителия (ЗВЭ), уровня pH. Вторичные критерии включали изменения по сравнению с исходным уровнем индекса вагинального здоровья и суммы баллов опросника «Оценка качества жизни при менопаузе», оценку общей удовлетворенности врача и пациентки лечением препаратом Блиссель.

Для оценки сексуальной функции использовали опросник для расчета индекса женской сексуальности Female Sexual Function Index (FSFI) [29]. Объективно признаки BBA были объективизированы с помощью индекса вагинального здоровья (IBЗ), где 1 балл – высшая атрофия, 2 балла – выраженная атрофия, 3 балла – умеренная атрофия, 4 балла – незначительная атрофия, 5 баллов – норма, а также врачом-цитологом с помощью оценки зрелости вагинального эпителия [30].

С целью дифференцированной оценки эффективности терапии в зависимости от возраста женщины были разделены на возрастные категории 50–55, 56–60, 61–65 и старше 66 лет. Для каждой возрастной категории рассчитывали показатели ЗВЭ, pH отделяемого слизистой оболочки влагалища, IBЗ, результаты анкетирования с помощью опросников FSFI и «Оценка качества жизни при менопаузе».

Полученные данные сводили в таблицы и выражали графически.

Переносимость проводимой терапии оценивали по стандартным показателям – наличию, тяжести и характеру течения побочных эффектов, а также на основании объективных данных и субъективной оценки пациенткой и исследователем переносимости препарата. Кроме того, оценивали комплаентность проводимой терапии на основании субъективной оценки пациенткой. Была предусмотрена регистрация всех побочных эффектов, связанных или не связанных, по мнению исследователя, с применением препарата.

Статистический анализ массива данных, сформированного в результате обобщения всех результатов исследования, проводили с помощью параметрических и непараметрических методов с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation), предусмотренной для медицинских исследований. Количественные данные проверяли на нормальность распределения, используя критерий Колмогорова–Смирнова (количество исследуемых более 50), а также показатели эксцесса и асимметрии и анализ гистограммы. При  $p < 0,05$  распределение считали отличным от нормального (отличия распределения и нормального распределения статистически значимы), при  $p > 0,05$  – нормальным (отличия изучаемого распределения и нормального распределения незначительны). Описание количественных показателей, имеющих ненормальное распределение, выполняли с помощью медианы ( $Me$ ), интерквартильного размаха ( $IQR$ ).

Для оценки различий между четырьмя рядами измерений (до лечения, на 10-й день лечения, на 20-й день лечения, через 3 мес лечения), выполненных для одной и той же совокупности исследуемых, но в разное время (анализ «до-после»), учитывая ненормальное распределение количественных показателей, использовали критерий Фридмана. Для оценки различий между двумя рядами измерений (до лечения, через 3 мес лечения), выполненных для одной и той же совокупности исследуемых, но в разное время (анализ «до-после»), учитывая ненормальное распределение количественных показателей, применяли критерий Уилкоксона.

Для сравнения нескольких групп по количественным переменным, имеющим ненормальное распределение, использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим *post-hoc* анализом при получении статистической значимости на первом этапе сравнения. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проведенный анализ показал, что возраст женщин в исследуемой когорте колебался от 50 до 75 лет, две трети участниц составили пациентки в возрасте 50–60 лет (рис. 2). Медиана ( $Me$ ) возраста пациенток составила 58 лет ( $IQR$ : 54–62).

Результаты клинической оценки вагинальных симптомов представлены в табл. 1–4, в графическом выражении – на рис. 3–6.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, значимое улучшение объема вагинальных выделений (умеренные или обильные – 69,8%) было достигнуто к окончанию курса терапии (визит 3), причем после завершения лечения улучшение сохранялось (умеренные или обильные выделения – 93,5%,  $p < 0,02$ ).

Ведущим трендом в группе участниц выступала динамика умеренного объема выделений (рис. 3), доля таких пациенток в сравнении с началом наблюдения выросла в 7 раз ( $p < 0,01$ ). Вместе с тем практически у каждой пятой участницы выделения стали обильными при полном отсутствии таковых на момент старта ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Динамика объема влагалищных выделений за период наблюдения

| Объем влагалищных выделений | Этап наблюдения |                |                |             | p                                      |
|-----------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------|----------------------------------------|
|                             | до лечения      | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес |                                        |
| Отсутствуют, %              | 13,9            | –              | –              | –           | <0,001*<br>$p_{1,2}=1,000$             |
| Скудные, %                  | 75,6            | 67,5           | 30,2           | 6,5         | $p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}=0,022^*$ |
| Умеренные, %                | 10,5            | 30,2           | 59,3           | 73,9        | $p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$ |
| Обильные, %                 | –               | 2,3            | 10,5           | 19,6        | $p_{3,4}=0,019^*$                      |

Здесь и в табл. 2–9: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

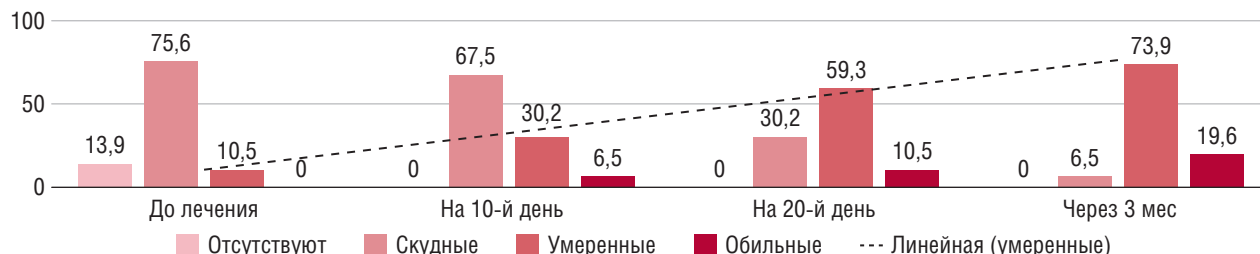


**Рис. 3.** Динамика объема влагалищных выделений за период наблюдения

Статистически значимая динамика увлажненности влагалища (табл. 2) была установлена к моменту окончанию терапии – на визите 3 (умеренная или нормальная – 76,8%), причем после прекращения использования препарата положительная динамика также сохранялась (умеренная или нормальная увлажненность – 91,3%,  $p<0,001$ ).

Как видно на диаграмме (рис. 4), ведущим трендом в группе участниц выступала динамика умеренной увлажненности, доля таких пациенток с начала наблюдения выросла в 4,9 раза ( $p<0,01$ ).

Данные, представленные в табл. 3, также свидетельствуют в пользу эффективности курсовой терапии гелем Блиссель.

**Таблица 2.** Динамика увлажненности влагалища за период наблюдения

| Степень увлажненности        | Этап наблюдения |                |                |             | p                                      |
|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------|----------------------------------------|
|                              | до лечения      | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес |                                        |
| Выраженная сухость, %        | 51,2            | 15,1           | 1,2            | –           | <0,001*<br>$p_{1,2}=0,115$             |
| Минимальная увлажненность, % | 33,7            | 47,7           | 22,1           | 8,7         | $p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}=0,001^*$ |
| Умеренная увлажненность, %   | 15,1            | 34,9           | 64,0           | 73,9        | $p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$ |
| Нормальная увлажненность, %  | –               | 2,3            | 12,8           | 17,4        | $p_{3,4}=0,638$                        |

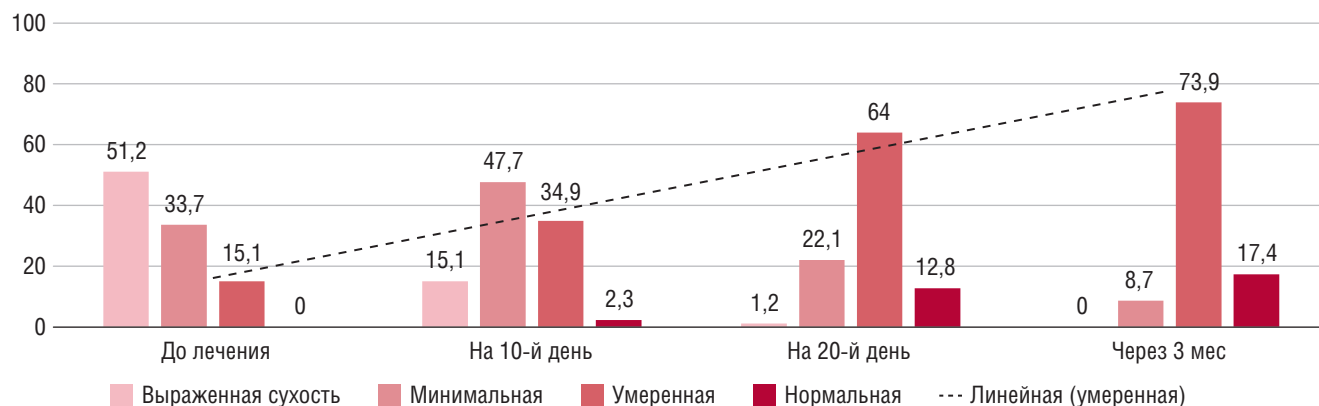
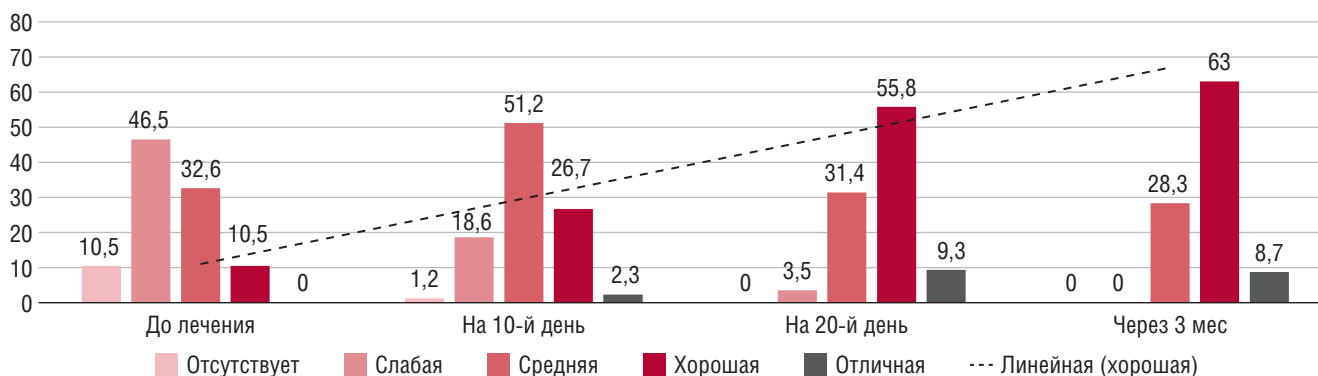


**Рис. 4.** Динамика увлажненности влагалища за период наблюдения

**Таблица 3.** Динамика оценки эластичности ткани влагалища за период наблюдения

| Степень эластичности | Этап наблюдения |                |                |             | p                                                                                                                                    |
|----------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | до лечения      | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес |                                                                                                                                      |
| Отсутствует, %       | 10,5            | 1,2            | –              | –           | $<0,001^*$<br>$p_{1,2}=0,074$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}=0,002^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3,4}=1,000$ |
| Слабая, %            | 46,5            | 18,6           | 3,5            | –           |                                                                                                                                      |
| Средняя, %           | 32,6            | 51,2           | 31,4           | 28,3        |                                                                                                                                      |
| Хорошая, %           | 10,5            | 26,7           | 55,8           | 63,0        |                                                                                                                                      |
| Отличная, %          | –               | 2,3            | 9,3            | 8,7         |                                                                                                                                      |

**Рис. 5.** Динамика степени эластичности ткани влагалища за период наблюдения

Как видно на диаграмме (рис. 5), ведущим трендом в группе участниц выступала динамика хорошей эластичности, доля таких пациенток выросла в 6 раз ( $p<0,001$ ).

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что на фоне терапии гелем Блиссель статистически значимая динамика состояния эпителия с позиций клинической оценки произошла уже к 10-му дню (тонкий или нормальный – 57,0%,  $p=0,015$ ), а к завершению курса этот показатель вырос еще практически в 1,5 раза (суммарно – 83,7%).

Через 3 мес наблюдения у всех участниц исследования эпителий влагалища был оценен как «тонкий» или «нормальный» при полном отсутствии кровоточивости, независимо от факта контактного воздействия. Нормальный эпителий на визите 4 регистрировался без малого у каждой четвертой ( $p<0,001$ ). Как видно на диаграмме (рис. 6), ведущим трендом в группе участниц выступала динамика тонкого эпителия, доля таких пациенток выросла в 4,1 раза ( $p<0,001$ ).

В ходе оценки динамики pH влагалищного отделяемого было установлено, что статистически значимое улучшение этого показателя ( $p<0,001$ ) имело место уже через 10 дней терапии, т.е. в середине курса терапии (табл. 5), и далее она сохранялась вплоть до визита 3 (завершение применения препарата).

Через 10 дней терапии значимое снижение pH отмечалось у 87,9% пациенток, по окончании курса лечения показатель pH  $<5,0$  регистрировали у 97,0% участниц. Этот тренд наглядно иллюстрирует диаграмма на рис. 7.

Проведенный анализ показал, что значимое улучшение показателя ЗВЭ спустя 3 мес от начала лечения отмечалось у 92,8% женщин (табл. 6).

Полученные результаты хорошо коррелируют с данными анализа динамики индекса вагинального здоровья у участниц исследования (табл. 7), откуда видно, что статистически значимая динамика показателя индекса

**Таблица 4.** Динамика клинической характеристики эпителия влагалища за период наблюдения

| Характеристика эпителия влагалища       | Этап наблюдения |                |                |             | p                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | до лечения      | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес |                                                                                                                                      |
| Петехии, кровоточивость без контакта, % | 11,6            | –              | –              | –           | $<0,001^*$<br>$p_{1,2}=0,015^*$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}=0,083$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3,4}=0,194$ |
| Кровоточивость при контакте, %          | 69,8            | 43             | 16,3           | –           |                                                                                                                                      |
| Тонкий, %                               | 18,6            | 53,5           | 68,6           | 76,1        |                                                                                                                                      |
| Нормальный, %                           | –               | 3,5            | 15,1           | 23,9        |                                                                                                                                      |
|                                         |                 |                |                |             |                                                                                                                                      |

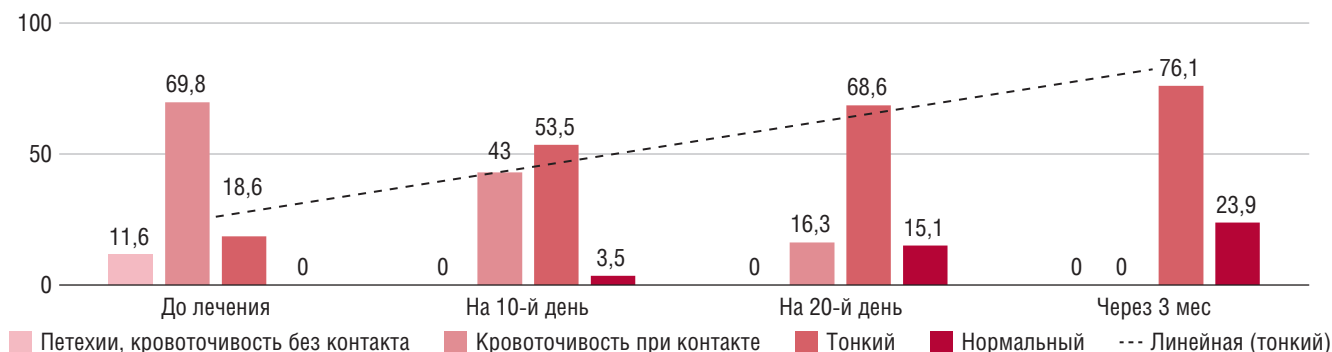


Рис. 6. Динамика клинической характеристики эпителия влагалища за период наблюдения

вагинального здоровья ( $p<0,001$ ) была получена уже через 10 дней терапии, при этом она сохранялась до окончания терапии ( $p<0,001$ ) и даже через 3 мес наблюдения.

Этот тренд четко прослеживается на диаграмме (рис. 8).

Установлено, что через 10 дней терапии повышение суммарного балла индекса вагинального здоровья было зарегистрировано у 65,5% пациенток, к моменту окончания курса терапии – уже у 87,3%. За 3 мес наблюдения, начиная с момента старта применения препарата Блиссель, улучшение показателя ИВЗ было зафиксировано у 93,3% женщин (с тенденцией к дальнейшему улучшению в сравнении с показателями на момент окончания лечения).

В рамках оценки качества жизни сексуально активных участниц исследования представляли особый интерес результаты анализа динамики сексуальной функции с использованием опросника FSFI (табл. 8).

Как видно из данных, представленных в табл. 8, уже через 10 дней терапии была достигнута статистически значимая динамика ( $p<0,01$ ) в сравнении с началом лечения гелем Блиссель, которая сохранялась впоследствии на всех

Таблица 5. Динамика pH влагалищного отделяемого за период наблюдения

| Показатель | Этап наблюдения, Ме [IQR] |                |                |               | p                                                                                                                                   |
|------------|---------------------------|----------------|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | до лечения                | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес   |                                                                                                                                     |
| pH         | 5,8 [5,5-6,0]             | 5,1 [5,0-5,5]  | 4,8 [4,5-5,0]  | 4,8 [4,6-5,0] | <0,001*<br>$p_{1,2}<0,001^*$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}<0,001^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3,4}=0,188$ |

этапах исследования, в том числе после окончания терапии. Это хорошо видно на диаграмме (рис. 9).

Через 10 дней лечения прирост баллов по опроснику FSFI был зафиксирован у 61,8% пациенток, через 20 дней (окончание лечения) – у 76,4%. Через 3 мес наблюдения от

Таблица 6. Динамика значения зрелости вагинального эпителия за период наблюдения

| Показатель                              | Этап наблюдения, Ме [IQR] |             | p       |
|-----------------------------------------|---------------------------|-------------|---------|
|                                         | до лечения                | через 3 мес |         |
| Значение зрелости вагинального эпителия | 52 [40-64]                | 65 [50-70]  | <0,001* |

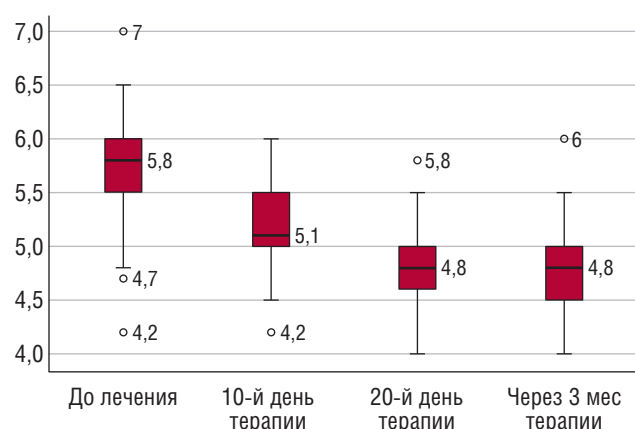


Рис. 7. Динамика pH влагалищного отделяемого за период наблюдения

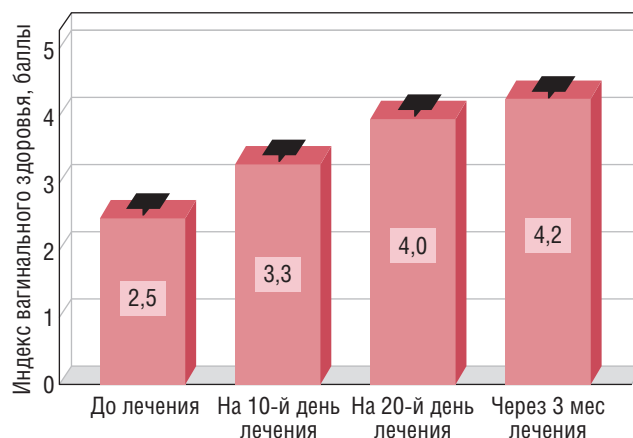
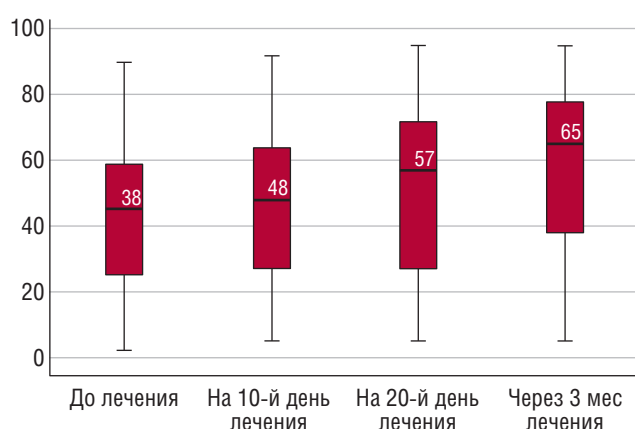


Рис. 8. Динамика индекса вагинального здоровья в период наблюдения

**Таблица 7.** Динамика показателя индекса вагинального здоровья за период наблюдения

| Показатель | Этап наблюдения, Ме [IQR] |                |                |             | p                                                                                                                                      |
|------------|---------------------------|----------------|----------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | до лечения                | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес |                                                                                                                                        |
| ИВЗ, баллы | 2 [2–3]                   | 3 [3–4]        | 4 [4–4]        | 4 [4–5]     | $<0,001^*$<br>$p_{1,2}<0,001^*$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}<0,001^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3,4}=0,063$ |

**Рис. 9.** Динамика баллов опросника FSFI за период наблюдения**Таблица 9.** Динамика баллов опросника «Оценка качества жизни при менопаузе» за период наблюдения

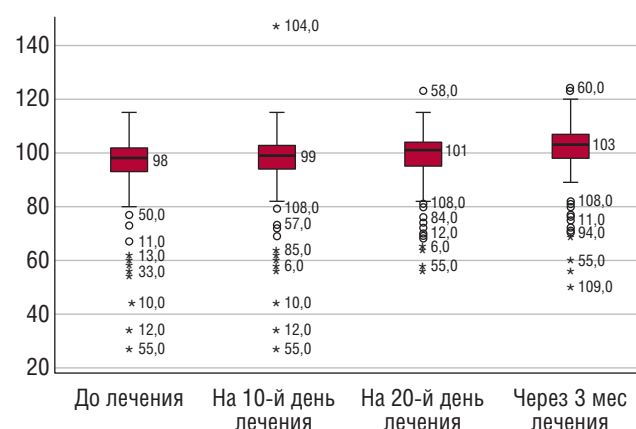
| Показатель                                 | Этап наблюдения, Ме [IQR] |                |                |              | p                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | до лечения                | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес  |                                                                                                                                       |
| Оценка качества жизни при менопаузе, баллы | 98 [93–102]               | 99 [94–103]    | 101 [95–104]   | 103 [98–107] | $<0,001^*$<br>$p_{1,2}=0,09$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}=0,018^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3,4}=0,001^*$ |

начала терапии прирост баллов по опроснику FSFI был зарегистрирован уже у 83,6% участниц, причем обращает внимание факт сохраняющегося дальнейшего прироста ( $p<0,001$ ) в сравнении с визитом 3 – окончанием курсовой терапии (см. табл. 8).

Представляли особый интерес результаты анкетирования пациенток по опроснику «Оценка качества жизни при менопаузе». Проведенный анализ показал, что качество жизни

**Таблица 8.** Динамика оценки сексуальной функции участниц исследования по результатам опросника FSFI за период наблюдения

| Показатель  | Этап наблюдения, Ме [IQR] |                |                |             | p                                                                                                                                        |
|-------------|---------------------------|----------------|----------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | до лечения                | через 10±2 дня | через 20±2 дня | через 3 мес |                                                                                                                                          |
| FSFI, баллы | 38 [25–59]                | 48 [27–64]     | 57 [27–72]     | 65 [38–78]  | $<0,001^*$<br>$p_{1,2}=0,004^*$<br>$p_{1-3}<0,001^*$<br>$p_{2,3}<0,001^*$<br>$p_{1-4}<0,001^*$<br>$p_{2-4}<0,001^*$<br>$p_{3,4}<0,001^*$ |

**Рис. 10.** Динамика баллов опросника для оценки качества жизни при менопаузе за период наблюдения

\* – одно из значений, отличное от медианы.

участниц исследования имело тенденцию к улучшению уже после 10 дней терапии (табл. 9), и к визиту 3 были достигнуты значимые различия в сравнении как со стартом лечения, так и с визитом 2.

Эта динамика в той или иной мере прослеживается на диаграмме (рис. 10).

Через 10 дней терапии значимые различия по баллам опросника имели 49,0% респонденток, к моменту окончания курса лечения этот показатель вырос в 1,3 раза (64,8%,  $p<0,001$ ). Через 3 мес наблюдения с момента начала терапии увеличение баллов опросника по оценке качества жизни в менопаузе было зарегистрировано уже у 70,3% пациенток, и, что важно, имел место статистически значимый прирост даже в сравнении с визитом 3 ( $p=0,001$ ). Это подтверждает современные представления о значимости симптомов ВВА в формировании физического и психосоциального неблагополучия женщин в период постменопаузы.

Анализ, проведенный в рамках дифференцированной оценки эффекта от терапии препаратом Блиссель в зависимости от возрастной категории (табл. 10), позволил установить, что максимально быстрый и полный ответ на терапию по показателям pH, индексов вагинального здоровья и сексуальной функции был получен у пациенток 61–65 лет, в то



причем в период пассивного наблюдения она сохранялась вплоть до 90 дней с момента старта терапии [ $Me = 4,8$  (4,5–5,0),  $p < 0,001$ ]. Быстрота терапевтического ответа, на наш взгляд, обусловлена интеграцией свойств обоих компонентов, входящих в состав Блиссель, их синергичному влиянию на вагинальный эпителий спустя 3 мес после начала лечения: улучшение значения зрелости влагалищного эпителия регистрировали у 92,8% участниц исследования [ $Me = 65$  (50–70),  $p < 0,001$ ], повышение индекса вагинального здоровья – у 93,3% [ $Me = 4$  (4–5),  $p < 0,001$ ].

Не меньшее значение суммация терапевтических свойств поликарбофильного геля [27, 28] и микродозы эстриола имеет в достижении значимого улучшения сексуальной функции пациенток в постменопаузе с ВВА. При этом увеличение баллов по опроснику FSFI ( $p < 0,001$ ) также отмечается уже через 10 дней применения препарата. К окончанию же лечения, согласно инструкции к препарату, значимое улучшение балльного показателя по опроснику FSFI имеет место у 76,4% пациенток [ $Me = 57$  (27–72),  $p < 0,001$ ]. В динамике через 70 дней на фоне отмены терапии увеличение баллов по опроснику FSFI регистрируется уже в 83,6% наблюдений, причем обращает внимание факт продолжающегося прироста [ $Me = 65$  (38–78),  $p < 0,001$ ] в сравнении с визитом, констатирующим окончание курса лечения.

С точки зрения улучшения качества жизни пациенток с сухостью влагалища на фоне атрофического вагинита в постменопаузе использование вагинального геля Блиссель также сопровождается положительной динамикой уже после 10 дней лечения (49,0%). Согласно полученным данным, на момент окончания курса терапии сумма баллов по «Опроснику качества жизни в постменопаузе» возросла в 1,3 раза [64,8%,  $Me = 101$  (95–104),  $p < 0,001$ ] и, что крайне важно, значимый рост баллов оценки качества жизни сохранялся в течение последующих 70 дней наблюдения [70,3%,  $Me = 103$  (98–107),  $p = 0,001$ ]. Что касается возрастных категорий, то наибольшее улучшение по большинству показателей было отмечено в группе 61–65 лет, однако качество жизни наиболее быстро улучшалось в когорте пациенток 56–60 лет.

Полученные результаты наблюдательного продольного исследования продемонстрировали безопасность применения препарата Блиссель – вагинального мукоадгезивного геля с содержанием 50 мкг эстриола (С.А. Италфармако, Испания) у женщин в постменопаузе с вагинальной атрофией. Курсовая терапия хорошо переносится, дает быстрый клинический эффект при отсутствии нежелательных явлений и способствует улучшению качества жизни пациенток. Это определяет полную удовлетворенность пациенток и врачей итогами применения препарата в соответствии с зарегистрированным в инструкции показанием.

## Заключение

Подводя итог проведенному исследованию, можно заключить, что:

- препарат Блиссель, вагинальный мукоадгезивный гель с содержанием 50 мкг эстриола (С.А. Италфармако, Испания), при его использовании в 1 аппликаторной дозе вагинально в сутки в течение 20 дней клинически

эффективен ( $p < 0,001$ ) для местного лечения сухости слизистой оболочки влагалища у женщин в постменопаузе с атрофическим вагинитом. Достигнутая динамика сохраняется на протяжении последующих 70 дней, несмотря на отмену терапии (через 90 дней от начала лечения: умеренные/обильные вагинальные выделения – 93,5%; умеренная/нормальная увлажненность – 91,3%; хорошая/отличная эластичность ткани – 71,7%; отсутствие контактной кровоточивости – 100%);

- на фоне курсовой терапии вагинальным гелем Блиссель уже через 10 дней имеет место значимая положительная динамика показателя pH влагалищного отделяемого, которая продолжает нарастать до окончания лечения [ $Me = 4,8$  (4,5–5,0),  $p < 0,001$ ] и в течение последующих 70 дней [4,8 (4,6–5,0),  $p = 0,188$ ], несмотря на отмену терапии (94,5%; в сравнении с показателем на момент начала лечения –  $p < 0,001$ );
- клинико-лабораторная динамика на фоне терапии гелем Блиссель опосредуется синергичным влиянием на вагинальный эпителий обоих его компонентов (поликарбофильный гель и микродоза эстриола): спустя 3 мес после начала лечения улучшение значения зрелости влагалищного эпителия регистрируется у 92,8% женщин [ $Me = 65$  (50–70),  $p < 0,001$ ], повышение индекса вагинального здоровья – у 93,3% пациенток [ $Me = 4$  (4–5),  $p < 0,001$ ];
- курсовая терапия сухости влагалища у пациенток в постменопаузе на фоне атрофического вагинита с использованием вагинального геля Блиссель сопровождается значимым улучшением сексуальной функции (увеличение баллов по опроснику FSFI,  $p < 0,001$ ) уже через 10 дней применения препарата. К окончанию лечения значимые улучшения балльного показателя по опроснику FSFI отмечаются у 76,4% пациенток [ $Me = 57$  (27–72),  $p < 0,001$ ]. В динамике через 70 дней на фоне отмены терапии увеличение баллов по опроснику FSFI регистрируется уже в 83,6% наблюдений, причем обращает внимание факт продолжающегося прироста [ $Me = 65$  (38–78),  $p < 0,001$ ] в сравнении с окончанием курсовой терапии;
- курсовая терапия вагинальным гелем Блиссель способствует значимому улучшению качества жизни пациенток с сухостью влагалища на фоне атрофического вагинита в постменопаузе. Балльный показатель оценки качества жизни у пациенток начинает значительно меняться в лучшую сторону уже после 10 дней от начала лечения (49,0%). К моменту окончания терапии (3 нед) он возрастает в 1,3 раза [64,8%,  $Me = 101$  (95–104),  $p < 0,001$ ], и, что крайне важно, значимый рост суммы баллов оценки качества жизни сохраняется в течение последующих 70 дней [70,3%,  $Me = 103$  (98–107),  $p = 0,001$ ];
- в выборке 165 пациенток, получивших курс лечения в течение 20 дней и обследованных в динамике спустя 3 мес от начала лечения, не зарегистрировано ни одного НЯ при полной удовлетворенности пациенток и врачей итогами применения препарата в соответствии с зарегистрированным в инструкции показанием.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Радзинский Виктор Евсеевич (Viktor E. Radzinskiy)** – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: radzinsky@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7428-0469>

**Хамошина Марина Борисовна (Marina B. Khamoshina)\*** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: mbax999@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>

**Артымук Наталья Владимировна (Natalia V. Artymuk)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов»; главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, Кемерово, Российская Федерация

E-mail: artymuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

**Долгушина Валентина Федоровна (Valentina F. Dolgyshina)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

**Карахалис Людмила Юрьевна (Liudmila Yu. Karakhalis)** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО КубГМУ; Перинатальный центр, ГБУЗ ККБ № 2, член МАРС, Краснодар, Российская Федерация

E-mail: lomela@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>

**Любичкая Наталья Владимировна (Nataly V. Lubitskaya)** – заведующий женской консультацией, ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 1»; главный внештатный акушер-гинеколог по амбулаторно-поликлическому звену Самары и Самарской области, Самара, Российская Федерация

E-mail: nvlub@bk.ru

<https://orcid.org/0009-0007-3054-952X>

**Маркова Светлана Станиславовна (Svetlana S. Markova)** – врач – акушер-гинеколог высшей категории, заведующий гинекологическим отделением поликлиники, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Российская Федерация

E-mail: markovasve@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-4909-2367>

**Мокринская Елена Абрамовна (Elena A. Mokrinskaya)** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, заведующий женской консультацией, врач – акушер-гинеколог, ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск», Челябинск, Российская Федерация

E-mail: elena.m1411@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0009-4818-5976>

**Огурцова Татьяна Александровна (Tatiana A. Ogyrtsova)** – врач – акушер-гинеколог высшей категории, ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Российская Федерация

E-mail: ogurtsovata@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6180-0288>

**Оразов Мекан Рахимбердыевич (Mekan R. Orazov)** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: omekan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

**Соколова Татьяна Михайловна (Tatiana M. Sokolova)** – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО НГМУ, Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: tatyana3965@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3435-3536>

**Тулупова Марина Сергеевна (Marina S. Tulupova)** – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог, главный врач, МЦ ООО «Парацельс», Владивосток; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: paracels.kdmc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1017-6299>

\* Автор для корреспонденции.

**Ярмолинская Мария Игоревна (Mariya I. Yarmolinskaya)** – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделом гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра инновационных методов диагностики и терапии эндометриоза, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

## ЛИТЕРАТУРА

- [https://ru.wikipedia.org/wiki/Ожидаемая\\_продолжительность\\_жизни#С\\_середины\\_XX\\_века\\_по\\_настоящее\\_время](https://ru.wikipedia.org/wiki/Ожидаемая_продолжительность_жизни#С_середины_XX_века_по_настоящее_время)
- <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207>
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевого тракта в постменопаузе // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68, № 6. С. 157–163. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13198> (in Russian)
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации от 2021 г. «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2) (дата обращения: 05.03.2024).
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19, N 2. P. 109–150. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Palma F., Xholli A., Cagnacci A.; as the writing group of the AGATA study. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study // Maturitas. 2018. Vol. 108. P. 18–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.007>
- Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M., Panay N.; EVES Study Investigators, The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause // Climacteric. 2018. Vol. 21, N 3. P. 286–291. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
- The North American Menopause Society. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women // Menopause. 2014.
- The North American Menopause Society. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women // Menopause. 2017.
- Балан В.Е., Ковалева Л.А. Гормоны и урогенитальный тракт // Шейка матки, влагалище, вульва / Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. Москва : Меди-абюро StatusPraesens, 2014. С. 741–777.
- Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy // Maturitas. 2010. Vol. 67, N 3. P. 233–238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.001>
- Клинические рекомендации. Недержание мочи. Рубрикатор Министерства здравоохранения РФ. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/8\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/8_1)
- Cox S., Nasser R., Rubin R.S., Santiago-Lastra Y. Genitourinary syndrome of menopause // Med. Clin. North Am. 2023. Vol. 107, N 2. P. 357–369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.017>
- Nucci M., Parra-Herran C. (eds). Gynecologic Pathology. 2nd ed. Elsevier, 2020. ISBN: 9780323359092.
- Bleibel B., Nguyen H. Vaginal atrophy [updated 2021 Feb 2] // StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2021 Jan. PMID: 32644723.
- Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Panay N.; EVES Study investigators, The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey // Menopause. 2019. Vol. 26, N 5. P. 485–491. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>
- Kingsberg S.A., Krychman M., Graham S., Bernick B., Minkin S. The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment // J. Sex. Med. 2017. Vol. 14, N 3. P. 413–424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.010>
- Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: an EMAS clinical guide // Maturitas. 2021. Vol. 148. P. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
- Rees M., Perez-Lopez F.R., Ceasu I., Depypere H., Erel T., Lambrinoudaki I. et al.; EMAS. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy // Maturitas. 2012. Vol. 73, N 2. P. 171–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.009>
- Bhupathiraju S.N., Grodstein F., Stampfer M.J., Willett W.C., Crandall C.J., Shifren J.L., et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study // Menopause. 2018. Vol. 26, N 6. P. 603–610. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
- Nuno Aquilino Muiños Fernández, José Ignacio Pardo González de Quevedo, Maria Pilar Diaz-Merino Martinez, Maria Palma Santisteban, Eva Garcia Aguilar. Efficacy of a 0.005% estriol vaginal gel in preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women with vaginal atrophy. Blissure study // Maturitas. 2023. Vol. 173. P. 97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.207>
- Hirschberg A.L., Sánchez-Rovira P., Presa-Lorite J. et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Menopause. 2020. Vol. 27, N 5. P. 526–534. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>
- Cano A., Estévez J., Usandizaga R. et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study // Menopause. The Journal of The North American Menopause Society. 2012. Vol. 19, N 10. P. 1130–1139. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182518e9a>
- Lázaro-Carrasco de la Fuente J., Cuerva González M., González Rodríguez S., Delgado Marín J.L., Cuevas Castillo C., Nieto Magro C. Early effect of 0.005% estriol vaginal gel on symptoms and signs of vulvovaginal atrophy // J. Menopausal Med. 2022. Vol. 28, N 2. P. 60–69. DOI: <https://doi.org/10.6118/jmm.21038>
- Дикке Г.Б., Гурская Т.Ю., Прокофьева С.В. и др. Эффективность и безопасность вагинального эстриола в ультранизкой дозе в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание III фазы // Акушерство и гинекология. 2022. № 12. С. 146–156.
- dos Santos C.C.M., Uggioni M.L.R., Colonetti T. et al. Hyaluronic acid in postmenopause vaginal atrophy: a systematic review // J. Sex. Med. 2021. Vol. 18. P. 156–166.
- Cagnacci A., Barattini D.F., Casolati E. et al. Polycarbophil vaginal moisturizing gel versus hyaluronic acid gel in women affected by vaginal dryness in late menopausal transition: a prospective randomized trial // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2022. Vol. 270. P. 239–245.
- Fiorilli A., Molteni B., Milani M. Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005. Vol. 120, N 2. P. 202–205.
- Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function // J. Sex Marital Ther. 2000. Vol. 26. P. 191–208.
- Апохилина И.А., Горбунова Е.А. Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов в России. Медицинский Совет. 2017. № 13. С. 157–164. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-157-164>
- Machado R.M., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal semisolid products: Technological performance considering physiologic parameters // Eur. J. Pharm Sci. 2017. Vol. 109. P. 556–568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.009>
- Инструкция по применению лекарственного средства препарата Блиссель, вагинальный мукоадгезивный гель с содержанием 50 мкг эстриола. URL: [https://www.italfarmaco.ru/wp-content/uploads/2024/06/manual\\_bliissel.pdf](https://www.italfarmaco.ru/wp-content/uploads/2024/06/manual_bliissel.pdf)

## REFERENCES

- [https://ru.wikipedia.org/wiki/Ожидаемая\\_продолжительность\\_жизни#С\\_середины\\_XX\\_века\\_по\\_настоящее\\_время](https://ru.wikipedia.org/wiki/Ожидаемая_продолжительность_жизни#С_середины_XX_века_по_настоящее_время) (in Russian)
- <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207> (in Russian)
- Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2022; 68 (6): 157–63. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13198> (in Russian)
- Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines from 2021 "Menopause and climacteric state in women". URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2) (date of access March 05, 2024). (in Russian)
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19 (2): 109–50. DOI: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Palma F., Xholli A., Cagnacci A.; as the writing group of the AGATA study. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study. Maturitas. 2018; 108: 18–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.007>
- Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M., Panay N.; EVES Study Investigators, The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. Climacteric. 2018; 21 (3): 286–91. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>

8. The North American Menopause Society. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014; 21 (10): 1038–62.
9. The North American Menopause Society. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2017.
10. Balan V.E., Kovaleva L.A. Hormones and the urogenital tract. S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova (eds). *Cervix, Vagina, Vulva*. Moscow: Mediabyuro StatusPraesens, 2014: 741–77. (in Russian)
11. Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010; 67 (3): 233–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.001>
12. Clinical guidelines. Urinary incontinence. Rubricator of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/8\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/8_1) (in Russian)
13. Cox S., Nasser R., Rubin R.S., Santiago-Lastra Y. Genitourinary syndrome of menopause. *Med Clin North Am*. 2023; 107 (2): 357–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.017>
14. Nucci M., Parra-Herran C. (eds). *Gynecologic Pathology*. 2nd ed. Elsevier, 2020. ISBN: 9780323359092.
15. Bleibel B., Nguyen H. Vaginal atrophy. [updated 2021 Feb 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021 Jan. PMID: 32644723.
16. Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Panay N.; EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019; 26 (5): 485–91. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>
17. Kingsberg S.A., Krychman M., Graham S., Bernick B., Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med*. 2017; 14 (3): 413–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.010>
18. Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A., et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021; 148: 55–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
19. Rees M., Perez-Lopez F.R., Ceasu I., Depypere H., Erel T., Lambrinoudaki I., et al.; EMAS. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas*. 2012; 73 (2): 171–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.06.009>
20. Bhupathiraju S.N., Grodstein F., Stampfer M.J., Willett W.C., Crandall C.J., Shifren J.L., et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018; 26 (6): 603–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
21. Nuno Aquilino Muiños Fernández, José Ignacio Pardo González de Quevedo, Maria Pilar Diaz-Merino Martinez, Maria Palma Santisteban, Eva Garcia Aguilar. Efficacy of a 0.005% estriol vaginal gel in preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Blissure study*. *Maturitas*. 2023; 173: 97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.207>
22. Hirschberg A.L., Sánchez-Rovira P., Presa-Lorite J., et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2020; 27 (5): 526–34. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>
23. Cano A., Estévez J., Usandizaga R., et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause. The Journal of The North American Menopause Society*. 2012; 19 (10): 1130–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182518e9a>
24. Lázaro-Carrasco de la Fuente J., Cuerva González M., González Rodríguez S., Delgado Marín J.L., Cuevas Castillo C., Nieto Magro C. Early effect of 0.005% estriol vaginal gel on symptoms and signs of vulvovaginal atrophy. *J Menopausal Med*. 2022; 28 (2): 60–9. DOI: <https://doi.org/10.6118/jmm.21038>
25. Dikke G.B., Gurskaya T.Yu., Prokof'eva S.V., et al. Efficacy and safety of ultra-low dose vaginal estriol in the therapy of genitourinary syndrome of menopause: a phase III multicenter randomized controlled trial. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2022; (12): 146–56. (in Russian)
26. dos Santos C.C.M., Uggioni M.L.R., Colonetti T., et al. Hyaluronic acid in postmenopause vaginal atrophy: a systematic review. *J Sex Med*. 2021; 18: 156–66.
27. Cagnacci A., Barattini D.F., Casolati E., et al. Polycarbophil vaginal moisturizing gel versus hyaluronic acid gel in women affected by vaginal dryness in late menopausal transition: a prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 270: 239–45.
28. Fiorilli A., Molteni B., Milani M. Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 120 (2): 202–5.
29. Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000; 26: 191–208.
30. Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Genitourinary syndrome in menopause: how is it treated in Russia? Results of the survey of obstetricians and gynaecologists. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2017; (13): 157–64. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-157-164> (in Russian)
31. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal semisolid products: Technological performance considering physiologic parameters. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 109: 556–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.009>
32. Instructions for use of the medicinal product Blissel, a vaginal mucoadhesive gel containing 50 mcg estriol. URL: [https://www.italfarmaco.ru/wp-content/uploads/2024/06/manual\\_blissel.pdf](https://www.italfarmaco.ru/wp-content/uploads/2024/06/manual_blissel.pdf) (in Russian)