

Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе

Е.В. Тихомирова, ORCID: 0000-0002-2977-323X, e-mail: heltik03@gmail.com

В.Е. Балан[✉], ORCID: 0000-0002-2364-6838, e-mail: balanmed@gmail.com

О.С. Фомина-Нилова, ORCID: 0000-0003-4956-6681, e-mail: ru_bella@mail.ru

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22

Резюме

При наступлении менопаузы одновременно с вазомоторными начинают проявляться урогенитальные симптомы: болезненность, зуд и сухость во влагалище, диспареуния и т. д. Развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте резко снижает качество жизни и является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочевых путей. Более 60% женщин в постменопаузе, не принимающих системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ), страдают проявлениями урогенитальной атрофии.

В статье рассматриваются различные методы лечения генитоуринарного синдрома (ГУМС), оценивается их эффективность. В качестве первой линии терапии рекомендуются негормональные смазочные гели. При средней и тяжелой степени вульвовагинальной атрофии и при отсутствии противопоказаний применяется локальное интравагинальное введение эстрогенов. Женщины, страдающие эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями, могут использовать низкие дозы локальных эстрогенов на фоне приема тамоксифена. Представлены и новые перспективные средства для лечения ГУМС: оспемифен – пероральный активный селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), лазерная терапия, дегидроэпиандростерон. Несмотря на то что урогенитальная атрофия является распространенным заболеванием, частота применения локальных эстрогенов в качестве терапии низкая. Основные принципы лечения урогенитальной атрофии – облегчение симптомов и восстановление нормального кровоснабжения в стенке и слизистой оболочке вагинального эпителия и уротелия. Лечение необходимо начинать рано, а время ответа на терапию будет зависеть от степени исходной атрофии. Вагинальные увлажнители и смазочные средства могут использоваться в сочетании с натуральными эстрогенами или отдельно от них в случаях, когда существуют медицинские противопоказания к лечению эстрогенами.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, сексуальная дисфункция, негормональные увлажняющие средства, терапия, оспемифен, дегидроэпиандростерон

Для цитирования: Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе. *Медицинский совет.* 2020;(13):91–96. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-91-96.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current treatment options for genitourinary syndrome

Elena V. Tikhomirova, ORCID: 0000-0002-2977-323X, e-mail: heltik03@gmail.com

Vera E. Balan[✉], ORCID: 0000-0002-2364-6838, e-mail: balanmed@gmail.com

Olga S. Fomina-Nilova, ORCID: 0000-0003-4956-6681, e-mail: ru_bella@mail.ru

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia

Abstract

At the onset of menopause, the urogenital symptoms begin to develop simultaneously with vasomotor symptoms: vaginal soreness, itching and dryness, dyspareunia, etc. The development of atrophic changes in the urogenital tract greatly reduces the quality of life and is a risk factor for the development of recurrent urinary tract infections. More than 60% of postmenopausal women, who do not take systemic menopausal hormone therapy (MHT), suffer from vaginal atrophy experience symptoms.

The article discusses and evaluates effectiveness of various therapies for genitourinary syndrome of menopause (GSM). Non-hormonal lubricating gels are recommended as the first-line therapy. Local intravaginal administration of estrogens is used in moderate to severe vulvovaginal atrophy and in the absence of contraindications. Women with estrogen-dependent cancers can use low doses of local estrogen against the background of Tamoxifen therapy. New promising therapies for GSM are presented: ospemifene, an oral active selective estrogen receptor modulator (SERM), laser therapy, dehydroepiandrosterone.

Even though the urogenital atrophy is a common disease, administration frequency of local estrogens as therapy is low. Basic principles for treatment of urogenital atrophy include alleviation of symptoms and restoration of normal blood supply to the vaginal epithelium and urothelium wall and mucous membrane. The therapy should be initiated early and the response time to therapy will depend on the degree of baseline atrophy. Vaginal moisturizers and lubricants can be used in combination with or separately from natural estrogens in cases when patients have medical contraindications to estrogen treatment.

Keywords: genitourinary menopausal syndrome, sexual dysfunction, non-hormonal moisturizers, therapy, Ospemifene, dehydroepiandrosterone

For citation: Tikhomirova E.V., Balan V.E., Fomina-Nilova O.S. Current treatment options for genitourinary syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):91–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-91-96.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

При наступлении климакса одновременно с вазомоторными симптомами, еще в период перехода в менопаузу, начинают проявляться урогенитальные симптомы (УГС) (болезненность, зуд и сухость во влагалище, диспареуния), усиливающиеся в период постменопаузы. Развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте резко снижает качество жизни, является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочевых путей.

Симптомы генитоуринарного синдрома (ГУМС) (зуд, сухость и болезненность во влагалище, недержание мочи, пролапс органов малого таза) усугубляются по мере снижения уровня эстрогенов.

ГУМС встречается у 30% женщин, достигших 55 лет, и у 75% женщин, достигших 70 лет. Однако частоту атрофических изменений в популяции оценить трудно, поскольку многие женщины воспринимают эти симптомы как неизбежные признаки старения и не обращаются за помощью¹ [1–3].

В среднем более 60% женщин в постменопаузе, не принимающих системную менопаузальную гормональную терапию (МГТ), страдают проявлениями урогенитальной атрофии. Около 25% женщин, получающих низкодозированную системную МГТ, продолжают испытывать симптомы урогенитальной атрофии [4]. Большинство пациенток неохотно обсуждают интимные проблемы со своими докторами, но и весьма низок интерес медицинских работников к этой проблеме. Вопросы о симптомах ГУМС задаются редко, вероятно, потому, что это может привести в дальнейшем к длительным и малоприятным дискуссиям о психосексуальных нарушениях.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА

Рецепторы к эстрогенам находятся в плоскоклеточном эпителии проксимальной и дистальной уретры, в сфинктере уретры, треугольнике мочевого пузыря [5], крестцово-маточных связках, мышцах тазового дна [6] и влагалищной стенке. Подсчитано, что 1–6% рецепторов к эстрогенам расположено на разных участках урогенитального тракта. Это полностью согласуется с тем, что мочевой пузырь и влагалище развиваются из одного эмбриологического источника – урогенитального синуса, и объясняет наличие как вагинальных, так и мочевых симптомов, связанных с урогенитальным старением, хотя последние очень часто игнорируются и считаются чисто урологическими проявлениями [7]. Дефицит эстрогенов может привести к уменьшению и потере эластичности влагалищной стенки вместе с уменьшением выделений и истончением вагинального эпителия [8, 9]. Отсутствие транссудата усиливает травмирование и истончение вагинального эпителия, увеличивая риск микротравм и развития инфекционных осложнений.

Этот риск возрастает из-за истощения запасов гликогена в клетках вагинального эпителия, уменьшения колонизации лактобактериями, приводящего к повышению pH влагалища и уменьшению естественной кислотности, которая обычно и создает препятствие для развития инфицирования.

Выделения, возникающие вследствие ишемии в атрофическом и истонченном вагинальном эпителии, очень часто ошибочно принимаются за проявления инфекции, но это исключается при правильно проведенном обследовании, поскольку при аэробной инфекции симптомы сопровождаются неприятным запахом. Точно так же и болезненность в мочевом пузыре: частота мочеиспусканий и urgency (неотложность) при мочеиспускании могут быть ошибочно приняты за проявления истинной инфекции мочевыводящих путей, но могут представлять собой и атрофический псевдоцистит. Для дифференциальной диагностики следует использовать анализ средней порции мочи. Эстрогенный дефицит может приводить к сокращению передачи нервных импульсов, изменять чувствительность, так что ранее приятные эротические ощущения теперь могут восприниматься как боль; развитие ишемии вследствие снижения кровотока и количества сосудистых сплетений еще больше усугубляют ситуацию [10].

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА

Негормональные смазочные гели

Основные принципы лечения урогенитальной атрофии – облегчение симптомов и восстановление нормального кровоснабжения в стенке и слизистой оболочке вагинального эпителия и уротелия. Лечение необходимо начинать рано, а время ответа на терапию будет зависеть от степени исходной атрофии. Большинство авторов согласны с тем, что для достижения максимального улучшения требуется три-четыре месяца, а результаты некоторых работ показывают, что у пациенток с тяжелой степенью атрофии улучшение начинается только после шести месяцев терапии.

Кратковременные, по 3–4 месяца, курсы лечения могут приводить к рецидиву симптомов (болезненности и сухости во влагалище) уже в течение года. В разных странах врачи работают в соответствии с различными клиническими рекомендациями. В большинстве стран локальное применение эстрогенов можно назначать на неопределенный срок с ежегодным обследованием. Это же подтверждается и многими международными рекомендациями: NAMS 2013, 2016, 2017 гг., NICE и др.

Многие негормональные увлажняющие средства являются доступными и безрецептурными. В основном эти препараты представляют собой комбинацию защитных средств и увлажнителей на водорастворимой основе и используются при сухости во влагалище во время полового акта. Однако они не обеспечивают долговременного эффекта и не восстанавливают нормальную микрофлору [11, 12]. Некоторые увлажнители изготавливаются на основе масла и на водорастворимой основе и

¹ Амирова Ж.С. Оптимизация диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии: дис. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. 152 с.

могут использоваться одновременно, в этом случае получается эффект «двойного скольжения», так как масло и вода не смешиваются. Некоторые увлажнители являются гидрофильными, задерживают воду и помогают удерживать влагу в поверхностных клетках эпителия влагалища для увеличения продолжительности эффекта. Также влагалищные увлажнители могут использоваться в сочетании с эстрогенами. Недавнее исследование показало различие между некоторыми из имеющихся в продаже увлажняющих средств. Было предложено выбрать продукты, которые имеют оптимально сбалансированную осмолярность и pH, поскольку они более физиологически похожи на естественные вагинальные выделения [13]. Смазочные материалы и увлажнители особенно актуальны для женщин с наличием абсолютных противопоказаний к применению эстрогенов, например для пациенток с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы (ИА).

Тем женщинам, которые живут половой жизнью, можно рекомендовать использовать увлажнители на основе масла для сохранения целостности и, соответственно, эффективности презервативов. Это особенно важно в период ранней постменопаузы, когда беременность еще возможна, а также необходимо для профилактики заболеваний, передающихся половым путем [14]. Например, интимный гель-смазка Durex® Naturals (Нейчуралз) – легкий и нежный лубрикант, довольно жидкой консистенции, прозрачный, нелипкий и немажливый, с нейтральным ароматом. В состав данного геля на водной основе не входят ароматизаторы и красители, которые могут способствовать раздражению нежной, чувствительной кожи интимной зоны, он не содержит эстриол, поэтому может применяться женщинами, которым противопоказана гормональная терапия, в том числе локальная, и может использоваться с презервативами.

Гормональные препараты

Итак, первой линией терапии ГУМС является применение негормональных смазочных гелей. Однако если у пациентки остаются жалобы и дискомфорт, а при осмотре выявлена тяжелая степень вульвовагинальной атрофии, то при отсутствии противопоказаний необходимо начать локальное интравагинальное введение эстрогенов и использовать их до тех пор, пока это необходимо (тогда как ранее часто рекомендовалось применять их не дольше трех месяцев).

При длительном применении локальных эстрогенов нет риска возникновения гиперплазии эндометрия и, следовательно, нет необходимости в ультразвуковом мониторинге эндометрия или дополнительном назначении прогестагена для защиты эндометрия^{2,3} [15–17].

Абсорбция эстрогена проявляется в наибольшей степени в течение первых нескольких дней лечения, когда в эпителии влагалища выражена атрофия, отмечается

истончение и повышенная кровоточивость его стенки. Как только эпителий восстанавливается, абсорбция локального эстрогена уменьшается, и поэтому можно переходить на более низкие дозы эстрогена, что предотвращает рецидив атрофии.

Локальная терапия урогенитальной атрофии включает использование натуральных эстрогенов в таблетированном виде, в виде колец с эстрадиолом или применение более слабого эстрогена-эстриола в виде крема. При применении эстрадиола в виде таблеток или кольца концентрация его в крови очень низкая и равна или меньше эндогенного уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе. Более высокая концентрация его выявляется во время применения эстриола в виде крема [18], но поскольку эстриол является слабым эстрогеном, который не превращается в эстрадиол, системные эффекты его крайне ограничены. Отсутствие системного эффекта эстриола объясняется временем связывания с рецептором, не превышающим 4 ч.

Все пути введения эстрогенов эффективны при лечении урогенитальной атрофии, а препараты вагинального введения с низкой дозой столь же эффективны, как и системная МГТ [19]. Местное лечение следует начинать, как только появляются симптомы урогенитальной атрофии. Низкие дозы вагинальных препаратов эффективны при сухости, зуде во влагалище и диспареунии⁴ [19], они также снижают риск возникновения восходящих инфекций мочевых путей. Установлено, что эстрогены превосходят по эффективности плацебо при лечении недержания мочи, поллакиурии, ноктурии и ургентности. Применение локальных эстрогенов значительно увеличивает емкость мочевого пузыря при первом позыве, максимальный объем мочевого пузыря по уродинамическим критериям [20]. Небольшое рандомизированное исследование показало, что в случае доказанной гиперактивности детрузора М-холинолитики в сочетании с менопаузальной гормональной терапией превосходят эффективность только М-холинолитиков, хотя оба они превосходят эффективность плацебо [21, 22].

В руководстве NICE также отмечено, что атрофические изменения присутствуют и при гиперактивном мочевом пузыре (ГМП), поэтому локальные эстрогены следует назначать в сочетании с М-холинолитиками [22, 23]. Натуральные эстрогены не влияют на результаты лечения стрессового недержания мочи, но в целом наблюдается улучшение уродинамических критериев. Не установлено существенного объективного снижения объема потери мочи при кашле, хотя максимальное давление закрытия уретры значительно увеличивается при терапии эстрогенами⁵ [24]. Отдельные пациентки отмечают неудобство, связанное с использованием жидких или кремообразных препаратов.

Таблетированные формы и кольца, содержащие эстрогены, менее эффективны, чем кремы, но применение крема часто некомфортно из-за необходимости

² Амирова Ж.С. Оптимизация диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии: дис. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. 152 с.

³ NICE Menopause guideline: diagnosis and management [NG23]. November 2015.

⁴ NICE Menopause guideline: diagnosis and management [NG23]. November 2015.

⁵ NICE: Urinary incontinence in women: management Clinical guideline Published: 11 September 2013 nice.org.uk/guidance/cg171.

использования аппликатора. Очевидно, что назначение определенной формы препарата необходимо согласовывать с каждой пациенткой индивидуально [25].

Атрофические изменения в шейке матки могут затруднять оценку проведения онкоцитологического исследования. В возрастной группе, где программа скрининга проводится с пятилетним, а не с трехлетним интервалом, чрезвычайно важно, чтобы образцы цервикальных клеток были достаточными для адекватного исследования.

Более того, пациентки, у которых были выявлены атипические изменения на шейке матки, вряд ли вернутся для повторного исследования, если при взятии мазка они ощущали болезненность. Цилиндрический эпителий в менопаузе практически исчезает с влажной части шейки матки и находится в цервикальном канале, часто возникает атрезия цервикального канала, что затрудняет кольпоскопическую оценку. Для подготовки к цервикальному скринингу у женщин в постменопаузе, не принимающих системную МГТ, целесообразно использовать местные эстрогены в течение, по крайней мере, двух-трех месяцев.

Лечение климактерических нарушений у женщин, страдающих эстрогензависимыми онкологическим заболеваниями (рак молочной железы, тела и шейки матки, рак яичников), представляет особую проблему. Симптомы урогенитальной атрофии – болезненность во влагалище, зуд и диспареуния являются дополнительным психологическим бременем для онкологических больных, качество жизни которых трагически снижено. Большинство онкологов выступают против использования даже вагинальных эстрогенов у женщин, принимающих ингибиторы ароматазы. Но применение низких доз локальных эстрогенов возможно при приеме тамоксифена, так как антиэстрогенный эффект тамоксифена перекрывает системный эффект локального эстрадиола, однако это решение должно приниматься совместно с хирургами и онкологами. Иногда, если симптомы тяжелые и прогноз онкологического заболевания стабильно положительный, можно рассмотреть целесообразность замены у пациентки терапии ингибиторами ароматазы на лечение тамоксифеном и разрешить лечение местными эстрогенами. Это решение принимается вместе с онкологом. Изменения в терапии онкологических больных важны также и по гуманным соображениям, так как на поздних стадиях рака качество жизни является наиболее важным фактором [26]. Доступным средством уменьшения болезненности и других проявлений диспареунии у онкологических пациентов может стать интимная гель-смазка.

Оспемифен⁶

Оспемифен – это пероральный активный селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), который был лицензирован для использования в США с 2013 г. Биологическое действие опосредуется связыванием оспемифена и его основного метаболита с рецепторами эстрогенов. В настоящее время в Европе указывается на

возможность лечения оспемифеном умеренных и тяжелых симптомов атрофии вульвы и влагалища у женщин в постменопаузе, которым не может быть назначена терапия интравагинальными эстрогенами.

Оспемифен может использоваться у женщин с раком молочной железы после завершения лечения, хотя он не был официально изучен для данного показания. Кратковременные исследования показывают его эффективность при симптомах ГУМС [27, 28]. На сегодняшний день проведены клинические исследования с участием 2 500 пациенток, но это данные о применении оспемифена только в течение 12 нед., хотя есть сведения об эффективности и безопасности использования его в течение 52 нед. По-видимому, применение оспемифена безопасно для эндометрия [27, 29], и риск венозной тромбоэмболии минимален [30]. Основными причинами прекращения лечения были приливы (8,5%) и инфекции мочевых путей (6,5%).

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Вагинальная лазерная терапия сейчас предлагается в качестве амбулаторного лечения, которое не имеет побочных эффектов и обеспечивает заметное улучшение сексуальной функции. Теория основана на термоаблятивном воздействии на стенку влагалища, которое вызывает улучшение синтеза коллагена в вагинальной подслизистой оболочке. Лазерная терапия слизистой оболочки влагалища проводится с использованием аппликаторов, способствующих более быстрому заживлению и регенерации вагинальной стенки. Существуют аппараты как для лазера на углекислом газе [31], так и для инфракрасного или эрбиевого лазера [32, 33].

Результаты лечения демонстрируют уменьшение симптомов атрофии влагалища (диспареунии и сухости), а также отдельных симптомов недержания мочи и склерозирующего лихена. Последние исследования с длительностью наблюдения от 12 до 18 мес. проводились у небольшого числа женщин. Установлено, что для получения лечебного эффекта необходимо три-четыре сеанса по 30 мин. Повторные курсы лечения, как правило, проводятся через год. Полагают, что женщины с хорошим качеством коллагена реагируют быстрее [33], и лазерная терапия эффективнее в сочетании с локальными эстрогенами [31]. Побочные явления, в том числе ожоги, изменения менструального цикла, выделения из влагалища и развитие недержания мочи отмечены у 11% женщин. Лазерная терапия эффективнее при начале ее применения в перименопаузе или при появлении первых симптомов. Однако существуют работы, доказывающие неблагоприятное воздействие лазера на слизистую стенку влагалища [34, 35].

Дегидроэпиандростерон (DHEA)⁷

Дегидроэпиандростерон не оказывает системного влияния и во влагалище преобразуется в эстрадиол и андроген, первые исследования его выглядят многообе-

⁶ Препарат не зарегистрирован в России.

⁷ Препарат не зарегистрирован в России.

щающими. Он еще не зарегистрирован в Великобритании и России, и нет данных, подтверждающих его безопасность у пациенток с раком молочной железы в анамнезе. Также пока нет данных о его эффективности при гиперактивном мочевом пузыре.

Таким образом, несмотря на то что урогенитальная атрофия – распространенное заболевание, однако частота применения локальных эстрогенов для его лечения остается низкой. Все формы препаратов эстрогенов для локального применения эффективны, и поэтому следует учитывать предпочтение пациентки. Местное лечение эстрогенами является безопасным с точки зрения венозной тромбоэмболии и риска развития рака эндометрия и

молочной железы. Лечение следует продолжать длительно, так как после прекращения терапии возникает рецидив симптомов урогенитальной атрофии в любом сочетании. Вагинальные увлажнители и смазочные средства могут использоваться в сочетании с натуральными эстрогенами или отдельно от них в тех случаях, когда существуют медицинские противопоказания к лечению эстрогенами. Появляется информация о новых методах лечения, однако данных об их эффективности и безопасности еще очень мало.



Поступила / Received 07.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2020

Принята в печать / Accepted 01.09.2020

Список литературы / References

- Pitkin J. BMS – Consensus statement. *Post Reprod Health*. 2018;24(3):133–138. doi: 10.1177/2053369118795349.
- Levine K.B., Williams R.E., Hartmann K.E. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(4):661–666. doi: 10.1097/gme.0b013e31815a5168.
- Sarrel P.M. Effects of hormone replacement therapy on sexual physiology and behavior in postmenopause. *J Womens Health Genet Based Med*. 2000;9(5):25–32. doi: 10.1089/152460900318830.
- Dennerstein L., Randolph J., Taffe J., Dudley E., Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril*. 2002;77(4):42–48. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03001-7.
- Van Geelen J.M., van de Weijer P.H.M., Arnolds H.Th. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50–75 years. *Int Urogynecol J*. 2000;11:9–14. doi: 10.1007/pl00004023.
- Davila G.W., Singh A., Karapanagiotou I., Woodhouse S., Huber K., Zimberg S. et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):382–388. doi: 10.1067/mob.2003.23.
- Notelovitz M., Funk S., Nanavati N., Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556–562. doi: 10.1016/S0029-7844(01)01385-0.
- Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
- Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Menopause*. *J Sex Med*. 2014;11(12):2865–2872. doi: 10.1111/jsm.12686.
- Blakeman P.J., Hilton P., Bulmer J.N. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int*. 2000;86(1):32–38. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00724.x.
- Laan E., Everaerd W., Evers A. Assessment of female sexual arousal: response specificity and construct validity. *Psychophysiology*. 1995;32(5):476–485. doi: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb02099.x.
- Bygdeman M., Swahn M.L. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23(3):259–263. doi: 10.1016/0378-5122(95)00955-8.
- Biglia N., Peano E., Sgandurra P., Moggio G., Panuccio E., Magliardi M. et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(6):404–412. doi: 10.3109/09513591003632258.
- Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151–161. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.
- Banks J., Batty G.D., Nazroo J., Steptoe A. *The dynamics of ageing: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002–15 (Wave 7)*. 2016. Available at: <https://www.ifs.org.uk/publications/8696>.
- Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3.
- Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009;12(2):91–105. doi: 10.1080/13697130802585576.
- Ulrich L.S., Naessens T., Elia D., Goldstein J.A., Eugster-Hausmann M. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(3):228–237. doi: 10.3109/13697137.2010.481058.
- Constantine G.D., Simon J.A., Pickar J.H., Archer D.F., Kushner H., Bernick B. et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? A phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2017;24(4):409–416. doi: 10.1097/GME.0000000000000786.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E., de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):15–20. doi: 10.1007/s001920170088.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(10):892–897. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x.
- Labrie F., Archer D.F., Koltun W., Vachon A., Young D., Frenette L. et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243–256. doi: 10.1097/GME.0000000000000571.
- Sant M., Galea P., Brincat M.P. A comparative study between oestrogen replacement therapy, anticholinergic treatment and a combination of both in the management of detrusor instability in postmenopausal women. In: *Report on the 10th World Congress on the menopause, 10–14 June 2002, Berlin, Germany*. Berlin; 2002.
- Fantl J.A., Cardozo L., McClish D.K. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1994;83(1):12–18. Available at: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1994/01000/Estrogen_Therapy_in_the_Management_of_Urinary.3.aspx.
- Henalla S.M., Hutchins C.J., Robinson P., Macvicar J. Non-operative methods in the treatment of female genuine stress incontinence of urine. *J Obstet Gynaecol*. 1989;9(3):222–225. doi: 10.3109/01443618909151046.
- Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44. doi: 10.3109/13697137.2011.647840.
- Woyka J., Pitkin J., Tanna N., Abernthy K. Establishing a dedicated menopause service for women with breast cancer or at high risk from breast cancer. *Maturitas*. 2009;63(1):S54. doi: 10.1016/S0378-5122(09)70207-5.
- Portman D., Palacios S., Nappi R.E., Mueck A.O. Ospemifene, a non-estrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*. 2014;78(2):91–98. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.015.
- Constantine G., Graham S., Portman D.J., Rosen R.C., Kingsberg S.A. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. 2015;18(2):226–232. doi: 10.3109/13697137.2014.954996.
- Cui Y., Zong H., Yan H., Li N., Zhang Y. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014;11(2):487–497. doi: 10.1111/jsm.12377.

31. Salvatore S., Pitsouni E., Del Deo F., Parma M., Athanasiou S., Candiani M. Sexual function in women suffering from genitourinary syndrome of menopause treated with fractionated CO(2) laser. *Sex Med Rev.* 2017;5(4):486–494. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.003.
32. Gambacciani M., Levancini M., Russo E., Vacca L., Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2018;21(2):148–152. doi: 10.1080/13697137.2018.1436538.
33. Novakov-Mikic A., Bingold B., Vizintin Z. 415 Use of vaginal erbium laser in treatment of vaginal relaxation syndrome and pelvic floor dysfunction. *J Sex Med.* 2017;14(1):126–127. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.11.293.
34. Labrie F., Archer D.F., Bouchard C., Girard G., Ayotte N., Gallagher J.C. et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas.* 2015;81(1):46–56. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.005.
35. Preti M., Vieira-Baptista P., Digesu G.A., Bretschneider C.E., Damaser M., Demirkesen O. et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *J Lower Genital Tract Disease.* 2019;23(2):151–160. doi: 10.1097/LGT.0000000000000462.

Вклад авторов

Написание текста – Тихомирова Е.В., Балан В.Е.
 Обзор литературы – Фомина-Нилова О.С., Тихомирова Е.В.
 Перевод на английский язык – Фомина-Нилова О.С.
 Анализ материала – Тихомирова Е.В.

Contribution of authors

Text development – Elena V. Tikhomirova, Vera E. Balan
 Literature review – Olga S. Fomina-Nilova, Elena V. Tikhomirova
 Translation into English – Olga S. Fomina-Nilova
 Material analysis – Elena V. Tikhomirova

Информация об авторах:

Тихомирова Елена Владиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А; e-mail: heltik03@gmail.com

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А; президент Российской ассоциации по менопаузе; Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: balanmed@gmail.com

Фомина-Нилова Ольга Сергеевна, врач поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А; e-mail: ru_bella@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Tikhomirova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher at the outpatient department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; e-mail: heltik03@gmail.com

Vera E. Balan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the outpatient department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; President of the Russian Menopause Association: 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: balanmed@gmail.com

Olga S. Fomina-Nilova, doctor at the outpatient department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; e-mail: ru_bella@mail.ru