

УДК 618.15-007.23-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-110-121>

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИЕЙ С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ДМИТРИЕНКО К.В. *, ЯВОРСКАЯ С.Д., НЕМЦЕВА Г.В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из мочеполовых симптомов, вызванных дефицитом эстрогенов, приводящим к недостаточному созреванию эпителия влагалища, к дефициту гликогена, снижению количества и элиминации лактобацилл, смещению pH влагалища в щелочную сторону и формированию почвы для присоединения вторичной инфекции влагалища и мочевыводящих путей. Наиболее характерными симптомами являются появление сухости, жжения, зуда в области гениталий и возникновение диспареунии. Диагностика основана в основном на фиксации жалоб пациентки и клинических проявлений патологии. Для лечения могут быть использованы эстрогенсодержащие препараты для местного применения в разных формах и негормональные средства. Низкодозированные вагинальные эстрогены можно использовать как в виде монотерапии, когда вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом дефицита эстрогенов, так и добавлять к системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В случае монотерапии нет необходимости в добавлении препаратов прогестерона для защиты эндометрия. Исследования последних лет по-

казали отсутствие повышенного риска онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбоэмболии на фоне приема локальных форм эстрогенов. Альтернативным методом лечения считается применение вагинальных лубрикантов и увлажняющих средств у пациенток с гормонофобией или перенесших раки различной локализации. Гели с добавлением лактата у пациенток, перенесших рак молочной железы, при длительности применения 12 недель снизили вагинальный pH и увеличили индекс вагинального здоровья. Однако вагинальная терапия эстрогенами превосходит негормональные методы лечения. Данный вид терапии не приводит к снижению частоты и выраженности симптомов недержания мочи или предотвращению инфекции мочевыводящих путей.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, диагностика, негормональная и гормональная терапия, местные эстрогенсодержащие препараты.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Дмитриенко К. В., Яворская С. Д., Немцева Г.В. Вопросы диагностики и тактики ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией с позиции международных клинических рекомендаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 110-121. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-7-4-110-121>.

*Корреспонденцию адресовать:

Дмитриенко Ксения Владимировна, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. E-mail: tishovakseni@mail.ru
© Дмитриенко К. В. и др.

REVIEW ARTICLE

DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF VULVOVAGINAL ATROPHY ACCORDING TO THE INTERNATIONAL GUIDELINES

KSENIA V. DMITRIENKO *, SVETLANA D. YAVORSKAYA, GALINA V. NEMTSEVA

Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Abstract

Vulvovaginal atrophy is one of the genitourinary symptoms caused by estrogen deficiency which leads to the development of immature vaginal epithelium, glycogen deficiency, reduction or even elimination of lactobacilli, and secondary genitourinary tract infection. Among the main symptoms were dryness, burning, itching, and dyspareunia. Diagnosis is typically based on the patient's complaints, signs, and symptoms. Management of vulvovaginal atrophy includes various forms of topical estrogens and non-hormonal drugs. Low-dose vaginal estrogens can be used as monotherapy or as a supplement to hormone replacement therapy (HRT). In the case of monotherapy, there is no need to add progesterone for the endometrial protection. According to the recent studies, local vaginal estrogen therapy does not increase the risk of

cancer, cardiovascular disease, and venous thromboembolism. On patients with hormonophobia, an alternative method of treatment is the use of vaginal lubricants and moisturizers or who have had cancers of various localization. For instance, usage of lactic acid vaginal gels in breast cancer survivors has improved vaginal dryness and dyspareunia as compared with the placebo. Yet, vaginal estrogen therapy has better clinical effects than non-hormonal drugs.

Keywords: vulvovaginal atrophy, diagnostics, non-hormonal therapy; hormonal therapy, topical estrogens.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Ksenia V. Dmitrienko, Svetlana D. Yavorskaya, Galina V. Nemtseva. Diagnostics and management of vulvovaginal atrophy according to the international guidelines. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 110-121. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-7-4-110-121>.

*Corresponding author:

Dr. Ksenia V. Dmitrienko, 40 Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation, E-mail: tishovakseni@mail.ru
© Ksenia V. Dmitrienko, et al.

Вульвагинальная атрофия (ВВА) – результат дефицита эстрогенов, характеризующаяся такими симптомами, как сухость, жжение, зуд в области гениталий, диспареуния (половые симптомы); учащенное мочеиспускание и императивное недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыделительных путей (мочевые симптомы). В России вульвовагинальная атрофия, как правило, рассматривается в рамках генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [1]. Однако публикации зарубежных исследований показывают, что данная патология может быть и у молодых, сексуально активных пациенток [2,3]. В любом возрасте вульвовагинальная атрофия значительно снижает качество жизни пациенток [4,5].

Несмотря на высокую распространенность вульвовагинальной атрофии в популяции, часто она остается недиагностированной [6], отсутствует единый подход к ведению таких пациенток в зависимости от возраста и клинических проявлений атрофии.

Цель

Обобщить данные международных руководств (Guidelines) по диагностике и тактике ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией, включая женщин с гинекологической онкопатологией в анамнезе.

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) наиболее часто имеет место у пациенток старшей возрастной группы. Более 50% женщин старше 60

лет испытывают один или несколько симптомов вагинальной атрофии [4]. Локальные симптомы ВВА могут быть и у пациенток периода перименопаузы, и репродуктивного возраста, например, в период лактации, при гиперпролактинемии, или онкопациенток, получающих лучевую и/или химиотерапию, адъювантную эндокринную терапию (тамоксифен или ингибиторы ароматаз) [7].

Вульвовагинальная атрофия негативно сказывается на общем и психическом здоровье женщин, значительно ухудшает их качество жизни, приводит к дисгармонии интимных отношений [3].

Патогенез

В патогенезе вагинальной атрофии ведущую роль играет гипоэстрогения: истинная, обусловленная снижением стероидогенеза яичников, или ложная – из-за нарушения рецепции тканей репродуктивного тракта женщины к гормонам яичников [7,8].

При естественном старении женского организма уровень эстрадиола начинает снижаться уже за год до менопаузы, а у части пациенток (25%) – ранее [8]. По мере изменения концентрации и соотношения половых стероидов изменяется метаболизм и рецепция тканей вульвы и влагалища, появляются симптомы атрофии. В период постменопаузы синтез эстрогенов происходит за счет периферической ароматизации андростендиона, изменяя соотношение андрогены/эстрогены: уровень тестостерона снижается плавно, а падение эстрадиола происходит быстро. В постменопаузе концентрация в крови эстрадиола, эстрогена, андростендиона и тестостерона существенно не меняется, тогда как дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) продолжают снижаться [8].

Дефицит эстрогенов приводит к неполному созреванию эпителия влагалища, дефициту гликогена, снижению количества и элиминации лактобацилл, смещению pH влагалищной среды в щелочную сторону, формированию дисбиоза и развитию инфекции в мочеполовых органах. На фоне местной гипоэстрогении изменяется метаболизм коллагена I и III типов и эластина, снижается их качество, влагалище утрачивает свою складчатость, уменьшается глубина и просвет вагинального канала, развивается опущение стенок влагалища [8,9].

Диагностика

Диагностика вульвовагинальной атрофии часто затруднена. Женщины воспринимают сим-

птомы вульвовагинальной атрофии как естественное неизбежное состояние и в 77% случаев считают неудобным обсуждать эту проблему с врачом [7].

Как правило, диагностика основана на жалобах пациентки и клинических проявлениях. Наиболее часто беспокоят водянистые бели, диспареуния, кровянистые выделения после коитуса. При выраженной атрофии болевые ощущения появляются даже от соприкосновения с нижним бельем. При гинекологическом осмотре необходимо использовать лубриканты во избежание боли и травм слизистой влагалища, зеркала, соответствующие размеру влагалища [9,10]. При осмотре определяется бледность, сухость, рыхлость слизистой оболочки влагалища, наличие петехий. Для определения степени выраженности вульвовагинальной атрофии предлагается использовать индекс вагинального здоровья (vaginal health index, vaginal maturation index score) [8,11].

Применение кольпоскопии на фоне гипоэстрогении малоинформативно. Характерно наличие третьего типа зоны трансформации, из-за истончения слизистая шейки матки становится более прозрачной, просвечиваются кровеносные сосуды. При проведении пробы с 3%-ной уксусной кислотой атрофический многослойный плоский эпителий (МПЭ) в норме практически не меняется, при окраске раствором Люголя из-за низкого содержания гликогена происходит неравномерное прокрашивание. Визуально это проявляется в виде отдельных пятен с размытыми нечеткими контурами [8].

Дифференциальный диагноз проводится с инфекционными заболеваниями вульвы и влагалища, склероатрофическим лихеном и онкопатологией [9, 10].

Терапия

В 2012 г. впервые Европейское общество по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society (EMAS)) опубликовало клинические рекомендации по ведению пациенток с вульвовагинальной атрофией, подчеркнуло актуальность применения низкодозированных вагинальных форм эстрогенов. В новых (2021) рекомендациях EMAS исключены: местное применение андрогенов, оспемифена, окситоцина, лазеротерапия, применение комбинированных и альтернативных лекарственных препаратов [12]. Однако в каждой стране зарегистрированные препараты существенно

различаются, а главным юридическим документом является инструкция к лекарственному препарату, указанные в ней показания и противопоказания. Вульвовагинальная атрофия – хронический процесс, длительность и метод терапии определяются индивидуально, с информированием пациентки о том, что симптомы вновь появятся или даже усугубятся после прекращения терапии. Решение о продолжении и / или прекращении терапии должно приниматься совместно с пациенткой. Рассмотрим некоторые варианты медикаментозной терапии вульвовагинальной атрофии, представленные в обновленных рекомендациях EMAS (2021).

Препараты эстрогенов для местного применения

Препаратами для местного применения могут быть эстрадиолсодержащие таблетки, кольца или капсулы, пессарии с эстриолом, кремы и гели, овулы, препараты конъюгированных эстрогенов [13]. В России зарегистрированы только эстриол в форме вагинального крема и суппозиторий [1]. Доказано, что при применении местных эстрогенов нет необходимости добавления препаратов прогестерона для защиты эндометрия или проведения контроля за эндометрием. При старте терапии назначается минимальная терапевтическая доза, которая в последующем корректируется [13]. Наиболее распространенной схемой лечения является ежедневный двухнедельный прием, затем оценка эффекта терапии. Исключением является использование вагинального кольца со смесью один раз в три месяца (не зарегистрирован в России).

Низкодозированные вагинальные эстрогены можно использовать как в виде монотерапии, когда вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом дефицита эстрогенов, так и в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией (МГТ), если симптомы атрофии не купируются при приеме МГТ [13]. Клинически положительный эффект можно оценить по индексу вагинального здоровья, уменьшению уровня вагинального pH, увеличению роста субэпителиальных капилляров, утолщению эпителия, повышению уровня вагинального секрета, снижению плотности вегетативной и сенсорной вагинальной иннервации [14]. Есть данные, что при применении местных эстрогенов купируются симптомы недержания мочи, снижается частота рецидивов инфекций мочевыводящих путей [15,16,17]. Од-

нако данных, доказывающих эффективность местных эстрогенов при лечении стрессового недержания мочи в менопаузе, недостаточно. Большинство исследований свидетельствуют об эффективности местных эстрогенов в терапии гиперактивного мочевого пузыря в постменопаузе, подчеркивая их безопасность [16].

Известно, что эффективность любой терапии зависит от разных факторов. В эксперименте доказано, что препараты, содержащие эстрадиол, оказывают более сильное действие, чем препараты содержащие эстриол [18]. В то же время Кокрановский систематический обзор 30 рандомизированных контролируемых исследований показал, что нет различий в эффективности применения разных интравагинальных эстрогенов [19]. Противоположные данные представлены в 12-недельном контролируемом исследовании, где выявлено, что ни таблетка вагинального эстрадиола (10 мг), ни увлажняющий влагалищный крем не обладают дополнительными преимуществами по сравнению с вагинальными таблетками и гелем плацебо в снижении постменопаузальных вульвовагинальных симптомов [20]. Однако это исследование имеет небольшой размер выборки, короткий период наблюдения, использование незарегистрированных плацебо-гелей [21]. Самыми низкодозированными препаратами с доказанной эффективностью являются эстриол 30 мкг [22] и эстрадиол 4 мкг [23], применяемые два раза в неделю.

Нет единого мнения и в отношении длительности терапии. В 2020 году Агентство по Европейским лекарственным препаратам (European Medicines Agency) ограничило использование кремов с содержанием 100 мкг/грамм (или 200 мкг на дозу) эстрадиола периодом до 4 недель [24]. Доза эстрогена в большинстве лицензированных вагинальных препаратов крайне низка, системная абсорбция эстрогенов минимальна и при определении уровня циркулирующих в крови эстрогенов остается в реверсных значениях для постменопаузы. Общая терапевтическая доза вагинальных эстрогенов в год соответствует однократной дневной дозе при системной терапии и составляет 1 мг [12,25].

Немаловажным является вопрос безопасности длительного местного применения эстрогенов, когда происходит быстрый контакт лекарственного вещества и ткани-мишени, минимизируются процессы системной абсорбции, за счет чего снижаются частота и выраженность

возможных побочных явлений. В начале терапии может наблюдаться минимальная и преходящая активация системной абсорбции, о чем, по данным ряда исследователей, свидетельствует небольшое увеличение уровня эстрогенов в сыворотке крови в начале терапии [26,27]. В начальном периоде возможно появление таких побочных эффектов, как мастодиния и масталгия, усиление выделений из влагалища, крайне редко встречаются вагинальные кровотечения и кандидозный вульвовагинит [25,28].

Исследование Nurses' Health Study (Здоровье медсестер), продолжающееся 18 лет, показало отсутствие различий по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и перелома шейки бедра у пациенток, применявших ($n = 896$) и не применявших ($n = 52901$) вагинальные формы эстрогенов [29]. Другие крупные наблюдательные исследования и метаанализы (подробно описанные ниже) продемонстрировали отсутствие повышенного риска онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбозной боли.

Негормональные лубриканты и увлажнители

Систематический обзор проведенных клинических и проспективных наблюдательных исследований показал, что вагинальная терапия эстрогенами превосходит по своей эффективности негормональные методы лечения ВВА [30], однако некоторые пациентки не могут использовать местные эстрогены, например, получающие адъювантную терапию гормонозависимого рака, или психологически не готовы к использованию эстрогенов из-за канцерофобии. Именно для таких пациенток разработаны негормональные вагинальные кремы и увлажняющие гели, которые незначительно купируют симптомы сухости влагалища и диспареунии при легкой и умеренной степени атрофии [31]. Однако на сегодняшний день нет очевидных доказательств, что данный вид терапии приводит к снижению частоты и выраженности симптомов недержания мочи, предотвращает развитие инфекции мочевыводящих путей.

Лубриканты, как правило, используются эпизодически для коррекции дискомфорта при сексуальной жизни. Для увлажнения и снижения сухости предлагаются простая вода, средства на основе силикона или гиалуроновой кислоты, препараты, содержащие растительные

масла, алоэ вера и 18β -глицирретиную кислоту [32]. Рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное Y.K. Lee et al., показало, что использование лубрикантов ассоциировано с более высокими оценками сексуального удовлетворения в сравнении с группой плацебо, препараты на водной основе ассоциировались с меньшим количеством неблагоприятных генитальных симптомов в сравнении с мазями на силиконовой основе [33].

В отличие от лубрикантов, увлажняющие средства и гели обычно используются на регулярной основе. Они могут содержать биоадгезивный полимер на основе поликарбофила, который прикрепляется к муцину и эпителиальным клеткам стенок влагалища, сохраняет и притягивает молекулы воды. В одном из рандомизированных контролируемых исследований представлены результаты тестирования геля, содержащего лактат (для поддержания вагинального pH около 4), у пациенток, перенесших рак молочной железы. На фоне 12 недель терапии произошло не только снижение вагинального pH, но и увеличение индекса вагинального здоровья. Негативными последствиями явилось появление в ряде случаев симптомов легкого раздражения вульвовагинальной области и чувства жжения [34]. В другом нерандомизированном исследовании ($n=40$) оценивались эффективность и безопасность применения вагинальных пессариев с гиалуроновой кислотой в течение 12 недель с целью купирования симптомов вагинальной атрофии в постменопаузе. На фоне терапии зафиксировано снижение частоты и выраженности симптомов при отсутствии серьезных побочных эффектов [35].

В ряде краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований сравнивали препараты на основе гиалуроновой кислоты и содержащие эстроген. В одном из таких исследований проведена сравнительная оценка эффективности вагинальных таблеток с гиалуроновой кислотой и вагинальных таблеток с эстрадиолом (25 мкг на дозу). Курс терапии составил 8 недель. Эффективность препаратов с гиалуроновой кислотой выше, чем плацебо, но значительно ниже, чем препаратов с эстрадиолом [46]. В то же время результаты открытого рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности вагинального геля гиалуроновой кислоты и крема с эстриолом (0,5 мг эстриола на дозу) у женщин в постменопаузе показало одинаковую эффективность тестируемых препара-

тов по устранению сухости влагалища (84,44% и 89,42%; $p > 0,05$) [34].

В настоящее время нет доказанных противопоказаний к использованию лубрикантов и увлажняющих средств женщинами, принимающими как системные, так и местные эстрогены [13]. Однако следует помнить, что в ряде случаев может быть негативный эффект от взаимодействия различных средств, предназначенных для интимной гигиены [25,31]. Смазочные материалы на нефтяной основе или с детским маслом могут нарушать целостность презервативов. Это важно, когда презерватив используют для контрацепции и/или для защиты от инфекций, передающихся половым путем [36]. Необходимо проведение больших долгосрочных наблюдений и/или рандомизированных исследований в этой области.

Побочные эффекты и риски при использовании препаратов для лечения вульвовагинальной атрофии

Риск рака эндометрия

Недавние систематические обзоры, основанные на анализе данных рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований, подтверждают безопасность для эндометрия местного применения вагинальных форм низкодозированного эстрадиола длительностью до 52 недель [37,38]. Систематические обзоры по применению вагинальных форм эстриола с длительностью до 52 недель (0,5–1 миллиграммов на дозу) [39] и 30 недель с ультранизкими дозами эстриола вагинально в форме геля (30 мкг на дозу) [40] также не выявили серьезных нежелательных явлений со стороны эндометрия. Исследование Women's Health Initiative Observational Study, включавшем 45 663 женщины, с медианой наблюдения 7,2 года подтвердили безопасность использования вагинальных форм эстрогенов как в отношении развития гиперпластических процессов, так и рака эндометрия [41]. Такие же результаты показало исследование Nurses' Health Study с 18-летним сроком наблюдения [29]. Однако при возникновении вагинальных кровянистых выделений из половых путей в постменопаузе пациентки должны быть немедленно дообследованы [13].

Риск рака молочной железы

Несколько крупных исследований не установили корреляционной связи между развитием рака молочных желез и применением местных эстрогенов. Исследования Nurses' Health Study и the Women's Health Initiative Observational

Study не зафиксировали повышения риска развития рака молочных желез у женщин, использовавших местные эстрогены по сравнению с женщинами, не применяющими подобную терапию [29,41]. Мета-анализ, проведенный Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) на основании 58 исследований с участием 568 814 женщин, не обнаружил повышения риска рака молочной железы при использовании вагинальных эстрогенов [42].

Риск венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний

При анализе данных Кохрейновского обзора 2016 г. [19], включавшего крупномасштабные исследования Nurses' Health Study, Women's Health Initiative [29,41], базы клинических данных Великобритании [39] и прочих систематических обзоров [38] установлено, что местное применение эстрогенов не связано с повышенным риском венозной тромбоэмболии или повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Nurses' Health Study показано, что пациентки, использовавшие местные низкодозированные эстрогены и не использующие их, имели аналогичные риски для всех основных сердечно-сосудистых исходов [29]. Клинических исследований по изучению влияния препаратов эстрогенов, предназначенных для вагинального применения, на реализацию сердечно-сосудистых событий в международной научной базе не обнаружено.

Топическая терапия вагинальной атрофии у женщин, перенесших рак молочных желез и гениталий

Рак молочной железы

Сухость влагалища и другие симптомы вульвовагинальной атрофии часто имеют женщины, получающие адъювантную терапию и/или химиотерапию по поводу рака молочной железы, от выраженных симптомов вульвовагинальной атрофии страдают до 50–75% таких пациенток [44]. Ингибиторы ароматазы связаны с более тяжелыми симптомами вульвовагинальной атрофии, чем тамоксифен [44]. Стандартная продолжительность лечения ингибиторами ароматазы — пять лет, однако возможно продление лечения до 10 лет в связи с увеличением выживаемости пациентов по сравнению с плацебо [45].

Негормональные лубриканты и увлажняющие средства следует рассматривать как препараты первой линии терапии у таких пациенток [46,47]. Однако метаанализ 11 исследований

показал, что вагинальное введение эстрогенов у женщин в постменопаузе с раком молочной железы в анамнезе не связано с системной абсорбцией половых гормонов после 8 недель лечения [48]. Препараты, рассмотренные в метаанализе, содержали эстрадиол, эстриол или тестостерон. Кроме того, в исследовании Blissafe женщины, принимавшие ингибиторы ароматазы, были разделены на группы, получающие вагинальный эстриол (0,005% эстриола, 50 мкг/нанесение) или плацебо в течение 12 недель: при выраженном снижении частоты и выраженности симптомов вагинальной атрофии было зафиксировано отсутствие значительного влияния на уровни гонадотропинов, эстрадиола или эстрогена. У женщин, получавших вагинальный гель с 0,005% эстриола, уровень эстриола слегка повышался на 1-й и 3-й неделе лечения с последующим снижением до нормальных показателей к 12-й неделе; эстрадиол и эстрон оставались ниже предела количественного определения почти во всех образцах [44,50]. Исследование «случай-контроль» с использованием Базы данных исследований общей практики Соединенного Королевства (United Kingdom General Practice Research Database) показало, что после 3,5 лет наблюдения местное лечение эстрогенами не было связано с увеличением рецидивов рака молочной железы среди женщин, принимающих ингибиторы ароматазы или тамоксифен [51]. В когорту вошли 13 479 женщин с раком молочной железы, получивших хотя бы один рецепт на ароматазу (2673) или тамоксифен (10806) в период с 1998 г. по 2008 г.

Рак эндометрия и саркома матки

В большинстве случаев рак эндометрия диагностируется после наступления менопаузы, но он может возникать и у молодых женщин с синдромом Линча, поликистозных яичников, с ожирением. В большинстве случаев диагностируется на ранней стадии (в соответствии с классификацией FIGO, стадии I–II) и имеет хороший общий прогноз с 5-летней выживаемостью более 85% [52]. Лечение, как правило, включает гистерэктомию и двустороннюю овариэктомию и/или лучевую терапию, что может существенно менять сексуальную жизнь [53]. Данные исследований ограничены, однако в имеющихся не получено доказательств повышенного риска рецидива рака эндометрия при местном применении эстрогенов [52,54]. Саркомы матки могут быть гормонозависимы-

ми, но нет клинических исследований, которые могли бы информировать практических врачей о том, как выбрать женщин с негативной к стероидным рецепторам опухолью [52].

Рак яичников, фаллопиевых труб, брюшины

Применение эстрогенов, по-видимому, не связано с вредом и не снижает общую или безрецидивную выживаемость у женщин при несерозном эпителиальном раке яичников и герминовых опухолях, хотя доказательств этого факта крайне мало [52]. У пациенток с серозными и гранулезоклеточными опухолями требуется осторожность при назначении препаратов эстрогенов из-за их гормональной зависимости [55].

Рак шейки матки, влагалища и вульвы

Ни один из этих видов рака не считается гормонозависимым, нет никаких доказанных данных к наличию противопоказаний к применению местного эстрогена [56,57]. Рецепторы эстрогена часто (39%) экспрессируются в аденокарциномах шейки матки, хотя их экспрессия не коррелирует с клинико-патологическими параметрами и не влияет на общую, безрецидивную, выживаемость [58,59]. В доступных ограниченных исследованиях не установлено существенной разницы по частоте рецидивов или выживаемости [52] при применении или не применении местных эстрогенов у пациенток после лечения плоскоклеточного рака шейки матки.

Заключение

Пациентки гинеколога разных возрастных групп требуют внимания с целью ранней диагностики симптомов вульвовагинальной атрофии. Для коррекции симптомов вульвовагинальной атрофии доступны препараты с низкими дозами местных эстрогенов и негормональные препараты. Негормональные препараты являются терапией первой линии у женщин, получающих адъювантную эндокринную терапию рака, считающегося гормонозависимым. У пациенток с онкопатологией репродуктивных органов решение о терапии должно приниматься совместно с онкологом, с учетом приоритетов женщины, расчетом «польза-риск». Постменопаузальная вульвовагинальная атрофия является хроническим заболеванием, симптомы которого повторяются при прекращении терапии. Женщинам не следует отказываться в длительном применении местных эстрогенов. Накопленный опыт применения данной терапии свидетельствует об её эффективности и безопасности.

Литература:

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021. Ссылка активна на 28.08.2022. <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr117.pdf>
2. Тазина Т.В., Князева А.В., Бибнева Т.В. Современное решение проблемы вагинальной сухости. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):250-253. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253>
3. Nappi RE, Mattsson LÅ, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas*. 2013;75(4):373-379. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.003>
4. Palacios S, Nappi RE, 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):286-291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
5. Nappi RE, 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):485-491. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>
6. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
7. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):256-262. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
8. Аполохина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. *Медицинский совет*. 2014;9:110-117.
9. Bleibel B, Nguyen H. *Vaginal Atrophy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/>. Accessed: June 27, 2022.
10. Nucci M, Parra-Herrera C, editors. *Gynecologic Pathology*. 2nd ed. Elsevier Hardcover; 2020.
11. Cagnacci A, Venier M, Xholli A, Paglietti C, Caruso S; ANGEL Study. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age. *Menopause*. 2020;27(1):14-19. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001427>
12. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinouadaki I, Rees M. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
13. National Institute for Health and Care Excellence. *Menopause: diagnosis and management*. NICE guideline [NG23]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>. Accessed: August 27, 2022.
14. Galhardo CL, Soares JM Jr, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):85-98.
15. Russo E, Caretto M, Giannini A, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lambrinouadaki I, Hirschberg AL, Lopes P, Pines A, Rees M, van Trotsenburg M, Simoncini T. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-230. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005>
16. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>
17. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>
18. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3-63. <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>
19. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
20. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, LaCroix AZ, Caan B, Guthrie KA. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-690. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>
21. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies. *Menopause*. 2018;25(8):855-858. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001142>
22. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-368. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>
23. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
24. Estradiol-containing (0.01% w/w) medicinal products for topical use. *European Medicines Agency*. 16 January 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use>. Accessed: August 27, 2022.
25. Vagifem 10 micrograms vaginal tablets. *Emc*. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5719/smpc>. Accessed: August 27, 2022.
26. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
27. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
28. Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause*. 2018;25(2):133-138. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000985>
29. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, Manson JE. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-610. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
30. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147-1156. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>
31. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021;24(1):19-24. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478>
32. De Seta F, Caruso S, Di Lorenzo G, Romano F, Mirandola M, Nappi RE. Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Maturitas*. 2021;147:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.03.002>
33. Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective

- daily diary study. *J Sex Med.* 2011;8(1):202-12. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x>
34. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):922-927. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118790>
35. Nappi RE, Kotek M, Brešt'anský A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020;23(5):519-524. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1754386>
36. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function. *J Infect Dis.* 2019;220(12):2009-2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz412>
37. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9167):1824-1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10233-7)
38. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause.* 2020;27(3):339-360. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001468>
39. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric.* 2017;20(4):321-330. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
40. Villa P, Tagliaferri V, Amar ID, Cipolla C, Ingravalle F, Scambia G, Ricciardi W, Lanzone A. Local ultra-low-dose estriol gel treatment of vulvo-vaginal atrophy: efficacy and safety of long-term treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):535-539. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1702016>
41. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018;25(1):11-20. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
43. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
44. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencil JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):103-113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>
45. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
46. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause.* 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
47. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17(4):584-587. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>
48. Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR, Stefanović SM, Folić MM, Milovanović OZ, Mamillapalli C, Milosavljević MN. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(6):e731-e740. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>
49. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, Suárez-Almarza J, Nieto-Magro C. 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):526-534. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>
50. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020;25(12):e1846-1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
51. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):603-609. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>
52. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020;134:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
53. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Sexual functioning in women after surgical treatment for endometrial cancer: a prospective controlled study. *J Sex Med.* 2015;12(1):198-209. <https://doi.org/10.1111/jsm.12764>
54. Chambers LM, Herrmann A, Michener CM, Ferrando CA, Ricci S. Vaginal estrogen use for genitourinary symptoms in women with a history of uterine, cervical, or ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):515-524. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001034>
55. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Daraï E, Chabbert-Buffet N, Pautier P, Trémollières F, Guyon F, Rouzier R, Laurence V, Chopin N, Faure-Conter C, Bentivegna E, Vacher-Lavenu MC, Lhomme C, Floquet A, Treilleux I, Lecuru F, Gouy S, Kalbacher E, Genestie C, Thibault MR, Ferron G, Devouassoux M, Kurtz JE, Provansal M, Namer M, Joly F, Pujade-Lauraine E, Grynberg M, Querleu D, Morice P, Gompel A, Ray-Coquard I. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer.* 2019;116:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.018>
56. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Long-term sexual functioning in women after surgical treatment of cervical cancer stages IA to IB: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1527-1534. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000236>
57. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Vergote I, Amant F. Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):372-380. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000035>
58. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* 2010;30(4):1341-1345.
59. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, De Klerk N. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1986;23(3):329-335. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90134-4)

References

1. *Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny*. Clinical guidelines. 2021. (In Russ). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr117.pdf>. Accessed: August 28, 2022.
2. Tazina TV, Knyazeva AV, Bebeva TV. Current management of vaginal dryness. *RMJ - Russian Medical Journal*. 2021;4(3):250-253. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253>
3. Nappi RE, Mattsson LÅ, Lachowsky M, Maamari R, Giraldi A. The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas*. 2013;75(4):373-379. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.003>
4. Palacios S, Nappi RE, 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):286-291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
5. Nappi RE, 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):485-491. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260>
6. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
7. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):256-262. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
8. Apolikhina IA, Gorbunova EA. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. *Medical council*. 2014;9:110-117. (In Russ).
9. Bleibel B, Nguyen H. *Vaginal Atrophy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/>. Accessed: June 27, 2022.
10. Nucci M, Parra-Herna C, editors. *Gynecologic Pathology*. 2nd ed. Elsevier Hardcover; 2020.
11. Cagnacci A, Venier M, Xholli A, Paglietti C, Caruso S; ANGEL Study. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age. *Menopause*. 2020;27(1):14-19. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001427>
12. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinoudaki I, Rees M. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
13. National Institute for Health and Care Excellence. *Menopause: diagnosis and management*. NICE guideline [NG23]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG23>. Accessed: August 27, 2022.
14. Galhardo CL, Soares JM Jr, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):85-98.
15. Russo E, Caretto M, Giannini A, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lambrinoudaki I, Hirschberg AL, Lopes P, Pines A, Rees M, van Trotsenburg M, Simoncini T. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-230. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.09.005>
16. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>
17. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>
18. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3-63. <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>
19. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
20. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, LaCroix AZ, Caan B, Guthrie KA. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-690. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0116>
21. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies. *Menopause*. 2018;25(8):855-858. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001142>
22. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-368. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>
23. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
24. Estradiol-containing (0.01% w/w) medicinal products for topical use. *European Medicines Agency*. 16 January 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use>. Accessed: August 27, 2022.
25. Vagifem 10 micrograms vaginal tablets. *Emc*. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5719/smpc>. Accessed: August 27, 2022.
26. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, Graham S, Mirkin S; REJOICE Study Group. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-516. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000790>
27. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
28. Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause*. 2018;25(2):133-138. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000985>
29. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, Manson JE. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-610. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
30. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147-1156. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>
31. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2021;24(1):19-24. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820478>
32. De Seta F, Caruso S, Di Lorenzo G, Romano F, Mirandola M, Nappi RE. Efficacy and safety of a new vaginal gel for the treatment of symptoms associated with vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Maturitas*. 2021;147:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.03.002>
33. Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of lubricant use with women's sexual

- pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med.* 2011;8(1):202-12. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x>
34. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):922-927. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118790>
 35. Nappi RE, Kotek M, Brešt'anský A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2020;23(5):519-524. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1754386>
 36. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and Clinical Vaginal Lubricants: Impact on Local Vaginal Microenvironment and Implications for Epithelial Cell Host Response and Barrier Function. *J Infect Dis.* 2019;220(12):2009-2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz412>
 37. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9167):1824-1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10233-7)
 38. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause.* 2020;27(3):339-360. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001468>
 39. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric.* 2017;20(4):321-330. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
 40. Villa P, Tagliaferri V, Amar ID, Cipolla C, Ingravalle F, Scambia G, Ricciardi W, Lanzzone A. Local ultra-low-dose estriol gel treatment of vulvo-vaginal atrophy: efficacy and safety of long-term treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):535-539. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1702016>
 41. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018;25(1):11-20. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
 42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
 43. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
 44. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencil JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):103-113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>
 45. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
 46. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause.* 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
 47. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17(4):584-587. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>
 48. Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR, Stefanović SM, Folić MM, Milovanović OZ, Mamillapalli C, Milosavljević MN. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(6):e731-e740. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>
 49. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, Suárez-Almarza J, Nieto-Magro C. 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):526-534. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>
 50. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist.* 2020;25(12):e1846-1854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0417>
 51. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):603-609. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>
 52. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020;134:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
 53. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Sexual functioning in women after surgical treatment for endometrial cancer: a prospective controlled study. *J Sex Med.* 2015;12(1):198-209. <https://doi.org/10.1111/jsm.12764>
 54. Chambers LM, Herrmann A, Michener CM, Ferrando CA, Ricci S. Vaginal estrogen use for genitourinary symptoms in women with a history of uterine, cervical, or ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):515-524. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001034>
 55. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Daraï E, Chabbert-Buffet N, Pautier P, Trémollières F, Guyon F, Rouzier R, Laurence V, Chopin N, Faure-Conter C, Bentivegna E, Vacher-Lavenu MC, Lhomme C, Floquet A, Treilleux I, Lecuru F, Gouy S, Kalbacher E, Genestie C, Thibault MR, Ferron G, Devouassoux M, Kurtz JE, Provansal M, Namer M, Joly F, Pujade-Lauraine E, Grynberg M, Querleu D, Morice P, Gompel A, Ray-Coquard I. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer.* 2019;116:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.018>
 56. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Long-term sexual functioning in women after surgical treatment of cervical cancer stages IA to IB: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1527-1534. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000236>
 57. Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Vergote I, Amant F. Psychologic, relational, and sexual functioning in women after surgical treatment of vulvar malignancy: a prospective controlled study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):372-380. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000035>
 58. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* 2010;30(4):1341-1345.
 59. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ, De Klerk N. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1986;23(3):329-335. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90134-4)

Сведения об авторах

Дмитриенко Ксения Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0886-4471

Яворская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: дизайн статьи, написание статьи
ORCID: 0000-0001-6362-5700

Немцева Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи
ORCID: 0000-0001-8509-6600

Статья поступила: 26.07.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Ksenia V. Dmitrienko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0886-4471

Prof. Svetlana D. Yavorskaya, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6362-5700.

Dr. Galina V. Nemtseva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8509-6600

Received: 26.07.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.