

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 3

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначена для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



# Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг.

А.Д. Макацария<sup>1</sup>, Д.В. Блинов<sup>2,3,4</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

<sup>2</sup> Институт Превентивной и Социальной Медицины;  
Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

<sup>3</sup> АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;  
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

<sup>4</sup> Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;  
Россия, 143081, Московская область, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111;

**Для контактов:** Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

## Резюме

Вследствие увеличения продолжительности жизни свыше трети своей жизни женщина проживает в состоянии эстрогенного дефицита. Рабочая группа по стадиям старения репродуктивной системы +10 (STRAW+10) разработала определение стадий и критериев репродуктивного возраста. Тремя основными стадиями являются репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза. Одним из наиболее распространенных проявлений постменопаузы, приводящим к драматичному снижению качества жизни женщины, является вульвовагинальная атрофия или генитоуринарный синдром. Ее испытывают до 45 % женщин в постменопаузе, при этом у 80 % из них данные симптомы оказывают негативное влияние на качество жизни. Основные симптомы вульвовагинальной атрофии – сухость, зуд, жжение, а также диспареуния. Необходимо соблюдать настороженность в отношении «молчаливой» атрофии – визуализируемой при кольпоскопии и не проявляющейся субъективными жалобами атрофии слизистой влагалища. Согласно обновленным в 2016 г. Рекомендациям международного общества по менопаузе (IMS), стартовать с терапией необходимо до того, как атрофические изменения станут необратимыми, и лечение должно продолжаться в течение долгого времени для сохранения достигнутого эффекта. Если не отмечается иных симптомов кроме вульвовагинальной атрофии, предпочтение следует отдавать местной терапии эстрогенами. Эстриол обладает преимуществами в сравнении с другими препаратами вследствие меньшего сродства к эстрогеновым рецепторам. Как в более ранних исследованиях, так и в рассмотренных здесь исследованиях 2014–2018 гг. продемонстрировано, что эстриол при местном применении в форме вагинального крема или вагинальных суппозиториях обладает селективным действием на урогенитальный тракт и практически не влияет на пролиферацию эндометрия матки. Подтвержденные в исследованиях эффективность и безопасность позволяют применять его на постоянной основе, начиная с лечебной и переходя на поддерживающую дозировку.

**Ключевые слова:** менопауза, климакс, климактерический синдром, климактерический период, вагинальная атрофия, вульвовагинальная атрофия, атрофия слизистой влагалища, генитоуринарный синдром, дефицит эстрогенов, эстриол

**Статья поступила:** 29.03.2019; **в доработанном виде:** 23.08.2019; **принята к печати:** 10.09.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):227–238. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.227-238.

## Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018

Alexander D. Makatsariya<sup>1</sup>, Dmitry V. Blinov<sup>2,3,4</sup>, Viktoria O. Bitsadze<sup>1</sup>, Jamilya Kh. Khizroeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Preventive and Social Medicine;  
4–10 Sadovaya-Triumfalnaya St., Moscow 127006, Russia;

<sup>3</sup> Moscow Haass Medical – Social Institute;  
5, s. 1–1a, 2-ya Brestskaya St., Moscow 23056, Russia;

<sup>4</sup> Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»  
111, 1-e Uspenskoe shosse, Lapino, Moscow region, 143081, Russia

**Corresponding author:** Alexander D. Makatsariya, e-mail: gemostasis@mail.ru

### Abstract

Due to the increase in life expectancy, today, most women live in a state of estrogen deficiency for more than a third of their life time. According to the recent document on the stages of aging of the female reproductive system (the STRAW+10 working group), there are three main stages that include the reproductive period, the menopausal transition, and postmenopause. One of the most common manifestations of postmenopause is vulvovaginal atrophy or genitourinary syndrome, which leads to a dramatic decrease in the woman's quality of life. Up to 45 % of postmenopausal women suffer from this disorder, and 80 % of them experience a negative impact on their quality of life. The main symptoms of vulvovaginal atrophy are dryness, itching, burning, and dyspareunia. Caution must be exercised in relation to "silent" atrophy, which is not manifested by subjective complaints of vaginal mucosa atrophy, and can only be visualized by colposcopy. According to the recommendations of the International Menopause Society (IMS), updated in 2016, therapy should be started before the atrophic changes become irreversible; the treatment should continue for a long time to maintain the achieved therapeutic effect. If no symptoms other than vulvovaginal atrophy are noted, local estrogen therapy is indicated. Estriol has advantages over other medications due to its lower affinity for estrogen receptors. In earlier studies as well as those updated here (2014–2018), estriol applied topically as a vaginal cream or vaginal suppositories, has a selective effect on the urogenital tract and practically does not interfere with the proliferation of the uterine endometrium. The confirmed efficacy and safety of estriol allow for its permanent use, beginning with the starting dose and then switching to the maintenance one.

**Key words:** menopause, vaginal atrophy, vulvovaginal atrophy, vaginal mucosa atrophy, genitourinary syndrome, estrogen deficiency, estriol

**Received:** 29.03.2019; **in the revised form:** 23.08.2019; **accepted:** 10.09.2019.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227–238. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238.

## Введение / Introduction

Тенденцией последнего времени является неуклонное увеличение средней продолжительности жизни женщин. По оценкам ООН, до 90-х годов прошлого века средняя продолжительность жизни превышала таковую в мире, причем это превышение особенно выражено у женщин. И сегодня средняя продолжительность жизни россиянок превышает продолжи-

тельность жизни всех женщин в мире, хотя разница и существенно сократилась. Россия в настоящее время отстает от среднемировых значений средней продолжительности жизни, причем данное отставание, согласно прогнозам, будет умеренно увеличиваться в ближайшие несколько лет, достигнув в 2025–2045 гг. одного года. Далее отставание начнет постепенно уменьшаться, но превысит среднемировые значения



только в последней четверти XXI века (на 0,6 года в 2095–2100 гг.). Средняя продолжительность жизни россиянок будет продолжать превышать среднемировые значения, достигнув к 2100 г. 86 лет (рис. 1).

Хотя в ряде исследований указывается на существующий тренд к увеличению среднего возраста наступления менопаузы [3, 4], темпы увеличения продолжительности фертильного периода значительно ниже; поэтому определено, что как в России, так и в мире женщины свыше трети своей жизни будут проводить в состоянии постменопаузы и эстрогенного дефицита [5].

Климактерический период определяется как физиологический период сложной возрастной перестройки, в первую очередь – нейрогуморальной регуляции, связанной с угасанием репродуктивной функции. В климактерическом периоде на фоне изменений, обусловленных возрастом, яичники постепенно перестают исполнять свою функцию, в том числе перестают вырабатывать женские половые гормоны (эстрогены) [6–8].

Климактерический период возникает как у женщин, так и у мужчин, но у мужчин он наступает позже и развивается медленнее. У женщин, напротив, климакс начинается раньше, острее и гораздо ярче выражен [9].

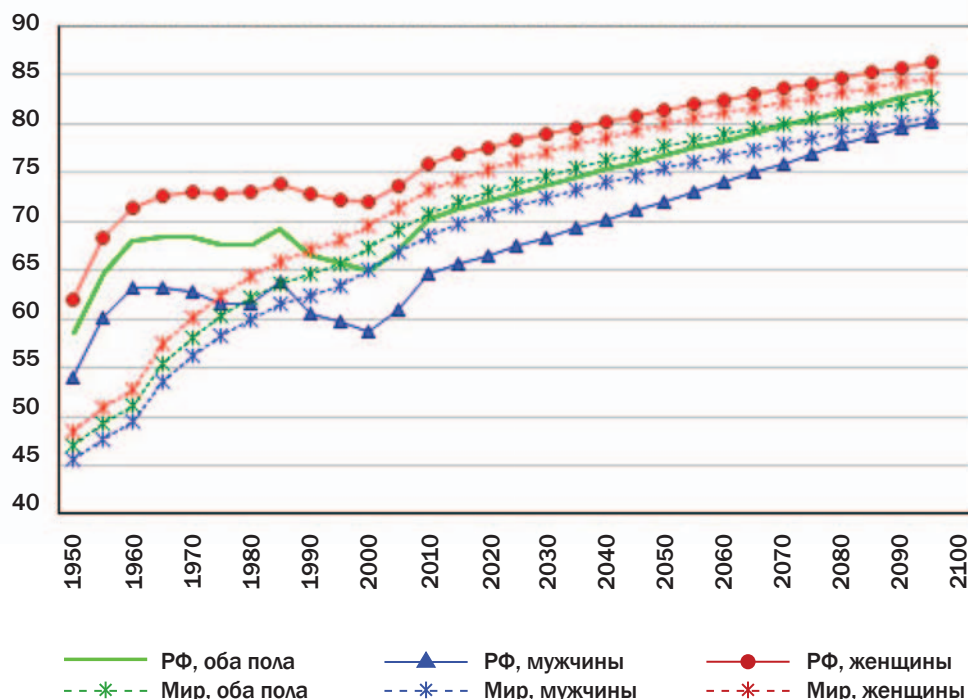
Наиболее распространенным ранним осложнением климактерического периода является климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений,

возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма [10].

Период климакса характеризуется инволютивными процессами, связанными с последовательным прекращением детородной и менструальной функции [11].

### Дефиниции и определения / Definitions and attributes

Согласно положениям международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS), менопауза – это естественное и неизбежное событие, которое у женщин белой европеоидной расы происходит в среднем в возрасте 51 года и характеризуется этнической и региональной вариабельностью. Если менопауза имеет место у женщины до 40 лет, то она расценивается как наступившая преждевременно. При этом не следует различать, наступила ли она в результате естественного развития событий, либо ее причиной явилось хирургическое вмешательство, либо иное сопоставимое по последствиям вмешательство, например, химиотерапия [12]. Рабочая группа по стадиям старения репродуктивной системы +10 (STRAW+10) в 2011 г. дала нижеперечисленные определения стадий и критериев репродуктивного возраста. Тремя основными стадиями являются репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза, каждый из которых включает



**Рисунок 1.** Ожидаемая при рождении продолжительность жизни в России и в мире в целом по оценкам и среднему варианту прогноза ООН, 1950–2100 гг. (по пятилетиям) [1, 2].

**Figure 1.** Estimated life expectancy at birth in Russia and over the world according to the average version of the UN forecast for 1950–2100 (by five year periods) [1, 2].

ранний и поздний этапы (рис. 2). Термин «менопаузальный переход» заменил собой термин «пременопауза», который продолжает использоваться акушерами-гинекологами. В репродуктивном периоде дополнительно выделяют стадию расцвета. В общей сложности выделено 10 отдельных стадий, обозначенных от «-5» до «+2». Например, стадия «-1» соответствует поздней стадии менопаузального перехода, главным критерием которой является период аменореи более 60 дней и другие подтверждающие критерии, например, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови > 25 МЕ/л [12, 13]. Также для удобства выделяют перименопаузу, которая продолжается в течение менопаузального перехода и одного года постменопаузы.

Наряду с недержанием мочи, одним из наиболее распространенных проявлений климактерического

периода, приводящих к драматичному снижению качества жизни женщины, является вульвовагинальная атрофия. Симптомы, обусловленные вульвовагинальной атрофией, испытывают до 45 % женщин в постменопаузе, при этом у 80 % из них данные симптомы оказывают негативное влияние на качество жизни [14, 15]. Поэтому крайне важно своевременно диагностировать и начать терапию с целью сохранения и улучшения качества жизни женщин в климактерическом периоде [16, 17].

Вульвовагинальная атрофия обусловлена функциональными и гистологическими изменениями эпителия влагалища, которые происходят вследствие снижения содержания эстрогенов. Поскольку структуры полового тракта и нижней трети мочевого тракта развиваются из уrogenитального синуса к 16-й неделе внутриутробного развития, т. е. имеют единое эмбриональ-

|                                  |                          |            |            |                                                       |                                                                                                        |                                   |                                          |              |                        |                                              |
|----------------------------------|--------------------------|------------|------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------|------------------------|----------------------------------------------|
| Менархе                          |                          |            |            |                                                       | ПМ (0)                                                                                                 |                                   |                                          |              |                        |                                              |
| Стадия                           | -5                       | 1-4        | -3b        | -3a                                                   | -2                                                                                                     | -1                                | +1 a                                     | +1b          | +1c                    | +2                                           |
| Терминология                     | РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД    |            |            |                                                       | МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД                                                                                 |                                   | ПОСТМЕНОПАУЗА                            |              |                        |                                              |
|                                  | Ранний                   | Расцвет    | Поздний    |                                                       | Ранний                                                                                                 | Поздний                           | Ранний                                   |              | Поздний                |                                              |
|                                  |                          |            |            |                                                       | Перименопауза                                                                                          |                                   |                                          |              |                        |                                              |
| Продолжительность                | различная                |            |            |                                                       | различная                                                                                              | 1-3 года                          | 2 года (1+)                              | 3-6 лет      | Остальной период жизни |                                              |
| ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ                |                          |            |            |                                                       |                                                                                                        |                                   |                                          |              |                        |                                              |
| Менструальный цикл               | Различный или регулярный | Регулярный | Регулярный | Незначительные изменения обильности/продолжительности | Различная продолжительность<br>Стабильные колебания длительности последовательных циклов $\geq 7$ дней | Период аменореи $\geq 60$ дней    |                                          |              |                        |                                              |
| ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ          |                          |            |            |                                                       |                                                                                                        |                                   |                                          |              |                        |                                              |
| Эндокринные ФСГ АМГ              |                          |            | Низкий     | Различный* Низкий                                     | $\uparrow$ Различный* Низкий                                                                           | $\uparrow >25$ МЕ/л** Низкий      | $\uparrow$ Различный* Низкий             | Стабильный   |                        |                                              |
| Ингибин В                        |                          |            |            | Низкий                                                | Низкий                                                                                                 | Низкий                            | Низкий                                   | Очень низкий |                        |                                              |
| Количество антральных фолликулов |                          |            | Низкое     | Низкое                                                | Низкое                                                                                                 | Низкое                            | Очень низкое                             | Очень низкое |                        |                                              |
| ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ      |                          |            |            |                                                       |                                                                                                        |                                   |                                          |              |                        |                                              |
| Симптомы                         |                          |            |            |                                                       |                                                                                                        | Вазомоторные симптомы<br>Вероятно | Вазомоторные симптомы<br>Весьма вероятно |              |                        | Усугубление симптомов урогенитальной атрофии |

**Рисунок 2.** Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Рабочей группе по стадиям старения репродуктивной системы +10 (англ. Stages of Reproductive Aging Workshop +10, STRAW+10) [12, 13].

**Примечание:** ПМ – последняя менструация; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон.

\*Кровь исследуют на 2–5 день менструального цикла; ↑ – повышенный.

\*\*Приблизительный ожидаемый уровень, основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

**Figure 2.** Stages of aging of the female reproductive system according to the STRAW+10 working group [12, 13].

**Note:** ПМ – last menstruation; ФСГ – follicle-stimulating hormone; АМГ – anti-Müllerian hormone.

\*Blood is examined on the 2<sup>nd</sup>–5<sup>th</sup> day of the menstrual cycle; ↑ – increased.

\*\*Approximate expected level, based on the current international standard for assessing pituitary hormones.

ное происхождение, характеризуясь большим количеством рецепторов к эстрогенам, то и симптомокомплекс, развивающийся вследствие эстрогенного дефицита, во многом схож. В 2014 г. группой специалистов Международного общества по изучению женского сексуального здоровья (англ. International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) и Общества по менопаузе Северной Америки (англ. North American Menopause Society, NAMS) была предложена новая дефиниция данных проявлений – генитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС (англ. Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM). Это было предпринято для того, чтобы более точно описать комплекс урогенитальных симптомов и признаков, связанных с менопаузой, и устранить отрицательное влияние термина атрофия [18, 19]. Эта дефиниция получает все большее распространение. Однако многие профессиональные сообщества продолжают использовать прежнюю формулировку.

В мочеполовой системе развитие изменений, обусловленных возрастом, может реализовываться в 2 направлениях:

- преобладание атрофического вагиноза или вагинита;
- преобладание атрофического цистоуретрита, который как может сопровождаться нарушением контроля мочеиспускания, так и развиваться без данных симптомов.

### Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

Вследствие прогрессивного снижения выработки эстрогенов и снижения их концентрации в крови замедляются пролиферативные процессы слизистой. Поскольку слущивание верхних слоев многослойного плоского эпителия происходит с той же скоростью, а процесс пролиферации замедлился, количество слоев постепенно уменьшается, сами клетки уменьшаются в размерах, клетки промежуточного слоя начинают вырабатывать все меньше гликогена (**рис. 3**).

В результате уменьшается количество лактобактерий, выделяющих молочную кислоту и таким образом закисляющих среду. Повышение pH среды нарушает естественную защиту влагалища. Основной причиной развития вторичных воспалительных процессов и рецидивирующих влагалищных инфекций является изменение микроценоза влагалища: на фоне дефицита эстрогенов и, как следствие гликогена, снижается популяция лактобацилл, повышается pH и развивается патогенная грамотрицательная микрофлора (**рис. 4**). При восхождении инфекции возможно развитие рецидивирующих циститов и уретритов [20–23].

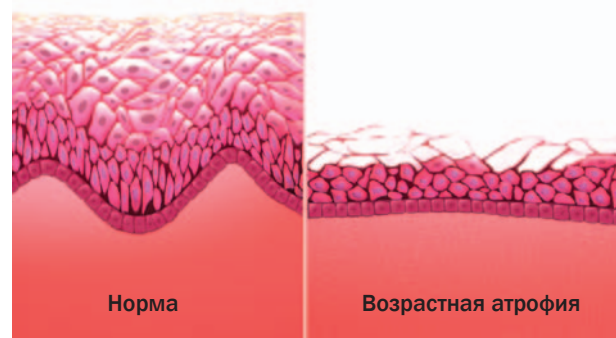
### Диагностика / Diagnosis

Основными симптомами является триада: сухость, зуд и жжение. Также к ним часто присоединяется диспареуния – ощущения дискомфорта или болезнен-

ности в области наружных гениталий и малого таза, возникающие во время интимной близости. Этим симптомам могут сопутствовать бели, контактные кровянистые выделения, вторичное инфицирование.

Основными методами диагностики являются сбор анамнеза, цитологическое исследование и кольпоскопия. В рамках цитологического исследования диагностически значимым является определение кариопикнотического индекса (КПИ) – отношение числа поверхностных ороговевающих клеток с пикнотическими ядрами к общему числу клеток. Другим методом является определение индекса созревания (ИС) – соотношение парабазальных/промежуточных/поверхностных клеток на 100 подсчитанных. На фоне нарастания атрофии во влагалище КПИ может снижаться до 15–20. ИС характеризует сдвиг формулы: при атрофии эпителия влагалища наблюдается сдвиг формулы влево. Напротив, сдвиг формулы вправо свидетельствует о развивающемся под воздействием женских половых гормонов увеличении зрелости многослойного плоского эпителия влагалища. Другим методом диагностики, который наряду с высокой доступностью и быстротой обладает хорошей достоверностью, является исследование pH среды влагалища. Имеется прямая корреляция между pH среды влагалища и выраженностью атрофических проявлений. Так, у женщин в постменопаузе, которые имеют проявления генитоуринарного синдрома, но не используют терапию для их контроля, pH среды влагалища может составлять 5,5–7,0 [24–26].

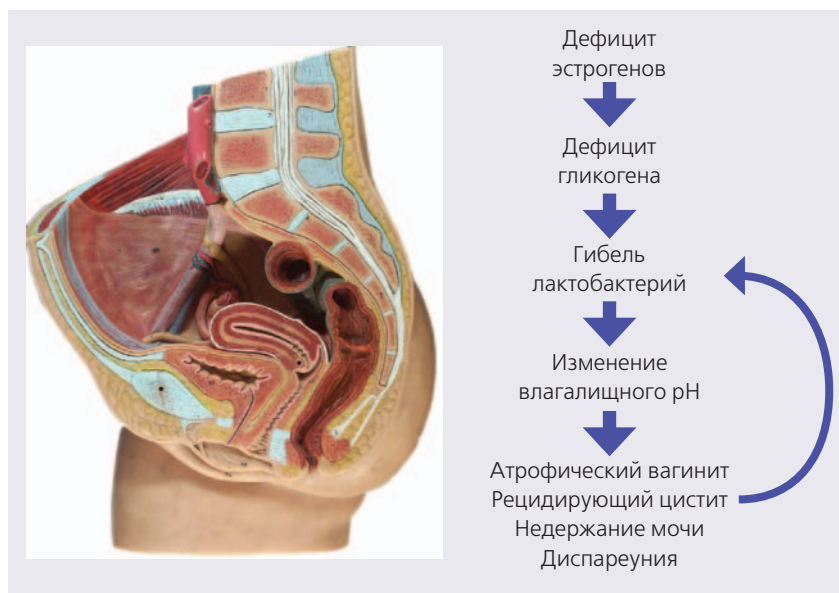
Такие симптомы, как уменьшение толщины слизистой влагалища, петехиальные кровоизлияния, повышенная кровоточивость, а также просвечивание капилляров сквозь тонкую слизистую, идентифицируют в ходе расширенной кольпоскопии. Здесь представляется важным остановиться на понятии «молчаливая» атрофия. Поскольку уровень выработки эстрогенов снижается достаточно медленно, эстроген-



**Рисунок 3.** Уменьшение пролиферации многослойного плоского эпителия у женщин в климактерическом периоде.

**Figure 3.** Decreased proliferation of multi-layer squamous epithelium in women in the menopause.





**Рисунок 4.** Патогенез вульвовагинальных расстройств, обусловленных снижением выработки эстрогенов.

**Figure 4.** Pathogenesis of vulvovaginal disorders caused by a decrease in estrogen production.

обусловленные инволютивные процессы также развиваются постепенно. Закономерно, что вначале атрофия клинически никак себя не проявляет, и лишь с течением времени на каком-то этапе развития процесса симптомы начинают доставлять все большее беспокойство.

При осмотре женщин с проявлениями климактерического синдрома на гинекологическом кресле специалист часто визуально идентифицирует истончившийся эпителий влагалища и кровоточивость подлежащих сосудов, особенно при контакте. При кольпоскопии также могут наблюдаться атрофические изменения шейки матки: диффузные отмечаются у 88 %, а очаговые – у 12 % женщин. Атрофические изменения сочетаются с атрофическим неспецифическим экзоцервицитом, т. е. с воспалительной реакцией экзоцервикса у 70 % таких женщин. При этом отсутствуют признаки отека и гиперемии, что отличает проявления в постменопаузе от картины воспаления шейки матки у женщин фертильного возраста. Слизистая оболочка может быть неравномерно истончена, под ней могут располагаться подэпителиальные капилляры, которые легко травмируются и начинают кровоточить при касании. Такая картина однозначно свидетельствует о наличии урогенитальной атрофии; однако женщина еще активно не предъявляет жалоб, отсутствуют и клинические проявления. Поэтому такие изменения получили определение «молчаливая» атрофия, встречающееся в публикациях ведущих специалистов в области урологии и гинекологии. Пока не произошла манифестация клинических проявлений, начало терапии местными формами эстриола дает возможность предотвратить их и тем самым уменьшить обращаемость

женщин с урогенитальными расстройствами в лечебно-профилактические учреждения. Российские акушеры-гинекологи еще свыше 10 лет назад определили, что наличие «молчаливой» атрофии – повод для превентивной терапии эстриолом, не дожидаясь клинических проявлений [27–29].

На это же указывают ключевые положения Рекомендаций международного общества по менопаузе (IMS) по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии, обновленных в 2016 г., согласно которым стартовать с началом терапии вульвовагинальной атрофии необходимо своевременно, еще до того, как процесс атрофических изменений принял необратимый характер. Лечение следует продолжать в течение длительного периода времени для того, чтобы полученный эффект не сменился регрессом [12].

## Лечение / Therapy

Согласно Рекомендациям IMS 2016 г., основными принципами ведения пациенток с установленным диагнозом «вульвовагинальная атрофия» являются терапия, направленная на облегчение симптомов, и меры по восстановлению физиологии урогенитального тракта. Поскольку при местном применении эстрогенов они практически не проходят в системный кровоток, то именно местная терапия предпочтительна в случае, если вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом, беспокоящим женщину. Хотя при длительном применении местных препаратов эстрогенов их уровень в крови и может увеличиваться, но как правило, это происходит в пределах, не превышающих нормальный диапазон для женщин в постменопаузе ( $\leq 20$  пг/мл) [12].

Преимущества эстриола в сравнении с другими гормональными препаратами обусловлены его сравнительно низким сродством к эстрогеновым рецепторам: сродство эстрогеновых рецепторов к эстриолу приблизительно в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. Сила связывания эстриола также гораздо меньше, чем других эстрогенов. Молекула эстриола в 100 раз менее активна по сравнению с молекулой эстрадиола; ввиду этого у женщин в постменопаузе эстриол при соблюдении терапевтической дозировки не вызывает менструалоподобную реакцию, и при его назначении нет необходимости в добавлении прогестагенов [11, 19, 30]. Еще одним ключевым отличием эстриола от других эстрогенов является то, что он при местном применении селективно связывается с рецепторами тканей мочеполювых путей на 2–4 ч и не успевает оказать системного действия на другие

органы-мишени, в частности на эндо- и миометрий. Для развития пролиферативных изменений в эндометрии эстроген должен быть связанным с рецептором более чем на 6 ч, для пролиферации же эпителия влагалища и уретры достаточно 2–4 ч. Этого времени недостаточно для развития пролиферации эндометрия, и напротив, достаточно для того, чтобы развился полноценный вагинотропный эффект, т. е. пролиферация многослойного плоского эпителия влагалища. Селективный эффект эстриола реализуется путем его диффузии в клетки влагалищного эпителия. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, эстриол образует комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки. Терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влагалищного эпителия, нормализации pH, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани – коллагена и эластина [11, 23, 30].

### Доказательная база / Evidence base

Эффективность и безопасность эстриола в терапии сопутствующей климактерическому синдрому вульвовагинальной атрофии была подтверждена в отечественных и зарубежных клинических исследованиях прежних лет [11, 21, 31]. Памятуя об указанной в положениях Рекомендаций IMS необходимости в дополнительных исследованиях, сконцентрируемся на результатах научных исследований последних 5 лет (2014–2018 гг.). Оригинальным препаратом эстриола является Овестин, единственный на российском рынке доступный в 3 лекарственных формах: таблетки, вагинальный крем и вагинальные суппозитории [32–34]. Следует отметить, что подавляющее большинство исследований выполнены именно на препарате Овестин.

М.А. Weber с соавт. в 2017 г. опубликовали результаты проспективного пилотного мультицентрового международного исследования влияния вагинального крема с эстриолом на субъективные и объективные симптомы недержания мочи и вагинальной атрофии [35]. Исследование было проведено в 3 центрах в Южной Африке, Австралии и Нидерландах с участием 68 женщин. Продолжительность терапии составила 6 нед. По истечении данного времени pH влагалища был достоверно ниже, чем до начала терапии. Также было продемонстрировано достоверное улучшение качества жизни.

В 2015 г. были представлены результаты исследования, в рамках которого сравнили эффект на симптомы урогенитальной атрофии, обусловленной постменопаузой, от обычно применяемой и сниженной дозировок эстриолсодержащего препарата для местного применения Овестин [36]. Продолжительность исследования составила 3 мес. В группы сравнения вошли 120 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 55–78 лет с симптомами урогениталь-

ной атрофии. В качестве таковых расценивали наличие сухости, зуда, жжения во влагалище, диспареунию, рецидивирующие выделения из влагалища, а также контактные кровянистые выделения. Вошедших в исследование пациенток случайным образом рандомизировали в группы сравнения. В каждую из групп вошло по 60 женщин, соответствующих критериям включения. Первая группа получала местный препарат с эстриолом в форме вагинального крема в дозировке, предписанной инструкцией по медицинскому применению: 0,5 мг 1 раз в сутки, ежедневно. Женщины, вошедшие во вторую группу, получали терапию вагинальным эстриолсодержащим кремом в такой же дозировке, но через день. Выраженность симптомов вагинальной атрофии оценивали по 5-балльной шкале D. Barlow. Объективная оценка исхода терапии выполнялась следующими методами: кольпоскопическое исследование; исследование pH влагалищного содержимого; определение значения зрелости вагинального эпителия; комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого. Исследование продемонстрировало эффективность локальной формы эстриола (Овестин крем) в отношении симптомов урогенитальной атрофии. При этом Овестин одинаково эффективен как у пациенток в ранней, так и у пациенток в поздней менопаузе.

Похожие результаты были продемонстрированы в другом исследовании, выполненном Л.В. Калугиной с соавт. в 2016 г. [37]. В исследование вошли 30 женщин старше 50 лет, лечение атрофического вагинита проводили в течение 30 дней эстриолом (препарат Овестин) в виде монотерапии интравагинально по 0,5 мг эстриола 1 раз в сутки в первые 2 нед, затем по 0,5 мг 2 раза в неделю. До начала терапии зуд умеренной и значительной степени выраженности имели 63,3 %, а жжение – 53,3 % участниц, соответственно. После 30 дней терапии ни одна из них не имела зуда и жжения умеренной или значительной степени выраженности; у 3,3 % женщин сохранялась незначительная степень выраженности этих симптомов; у остальных женщин симптомы перестали отмечаться. Важным этапом изучения системного действия локальной терапии эстриолом стала оценка ультразвуковых параметров толщины эндометрия у пациенток в динамике лечения. При этом статистически значимой разницы в толщине внутренней оболочки матки до и после лечения не наблюдали. Авторы сделали вывод о том, что полученные результаты дают основания рекомендовать локальную терапию эстриолом (препарат Овестин) в качестве эффективного и безопасного метода лечения атрофических процессов нижнего отдела половых путей, позволяющего сохранить здоровье женщин менопаузального возраста и значительно улучшить качество их жизни.

Эффективность применения препарата Овестин была продемонстрирована в группе женщин позднего репродуктивного возраста, имевших преждевремен-



ную недостаточность яичников [38]. У 30 % таких женщин имело место расстройство сексуальной функции. В частности, женщины отмечали снижение влечения (либидо) и отсутствие интереса к половой жизни. При этом у 20 % женщин из этой группы имела место диспареуния, а такие характерные симптомы, как сухость, зуд и жжение во влагалище, также как и контактные выделения, исходно не отмечались ни у одной пациентки. На фоне лечения местной формой препарата Овестин в дозировке 0,5 мг/сут интравагинально в течение 3 нед, затем по 0,5 мг 3 раза в неделю в течение 2 мес урогенитальные дистрофические расстройства, имевшие место при преждевременной недостаточности яичников, были устранены. Также было продемонстрировано улучшение функционального состояния органов малого таза. К концу исследования диспареуния и ноктурия не отмечались ни у одной участницы. Женщины также отметили значительное улучшение сексуальной функции: незаинтересованность в сексуальной жизни сохранилась только у 2 % из числа принявших участие в исследовании женщин. По мнению исследователей, местная терапия препаратом Овестин приводит к восстановлению слизистой оболочки влагалища у женщин, исходно имеющих изменения, характерные для дефицита эстрогена, и улучшает качество жизни женщин [38].

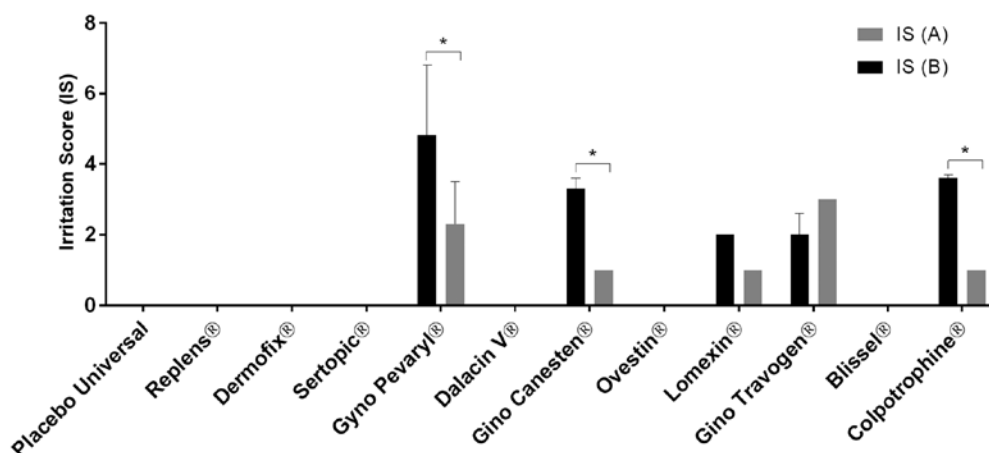
В 2017 г. были представлены результаты систематического обзора эффективности и безопасности эстриола в лечении вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе [5]. В электронных базах данных Medline, Cochrane, Embase, CINAHL и Google Scholar были идентифицированы 188 исследований, 22 из которых соответствовали критериям включения. Тринадцать из них являлись контролируемыми клиническими исследованиями. Платцебо-контролируемые сравнительные исследования обнаружили значительное улучшение симптоматики вагинальной атрофии, сухости и диспареунии в группах на эстриоле в сравнении с контрольными группами на плацебо. При этом увеличивалась колонизация лактобактериями от 0 до 58 % с одновременным снижением колонизации энтеробактериями. Значительное улучшение было также обнаружено при кольпоскопии: если до начала терапии уменьшение толщины эпителия наблюдали у 100 % женщин, то через 6 мес терапии – только у 30,1 %, в то время как у остальных толщина эпителия нормализовалась. Также было продемонстрировано достоверное улучшение по показателям pH среды влагалища и КПИ. Следует отметить, что не было продемонстрировано различий в эффективности между дозировками 0,5 мг и 1 мг, т. е. дозировки 0,5 мг достаточно для достижения эффекта.

В отношении эффектов на миометрий: исследование с использованием 0,5 мг эстриола вагинально в режиме 2 раза в неделю с гистероскопией и гистологическим исследованием через 6 и 12 мес после начала терапии не выявило эстрогенных эффектов на эндометрий. Другие исследования показали, что

введение во влагалище эстриола в дозировке 0,5 мг приводило к повышению уровня эстриола в эндометрии; при этом значительной разницы в содержании эстриола между влагалищем и маткой не было [5]. Поэтому оправданно долговременно применять эстриол местно в режиме 2 раза в неделю в дозировке 0,5 мг.

Подавляющее большинство исследований показали лишь кратковременное повышение уровня эстриола в крови; и только в одной работе, в которой изучалось комбинированное действие эстриола в дозировке 1 мг с суппозиториями, содержащими прогестерон, уровень эстриола в сыворотке крови увеличивался в течение 3 мес и оставался увеличенным на протяжении 6 мес терапии [5]. Поэтому предпочтение необходимо отдавать монопрепаратам эстриола. Этот систематический обзор подтвердил эффективность и безопасность применения монопрепаратов эстриола для лечения симптомов вульвовагинальной атрофии, включая пациентов групп риска после консультации с соответствующим специалистом.

R. Palmeira-de-Oliveira с соавт. (2018) протестировали *in vitro* безопасность различных топических препаратов с интравагинальным путем введения в отношении индуцирования воспалительного процесса. Оценка безопасности именно коммерчески доступных торговых наименований препаратов с интравлагалищным путем введения очень важна, поскольку помимо действующего вещества (активного ингредиента) топические формы содержат ряд наполнителей и эксципиентов, которые могут вызывать аллергические и воспалительные реакции, относящиеся к нежелательным явлениям. Тестирование проводили современным методом с использованием HET-CAM (хориоаллантамоисной мембраны куриного яйца), который является *in vitro* альтернативой негуманному *in vivo* тесту на глаза кролика. Этот качественный метод позволяет оценить потенциал раздражения. Хориоаллантамоисная мембрана реагирует на повреждение воспалительным процессом, сходным с таковым в конъюнктивной ткани глаза кролика. Что касается тематической оценки токсичности медицинских изделий, Стандарт производства ISO 10993-10 указывает, что любой материал, раздражающий кожу или глаза, должен быть непосредственно маркирован как потенциальный вагинальный раздражитель. Это позволяет предположить, что потенциалы раздражения для глаза и вагинального эпителия схожи. Интравлагалищные лекарственные средства, продаваемые в настоящее время на рынке, были протестированы вместе с плацебо. В качестве положительного контроля был выбран ноноксинол-9 с доказанной способностью к раздражению слизистой влагалища. Овестин показал сравнимую с плацебо способность раздражать слизистую (рис. 5). Воспалительный ответ оценивали по двум методикам подсчета, основанных на разных шкалах оценки воспаления, – IS (A) и IS (B) [39].



**Рисунок 5.** Безопасность препарата Овестин, подтвержденная тестированием *in vitro*: способность раздражать слизистую равна «0» при оценке по шкалам воспаления IS (A) и IS (B), что соответствует значениям для плацебо [39].

**Примечание:** \* $p < 0,05$  – статистически значимые различия между шкалами IS (A) и IS (B).

**Figure 5.** The safety of Ovestin as confirmed by *in vitro* testing: according to the inflammation scales IS (A) and IS (B), Ovestin® causes no irritation of the mucosa (score 0), which is identical to the value for placebo [39].

**Note:** \* $p < 0.05$  – statistically significant differences between the IS (A) and IS (B) scales.

## Закключение / Conclusion

Как в более ранних исследованиях, так и в исследованиях последних лет продемонстрировано, что эстриол при местном применении в форме вагинального крема или вагинальных суппозиториях обладает селективным действием на урогенитальный тракт и практически не влияет на пролиферацию эндометрия матки. После ежедневного применения препарата Овестин в первые недели необходим переход на поддерживающую дозу 2 раза в неделю на постоянной основе с целью предупреждения возобновления симптомов урогенитальной атрофии. Наличие «молчаливой» атрофии – повод для превентивной терапии препаратом Овестин, не дожидаясь клинических проявлений с целью предотвращения развития клинических симптомов урогенитальных расстройств (рис. 6).

Этот алгоритм соответствует рекомендациям IMS, согласно которым врачи должны проявлять инициативу, чтобы помочь своим пациенткам сообщить о симптомах, связанных с вульвовагинальной атрофией, и подобрать адекватное лечение. Следует также отметить, что терапия местными формами эстриола должна носить долгосрочный характер, т. е. применяться на постоянной основе, поскольку при прекращении поддерживающей терапии после восстановления микрофлоры и слизистой



**Рисунок 6.** Алгоритм ведения женщин с «молчаливой» атрофией.

**Figure 6.** The algorithm for the management of women with "silent" atrophy.

оболочки закономерно происходит регрессия с нарастанием симптомов вульвовагинальной атрофии и урогенитальных расстройств.

## Благодарности / Acknowledgements

Выражаем благодарность группе медицинских писателей Института превентивной и социальной медицины, осуществлявших подбор ряда первоисточников для анализа, координацию работы авторов и модификацию текста рукописи под требования журнала.

## Литература:

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, DVD Edition. POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-1, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-2, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-3. Available at: <https://population.un.org/WPP/Publications/>.
- Щербакова Е. Средняя продолжительность жизни в России будет устойчиво возрастать, но только в последней четверти века превысит среднемировое значение. *Демоскоп Weekly*, 2017. № 737–738. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2017/0737/barom04.php>.
- Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. et al. From menarche to menopause: trends among US Women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):1003–11. DOI: 10.1093/aje/kwj282. PMID: 16928728.
- Dratva J., Gómez Real F., Schindler C. et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*. 2009;16(2):385–94. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818aefef. PMID: 19034049.
- Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. The efficacy and safety of estril to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. DOI: 10.1080/13697137.2017.1329291. PMID: 28622049.
- Руководство по климактерию. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: МИА, 2001. 685 с.
- Крымская М.Л. Климактерический период. М.: Медицина, 1989. 270 с.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Руководство по гинекологической эндокринологии. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 528 с.
- Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(2):105–8.
- Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2017;(2):8–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-8-13.
- Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С. и др. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. М., 2008.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362. PMID: 22344196.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2. PMID: 23985562.
- Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2010;13(6):509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875. PMID: 20883118.
- Takahashi T.A., Johnson K.M. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–34. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
- Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(6):799–839. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.07.001. PMID: 17084674.
- Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. 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. *Climacteric*. 2014;17(5):557–63. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739.
- Глазунова А.В., Юренина С.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни женщин. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(11):29–33.
- Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В. Дистрофические и атрофические процессы нижнего отдела половых путей: современный взгляд на проблему. *Гинекология*. 2006; экстравыпуск:3–5.
- Ледина А.В. Атрофические вагиниты у женщин в постменопаузе (в помощь практическому врачу). *Гинекология*. 2006; экстравыпуск:11–3.
- Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 265 с.
- Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2018;(13):155–8.
- Кулаков В.И., Костава М.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы. *РМЖ*. 1999;1(1): 64–66.
- Менопаузальный синдром. Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия. Под ред. В.И. Кулакова, Е.М. Вихляевой. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 1996. 66 с.
- Прилепская В.Н. Влагалище и шейка матки в постменопаузе. Возможности терапии. *Практическая гинекология*. М., 1999;1(1):4–7.
- Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. Урогенитальные нарушения в постменопаузе: опыт применения препарата «Овестин». *Гинекология*. 2006;экстравыпуск:9–10.
- Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Роль эстриола в терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. *Урология*. 2007;(3):102–5.
- Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010;4(1):21–36.
- Berging E.W. Oestriol receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol*. 1980;233:9–16.
- Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estril in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–6. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102.
- Овестин (таблетки). Инструкция по медицинскому применению. П №013327/03. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-03.html>.
- Овестин (крем вагинальный). Инструкция по медицинскому применению. П №013327/02. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-02.html>.
- Овестин (суппозитории вагинальные). Инструкция по медицинскому применению. П №013327/01. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-01.html>.
- Weber M.A., Lim V., Oryszczyn J. et al. The effect of vaginal oestriol cream on subjective and objective symptoms of stress urinary incontinence and vaginal atrophy: an international multi-centre pilot study. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(1):15–21. DOI: 10.1159/000445074.
- Балан В.Е., Ковалева Л.А., Злотникова Ю.П., Тихомирова Е.В. Возможности гормональной терапии урогенитального синдрома в климактерии. *Трудный пациент*. 2015;13(8–9):20–5.
- Калугина Л.В., Татарчук Т.Ф., Занько О.В. ГенитоурINARYный менопаузальный синдром – проблема женщин элегантного возраста и не только. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;(2):68–74.
- Раззакбергманова Г.О., Матякубова З.Ш., Сапаев М.Г. Овестин в комплексной терапии урогенитальных расстройств у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *International scientific review*. 2016;(1):121–3.
- Palmeira-de-Oliveira R., Machado M.R., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira A. Testing vaginal irritation with the hen's egg test-chorioallantoic membrane assay. *ALTEX*. 2018;35(4):495–503. DOI: 10.14573/altex.171009. PMID: 29534246.



## References:

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, DVD Edition. POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-1, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-2, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-3. Available at: <https://population.un.org/WPP/Publications/>.
- Sherbakova E. The average life expectancy in Russia will steadily increase, but only in the last quarter of a century will it exceed the world average. [Srednyaya prodolzhitel'nost' zhizni v Rossii budet ustojchivo vozrastat', no tol'ko v poslednej chetverti veka prevysit srednemiroye znachenie]. *Demoscope Weekly*, 2017. № 737–738. (In Russ.). Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2017/0737/barom04.php>.
- Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. et al. From menarche to menopause: trends among US Women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):1003–11. DOI: 10.1093/aje/kwj282. PMID: 16928728.
- Dratva J., Gómez Real F., Schindler C. et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*. 2009;16(2):385–94. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818aefef. PMID: 19034049.
- Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. DOI: 10.1080/13697137.2017.1329291. PMID: 28622049.
- Guide for menopause. Eds. V.P. Smetnik, V.I. Kulakov. [Rukovodstvo po klimakteriju. Pod red. V.I. Kulakova, V.P. Smetnik]. Moskva: MIA, 2001. 685 s. (In Russ.).
- Krymskaya M.L. Menopause. [Klimaktericheskiy period]. Moskva: *Medicina*, 1989. 270 s. (In Russ.).
- Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.N. Guide to gynecological endocrinology. [Rukovodstvo po ginekologicheskoy endokrinologii]. Moskva: MEDpress-inform, 2008. 528 s. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N. Menopausal syndrome: innovations in menopausal therapy. [Klimaktericheskiy sindrom: innovatsii v menopauzal'noy terapii]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017;25(2):105–8. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Estriol in the therapy of various gynecological diseases. [Estriol v terapii razlichnykh ginekologicheskikh zabolevaniy]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(2):8–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-8-13. (In Russ.).
- Serov V.N., Zharov E.V., Perepanova T.S. et al. Modern pathogenetic therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. A guide for doctors. [Sovremennaya patogeneticheskaya terapiya urogenital'nykh rasstroystv v postmenopauze. Posobie dlya vrachej]. Moskva, 2008. (In Russ.).
- Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362. PMID: 22344196.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2. PMID: 23985562.
- Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2010;13(6):509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875. PMID: 20883118.
- Takahashi T.A., Johnson K.M. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–34. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
- Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin. Obstet Gynaecol*. 2006;20(6):799–839. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.07.001. PMID: 17084674.
- Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. 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. *Climacteric*. 2014;17(5):557–63. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739.
- Glazunova A.V., Yureneva S.V. Prevalence of vulvovaginal atrophy and its impact on quality of life in women. The issues of terminology and the safety of local hormonal therapy. [Rasprostranennost' vul'vovaginal'noy atrofii i ee vliyaniye na kachestvo zhizni zhenshchin. Voprosy terminologii i bezopasnosti lokal'noy gormonal'noy terapii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(11):29–33. (In Russ.).
- Kostava M.N., Prilepskaya V.N., Bykovskaya O.V. Dystrophic and atrophic processes of the lower genital tract: a modern view of the problem. [Distroficheskie i atroficheskie processy nizhnego otdela polovoykh putej: sovremennyy vzglyad na problemu]. *Ginekologiya*. 2006;ekstravypusk:3–5. (In Russ.).
- Ledina A.V. Atrophic vaginitis in postmenopausal women (to help a practitioner). [Atroficheskie vaginity u zhenshchin v postmenopauze (v pomoshch' prakticheskomu vrachu)]. *Ginekologiya*. 2006;ekstravypusk:11–3. (In Russ.).
- Pushkar D.Yu., Gumin L.M. Pelvic disorders in women. [Tazovye rasstroystva u zhenshchin]. Moskva: MEDpress-inform, 2006. 265 s. (In Russ.).
- Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Therapy for urogenital disorders in postmenopausal women. [Terapiya urogenital'nykh rasstroystv v postmenopauze]. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(13):155–8. (In Russ.).
- Kulakov V.I., Kostava M.N. Treatment of dystrophic diseases of the vulva. [Lechenie distroficheskikh zabolevaniy vul'vy]. *RMZh*. 1999;1(1): 64–66. (In Russ.).
- Menopausal syndrome. Clinic, diagnosis, prevention and hormone replacement therapy. Eds. V.I. Kulakov, E.M. Vikhlyayeva. [Menopauzal'nyy sindrom. Klinika, diagnostika, profilaktika i zamestitel'naya gormonal'naya terapiya. Pod red. V.I. Kulakova, E.M. Vihlyayevoy]. Moskva: Nauchnyy centr akusherstva, ginekologii i perinatologii RAMN, 1996. 66 s. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N. Vagina and cervix in postmenopausal women. The possibilities of therapy. [Vlagalishche i shejka matki v postmenopauze. Vozmozhnosti terapii. Prakticheskaya ginekologiya]. Moskva, 1999;1(1):4–7. (In Russ.).
- Nazarova N.M., Megevitinova E.A. Urogenital disorders in postmenopausal women: experience with the use of Ovestin. [Urogenital'nye narusheniya v postmenopauze: opyt primeneniya preparata «Ovestin»]. *Ginekologiya*. 2006;ekstravypusk:9–10. (In Russ.).
- Perepanova T.S., Hazan P.L. The role of estriol in the therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. [Rol' estriola v terapii urogenital'nykh rasstroystv u zhenshchin v postmenopauze]. *Urologiya*. 2007;(3):102–5. (In Russ.).
- Serov V.N. Therapy of urogenital disorders due to estrogen deficiency. [Terapiya urogenital'nykh rasstroystv, obuslovlennyyh deficitom estrogenov]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2010;4(1):21–36. (In Russ.).
- Berging E.W. Oestrial receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol*. 1980;233:9–16.
- Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–6. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102.
- Ovestin (tablets). Instructions for medical use. P №013327/03. State register of medicines. [Ovestin (tabletki). Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P №013327/03. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv]. (In Russ.). Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-013327-03.html>.
- Ovestin (vaginal cream). Instructions for medical use. P №013327/02. State register of medicines. [Ovestin (krem vaginal'nyy). Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P №013327/02. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv]. (In Russ.). Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-013327-02.html>.
- Ovestin (vaginal suppositories). Instructions for medical use. P №013327/01. State register of medicines. [Ovestin (suppozitorii vaginal'nye). Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P №013327/01. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv]. (In Russ.). Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-013327-01.html>.

35. Weber M.A., Lim V., Oryszczyn J. et al. The effect of vaginal oestriol cream on subjective and objective symptoms of stress urinary incontinence and vaginal atrophy: an international multi-centre pilot study. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):15–21. DOI: 10.1159/000445074.
36. Balan V.E., Kovaleva L.A., Zlotnikova Yu.P., Tikhomirova E.V. Possibilities of hormonal therapy of urogenital syndrome in climacteric period. [Vozmozhnosti gormonal'noj terapii urogenital'nogo sindroma v klimakterii]. *Trudnyj pacient.* 2015;13(8–9):20–5. (In Russ.).
37. Kalugina L.V., Tatarchuk T.F., Zanko O.V. Genitourinary menopausal syndrome – problem for women of elegant age and not only. [Genitourinarnyj menopauzal'nyj sindrom – problema zhenshchin elegantnogo vozrasta i ne tol'ko]. *Reproduktivnaya endokrinologiya.* 2016;(2):68–74. (In Russ.).
38. Razzakberganova G.O., Matyakubova Z.Sh., Sapaev M.G. Ovestin in the treatment of urogenital disorders in women with premature ovarian failure. [Ovestin v kompleksnoj terapii urogenital'nyh rasstrojstv u zhenshchin s prezhddevremennoj nedostatochnost'yu yaichnikov]. *International scientific review.* 2016;(1):121–3. (In Russ.).
39. Palmeira-de-Oliveira R., Machado M.R., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira A. Testing vaginal irritation with the hen's egg test-chorioallantoic membrane assay. *ALTEX.* 2018;35(4):495–503. DOI: 10.14573/altex.171009. PMID: 29534246.

#### Сведения об авторах:

**Макацария Александр Давидович** – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

**Блинов Дмитрий Владиславович** – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа», Москва, Россия; врач-невролог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. E-mail: blinov2010@googlemail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

**Бицадзе Виктория Омаровна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Researcher ID: F-8409-2017. Scopus Author ID: 6506003478.

**Хизроева Джамиля Хизриевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

#### About the authors:

**Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

**Dmitry V. Blinov** – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russia. E-mail: blinov2010@googlemail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

**Victoria O. Bitsadze** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478.

**Jamilya Kh. Khizroeva** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.