Гутикова Л.В.¹, Давиде Карати²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Экуберг Фарма, Мартано, Италия

Gutikova L.¹, Davide Carati²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Ekuberg Pharma, Martano, Italy

Лечение вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе с пролапсом гениталий*

Treatment of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women with Genital Prolapse

Резюме

Женщины в постменопаузе, страдающие пролапсом гениталий, часто имеют многие симптомы, связанные с атрофией влагалища, такие как раздражение, зуд, жжение и диспареуния, вызванные плохой вагинальной секрецией или ее отсутствием. Данная симптоматика серьезно влияет на качество жизни, и в частности на сексуальную активность. Цель данного исследования – оценить эффективность местной терапии гиалуроновой кислотой, экстрактом алоэ вера, витаминами А и Е в борьбе с сухостью влагалища у женщин, страдающих пролапсом гениталий. Исследование в соответствии с открытым рандомизированным контролируемым планом проводилось с участием 40 женщин, достигших периода постменопаузы, которые применяли по 1 вагинальному суппозиторию в день в течение 4 недель. Всем женщинам необходимо было использовать вагинальные суппозитории Dermoxen Hydra с ежедневным введением одного суппозитория глубоко во влагалище (вечером, перед сном) в течение 28 дней или гель Вагилак. Первичной конечной точкой была оценка сухости влагалища, оцениваемая с помощью индекса вагинального здоровья (ИВЗ), опросника FSFI (индекса сексуальной функции женщин) и шкалы ШОСВ, связанная с улучшением вагинальных признаков, ассоциированных с вульвовагинальной атрофией, в начале лечения (t0) после 1 (t1) и 4 (t2) недель лечения. Через 4 недели (t2) абсолютно по всем показателям шкалы оценки состояния влагалища отмечается улучшение в группе пациенток, использовавших овули Dermoxen ($p < 0,005$). Отмечено более медленное восстановление pH влагалища у женщин, использующих Dermoxen, по сравнению с теми, кто использовал препарат, содержащий молочную кислоту (статистическая разность теряется через 4 недели). Суммарное количество баллов по тесту FSFI составило в среднем $25,3 \pm 2,4$ балла для первой группы, $18,05 \pm 1,83$ для второй. Использование препарата Dermoxen продемонстрировало статистически убедительные преимущества по сравнению с другим гелем в отношении коррекции основных показателей состояния влагалища, индекса

* На правах рекламы.

вагинального здоровья и индекса сексуальной функции женщин при использовании в течение 4 недель.

Ключевые слова: женщины в постменопаузе, пролапс гениталий, вагинальная атрофия, сухость, диспареуния, ИВЗ, ШОСВ, ИСВЖ, опросник.

Abstract

Postmenopausal women with genital prolapse often have many of the symptoms associated with vaginal atrophy, such as irritation, itching, burning and dyspareunia, caused by poor or absent vaginal secretion. This symptomatology seriously affects the quality of life and, in particular, sexual activity. The objective of this study was to evaluate the efficacy of topical treatment with hyaluronic acid, aloe vera extract, vitamins A and E to control vaginal dryness in women suffering from genital prolapse. The study, according to an open, randomized controlled design, involved 40 postmenopausal women, using 1 vaginal suppository per day, for 4 weeks. All women were required to use Dermoxen Hydra vaginal suppositories with one suppository deep into the vagina daily (evening, before bedtime) for 28 days or Vagilac gel. The primary endpoint was vaginal dryness, assessed by the Vaginal Health Index (VHI), the FSFI (Female Sexual Function Index) questionnaire, and the VAS questionnaire, associated with improvement in vaginal signs associated with vulvo-vaginal atrophy at baseline (t0) after 1 (t1) and 4 (t2) weeks of treatment. After 4 weeks (t2), absolutely all indicators of the vaginal assessment scale showed improvement in the group of patients who used Dermoxen ovuli ($p < 0.005$). A slower restoration of the vaginal pH was noted in women using Dermoxen compared to the drug containing lactic acid, losing the statistical difference after 4 weeks. The total FSFI test score averaged 25.3 ± 2.4 for the first group and 18.05 ± 1.83 for the second. The use of Dermoxen demonstrated statistically convincing advantages over the other gel in terms of correction of the main vaginal condition indicators, the vaginal health index and the sexual function index of women when used for at least 4 weeks.

Keywords: postmenopausal women, genital prolapse, vaginal atrophy, dryness, dyspareunia FSFI, VHI, VAS, questionnaire.

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуру урогенитальных нарушений у женщин традиционно включаются заболевания и патологические состояния, развивающиеся в половой системе и нижних отделах мочевой системы. Это объясняется хорошо известным фактом общности эмбрионального происхождения, теснейшими топографо-анатомическими связями и взаимоотношениями нижних мочевых путей (уретра, мочевой пузырь) и органов женской половой системы, а самое главное – общими механизмами гормональной регуляции, основанными на ключевой роли половых стероидных гормонов в обеспечении их нормального анатомо-функционального состояния, поскольку экспрессия рецепторов к половым гормонам у женщин широко представлена не только в органах половой системы, но и во всех структурах нижних мочевых путей, включая связочно-мышечный аппарат тазового дна, а также в нейротелии и эндотелии указанных анатомических областей [1, 3].

В настоящее время патогенез урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе рассматривается в большей степени с позиций возрастного дефицита эстрогенов [2]. Соответственно, «эстрогеновая»

концепция патогенеза урогенитальных нарушений у женщин во многом формирует и тенденции их гормональной фармакологической коррекции с упором на преимущественное локальное применение препаратов эстрогенов. Однако в свете современных доказательных исследований и новых рекомендаций мировых научных профильных сообществ (в частности Международного общества по менопаузе – IMS, 2016) монотерапия эстрогенами далеко не всегда может оказаться рациональной и эффективной фармакотерапевтической опцией в отношении целого ряда клинических вариантов урогенитальных нарушений у женщин [4].

РевOLUTIONНЫМ прорывом в современной методологии сущности урогенитальных нарушений у женщин можно считать решение экспертов ведущих международных сообществ по менопаузе: Международного общества по изучению женского сексуального здоровья и Североамериканского сообщества по менопаузе (NAMS) – о введении в 2014 г. в клиническую практику нового термина *genitourinary syndrome of menopause* (генитоуринарный менопаузальный синдром – ГУМС) вместо общепринятого ранее и неполноценно отражавшего суть проблемы термина «вульвовагинальная атрофия» [11].

Согласно современному интегративному определению ГУМС – это симптомокомплекс, включающий в себя физиологические и анатомические изменения, возникающие на фоне не только дефицита эстрогенов, но и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Полагаем, что в данное определение следует дополнительно внести не только общепринятые зоны возрастной урогенитальной атрофии, но и соединительнотканые и мышечные структуры тазового дна, нарушения которых играют одну из ключевых ролей в патогенезе урогенитальных нарушений у женщин.

Использование нового термина всеми смежными специалистами, занимающимися проблемой урогенитальных нарушений у женщин представляется клинически очень значимым, поскольку позволяет рассматривать комплексное влияние всех половых стероидных гормонов на урогенитальную область [11].

Вагинальные симптомы вульвовагинальной атрофии:

- сухость и недостаточное увлажнение;
- диспареуния (боль и/или дискомфорт при половом акте);
- ощущение жжения и зуда;
- замедленное заживление механических повреждений и послеоперационных ран;
- рецидивирующие вагинальные выделения;
- кровоточивость вагинальной слизи;
- посткоитальные кровяные выделения.

Нарушения мочеиспускания в структуре ГУМС включают:

- поллакиурия (частые мочеиспускания – более 8 раз в день);
- ноктурия (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- цисталгия (частые болезненные мочеиспускания при отсутствии объективных признаков поражения мочевого пузыря);
- стрессовое недержание мочи (при напряжении) – непроизвольная утечка мочи при чихании, кашле, смехе, сморкании, поднятии тяжести или физической нагрузке;

- ургентное недержание мочи – непроизвольная потеря мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию;
- рецидивирующие инфекции мочевых путей.

Сексуальные нарушения при ГУМС:

- снижение либидо, оргазма;
- снижение лубрикации.

Атрофические процессы, вызванные снижением уровня эстрогенов, захватывают соединительнотканые и мышечные структуры влагалища, а также мышцы тазового дна, уретры, мочевого пузыря и слизистую влагалища. Эпителиальный слой истончается, исчезают соединительнотканые сосочки, сглаживается базальный слой. Собственная пластинка теряет метаболическую активность, разрушаются коллагеновые и эластиновые волокна, редуцируется сосудистая сеть и снижается секреторная активность слизистой оболочки.

Низкое содержание гликогена в атрофический эпителии приводит к элиминации лактобактерий, увеличению pH и заселению влагалища кишечной микрофлорой с развитием десквамативного воспалительного вульвовагинита, в тяжелых случаях со склероатрофическими повреждениями наружных половых органов. Тонкий сухой эпителий легко травмируется, возникают контактные кровотечения и петехиальные кровоизлияния. Уменьшается складчатость, гибкость и эластичность влагалища, ткани становятся более рыхлыми, нарушается кровоснабжение стенки влагалища, уретры и мочевого пузыря, снижается функция гладкомышечных волокон, развивается синдром растянутого влагалища с последующим пролапсом тазовых органов и нарушением их функции [8, 12].

Учитывая, что выполнение реконструктивно-пластических операций у женщин с пролапсом гениталий проводится в условиях воспалительного процесса и атрофических изменений, закисление pH влагалища, позволяющее создать условия для насыщения влагалищной стенки лактобактериями, улучшение кровообращения позволяют уменьшить вероятность развития послеоперационных осложнений и рецидивов генитального пролапса.

Для борьбы с явлениями вульвовагинальной атрофии современная медицина располагает рядом эффективных методик и инструментов:

- влагалищные увлажняющие средства и лубриканты;
- вагинальные эстрогены;
- гель с дегидроэпиандростероном;
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов;
- вагинальный гель с тестостероном;
- фракционный CO₂-лазер и вагинальный ER:YAG-лазер.

Увлажняющие безгормональные средства уменьшают сухость, зуд, жжение, диспареунию, петехиальные кровотечения и улучшают контроль мочеиспускания [5, 6, 10]. Не выявлено различий в эффективности вагинальных эстрогенов и увлажняющих безгормональных средств в уменьшении симптомов вульвовагинальной атрофии, однако эстрогены более значимо лучше повышают индекс вагинального здоровья, поэтому при тяжелом ГУМС будут предпочтительнее [9]. При использовании увлажняющих средств с самых первых проявлений вагинального дискомфорта они могут обеспечить эффективный негормональный

подход не только к облегчению, но и снижению темпов прогрессирования симптомов вульвовагинальной атрофии [10].

Современные негормональные препараты не только увлажняют слизистую влагалища, уменьшают болезненность при половой жизни, но и повышают упругость и эластичность тканей, снижают pH влагалища, нормализуют локальную микрофлору и улучшают индекс вагинального здоровья [13, 14]. Наиболее популярны в данном направлении препараты, разработанные на основе гиалуроновой кислоты [7]. Молекулы гиалуроновой кислоты имеют выраженные адгезивные свойства при контакте с муцином, что способствует надежному прилипанию к эпителию, выстилающему влагалище. Данная связь поддерживает физиологический pH влагалища, предупреждая таким образом размножение патогенных и условно-патогенных бактерий и грибов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности использования вагинальных суппозиториев, содержащих гиалуроновую кислоту, витамин Е, витамин А и алоэ вера, по сравнению с гелем для интимной гигиены, содержащим очищенную воду, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу, сорбат калия, молочную кислоту, у женщин, достигших периода постменопаузы, страдающих от пролапса гениталий в сочетании с вульвовагинальной атрофией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование в соответствии с открытым рандомизированным контролируемым планом проводилось с участием 40 женщин, достигших периода постменопаузы, которые использовали по 1 вагинальному суппозиторию в день в течение 4 недель. Всем женщинам было необходимо использовать вагинальные суппозитории Dermoxen Hydra с ежедневным введением одного суппозитория глубоко во влагалище (вечером, перед сном) в течение 28 дней или гель Вагилак. Перед началом лечения пациенты прошли гинекологическое обследование, а затем повторно на 1-й (краткосрочная оценка) и 4-й (долгосрочная оценка) неделях исследования. Во время каждого визита заполнялись шкалы оценки состояния влагалища, индекса вагинального здоровья, опросник FSFI (индекс сексуальной функции женщин).

Критериями включения в исследование: женщины, достигшие периода постменопаузы, наличие сухости влагалища или вульвы, болезненность влагалища, пролапс гениталий 2–3-й ст., выделения из влагалища и/или диспареуния, pH влагалища ≥ 5 , индекс вагинального здоровья (ИВЗ) ≤ 15 . Критериями исключения стали текущая алкогольная или наркотическая зависимость, сердечно-сосудистые, гематологические, печеночные, неврологические, эндокринные, коллагеновые, сосудистые или желудочно-кишечные заболевания с клиническими проявлениями, а также иммуносупрессия. Пациенты не имели генитальных аномалий, активной бактериальной или вирусной инфекции в течение 2 недель до начала исследования и не получали предшествующую терапию (криотерапия, лазер, электрокаутеризация, иссечение, иммуномодуляторы, любое местное лечение, кроме смягчающих средств, кортикостероидов с внутриочаговым или местным введением) за последние 4 недели.

Пациенты с подозрением на злокачественное новообразование любого из целевых поражений были исключены. Все пациенты должны иметь возможность и желание дать информированное согласие.

Базовым программным обеспечением для выполнения статистического анализа являлись пакеты IBM SPSS 23 и Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде было проведено тестирование нулевых гипотез (об отсутствии различий между группами) при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна – Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального). Для тестирования нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами по основным показателям эффективности использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Сравнительная динамика показателей вторичных конечных точек при множественных сравнениях оценивалась с помощью множественного дисперсионного анализа с расчетом критерия Лямбды Уилкса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов с пролапсом гениталий в обследованных группах колебался от 52 до 68 лет и в среднем составил $60,4 \pm 1,5$ года в основной группе и $58,4 \pm 1,3$ в группе сравнения ($p > 0,05$). Длительность заболевания составила от 3 до 15 лет в среднем $6,68 \pm 0,76$ года в основной группе и $7,2 \pm 0,71$ года в группе сравнения ($p > 0,05$).

По социальным характеристикам пациентки сравниваемых групп не отличались, более половины (60%) из них вышли на пенсию, 12,5% были домохозяйками, 15% – служащими и только 12,5% – рабочими.

Частота экстрагенитальной патологии у пациенток основной группы составила 90%, в группе сравнения – 95%. В структуре экстрагенитальной патологии обследованных обеих групп преобладали заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения. У большинства (70,3%) пациенток пролапс гениталий сопровождался нарушением функции соседних органов: 15% пациенток основной группы и 10% пациенток группы сравнения страдали от запоров. У 55% и 60% соответственно выявлено нарушение мочеиспускания, причем у 30% лиц в обеих группах было учащенное мочеиспускание, у 25% – затрудненное мочеиспускание и у 5% отмечено недержание мочи.

Значения шкал оценки состояния влагалища, индекса вагинального здоровья и индекса сексуальной функции женщин до начала лечения t_0 (табл. 1) не имели значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). Таким образом, группы исследуемых пациенток являлись репрезентативными.

Спустя 1 неделю (t_1) статистически достоверно изменения наблюдались по показателям чувствительности, раздражения и диспареунии в сторону ухудшения в группе пациенток, использующих Вагилак. Вероятно, подобная реакция может быть связана с раздражающим эффектом компонентов (пропиленгликоль и молочная кислота) на атрофический эпителий влагалища у женщин с длительным периодом гипопроэстрогении. Через 4 недели (t_2) абсолютно по всем показателям шкалы оценки состояния влагалища отмечается улучшение в группе пациенток, использовавших овули Dermoxen Hydra ($p < 0,005$, Лямбда Уилкса =

Рис. 1. Динамика сухости влагалища: 1 – отсутствует; 2 – небольшая; 3 – умеренная; 4 – сильная

Fig. 1. Dynamics of vaginal dryness

Рис. 2. Динамика чувствительности во влагалище: 1 – отсутствует; 2 – небольшая; 3 – умеренная; 4 – сильная

Fig. 2. Dynamics of sensitivity in the vagina

Рис. 3. Динамика ощущения диспареунии: 1 – отсутствует; 2 – небольшая; 3 – умеренная; 4 – сильная

Fig. 3. Dynamics of sensation of dyspareunia

Рис. 4. Динамика раздражения во влагалище: 1 – отсутствует; 2 – небольшое; 3 – умеренное; 4 – сильное

Fig. 4. Dynamics of irritation in the vagina

Таблица 1
Различия в динамике показателей ШОСВ, ANOVA

Table 1
Differences in the dynamics of the VAS, ANOVA

		Сумма квадратов	ст. св.	Средний квадрат	F	Значимость
Сухость T0	Между группами	,025	1	,025	,081	,778
Сухость T1	Между группами	,400	1	,400	2,111	,154
Сухость T2	Между группами	8,100	1	8,100	16,200	,000
Различия в динамике чувствительности						
Чувств. t0	Между группами	,025	1	,025	,081	,778
Чувств. t1	Между группами	10,000	1	10,000	39,583	,000
Чувств. t2	Между группами	30,625	1	30,625	102,533	,000
Различия в динамике раздражения						
Раздражение t0	Между группами	,025	1	,025	,081	,778
Раздражение t1	Между группами	13,225	1	13,225	34,071	,000
Раздражение t2	Между группами	30,625	1	30,625	102,533	,000
Различия в динамике диспареунии						
Диспареуния t0	Между группами	,000	1	,000	,000	1,000
Диспареуния t1	Между группами	3,600	1	3,600	9,500	,004
Диспареуния t2	Между группами	11,025	1	11,025	31,382	,000

0,195/0,312/0,336/0,218). Данный показатель составил $<0,05$, что говорит о высокой степени достоверности полученных результатов при повторных сравнениях. Данные динамических изменений индексов шкалы оценки состояния влагалища в обеих группах пациенток представлены на рис. 1–4.

При оценке индекса вагинального здоровья в начале лечения отмечались слабая либо отсутствующая эластичность стенок влагалища, скудный либо отсутствующий объем влагалищной жидкости при несомкнутом своде, pH влагалища в границах 5,1–5,6 единиц. Отмечалась кровоточивость при контакте либо соскабливании в подавляющем большинстве случаев, единичные случаи петехий до контакта. Через неделю лечения изменения в основных категориях имелись практически по каждому из показателей, однако они не носили статистически значимый характер, кроме показателя кислотности влагалища (табл. 2). Ввиду наличия в составе препарата Вагилак молочной кислоты закисление происходит на уровне остаточных концентраций. Поэтому разница определяется уже через неделю использования препарата, однако уже через 4 недели различия теряют статистическую достоверность ($p=0,364$). Уровень pH в конце лечения у 85% пациенток обеих групп оказался в пределах до 5,0.

Параметры для оценки ИВЗ представлены в табл. 3. Доля пациенток первой и второй группы с индексом вагинального здоровья по критерию объема жидкости имели 1–2 балла в начале лечения, к моменту окончания курса терапии 15% пациенток первой группы были с баллом 5, 35% – с баллом 4, 5% – с баллом 3, 35% – с баллом 2 и всего 10% – с баллом 1. Среди пациенток второй группы – 85% с баллом 2, 15% с баллом 1, отличия между группами значимы ($p<0,05$). При изначальном

Таблица 2
Различия в динамике показателей ИВЗ, ANOVA

Table 2
Differences in the dynamics of the VHI, ANOVA

		Сумма квадратов	Средний квадрат	F	Значи- мость
Эластичность t0	Между группами	,025	,025	,041	,840
Эластичность t1	Между группами	,025	,025	,041	,840
Эластичность t2	Между группами	7,225	7,225	13,231	,001
Объем_ж t0	Между группами	,025	,025	,095	,759
Объем_ж t1	Между группами	,100	,100	,514	,478
Объем_ж t2	Между группами	15,625	15,625	16,334	,000
pH t0	Между группами	,100	,100	,224	,639
pH t1	Между группами	36,100	36,100	72,200	,000
pH t2	Между группами	,400	,400	,844	,364
Целостность t0	Между группами	,025	,025	,064	,801
Целостность t1	Между группами	1,225	1,225	2,509	,121
Целостность t2	Между группами	8,100	8,100	18,883	,000
Увлажненность t0	Между группами	,025	,025	,064	,801
Увлажненность t1	Между группами	1,225	1,225	2,509	,121
Увлажненность t2	Между группами	8,100	8,100	18,883	,000

отсутствии различий в группах по критерию эластичности, после лечения более значимые изменения наблюдались в первой группе, где 25% пациенток отметили улучшение до 4 баллов, наблюдался рост от 30% к 50% с характеристикой в 3 балла, лишь 15% и 10% отметили 2 и 1 балл соответственно при изначальных 40 и 30%. Следует отметить, что по критерию целостности и увлажненности в конце лечения большинство пациенток второй группы имели 3 и 4 балла (60 и 30%), в первой же группе данный критерий чаще оценивался на 4 и 5 баллов (55 и 35% соответственно).

Таблица 3
Шкала индекса вагинального здоровья

Table 3
Vaginal Health Index Scale

Баллы	1	2	3	4	5
Эластичность	Отсутствует	Слабая	Средняя	Хорошая	Отличная
Объем жидкости (общее значение для выборок)	Отсутствует	Скудный, свод не полностью сомкнут	Удовлетворительный, свод полностью сомкнут	Умеренная сухость (небольшие сухие участки на ватной палочке)	Достаточное количество (полностью пропитывает участки на ватной палочке)
pH	≥6,1	5,6–6,0	5,1–5,5	4,7–5,0	≤4,6
Целостность эпителия	Петехии до контакта	Кровоточивость при контакте	Кровоточивость при соскабливании	Нерыхлый, тонкий эпителий	Нормальная
Увлажненность (покрытие)	Выраженная сухость, поверхность воспалена	Выраженная сухость, поверхность не воспалена	Минимальная	Умеренная	Нормальная

При оценке интегрального показателя индекса отмечено улучшение в 1-й группе таких показателей сексуальной функции, как увлажнение, боль и оргазм, по сравнению с исходными данными и показателями пациенток 2-й группы. В 1-й группе суммарное количество баллов по тесту FSFI составило в среднем $25,3 \pm 2,4$ балла. Значения 22,9–27,7 говорят о низкой степени возможной сексуальной дисфункции (при стартовых показателях в большинстве случаев выраженной и незначительно-умеренной степени). Во 2-й группе средний балл FSFI составил $18,05 \pm 1,83$, что свидетельствует лишь об улучшении до умеренной степени у всех пациенток.

Отдельно следует отметить отсутствие каких-либо осложнений или нежелательных побочных лекарственных явлений у пациенток 1-й группы. Данный факт, несомненно, свидетельствует о высокой безопасности проводимой местной терапии с использованием Dermoхen Hydra, что достоверно повышает не только качество жизни, но и позволяет сохранить приверженность пациенток к такому высокоэффективному и надежному способу лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование препарата Dermoхen Hydra продемонстрировало статистически убедительные преимущества по сравнению с другим гелем на основе молочной кислоты в отношении коррекции основных показателей состояния влагалища, индекса вагинального здоровья и индекса сексуальной функции женщин при использовании в течение не менее 4 недель, что дает основание рекомендовать его активное использование в широкой клинической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A., et al. *Gynecological endocrinology. Clinical lectures*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
2. Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V., Korennaya V.V. *Hormone therapy in peri- and postmenopausal women*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
3. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Apetov S.S. Androgen deficiency in women in urogynecologic practice: pathophysiology, clinical «masks», and pharmacotherapy using transdermal testosterone formulations. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2014;14(1):33–43. (in Russian)
4. Baber J., Panay N., Fenton A. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50.
5. Chatsipirois D., Schmidts-Winkler I.M., König L., et al. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210967. doi: 10.1371/journal.pone.0210967.
6. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151–161.
7. Jokar A., Davari T., Asadi N., et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: a randomized controlled clinical trial. *Int. J. Community Based Nurs. Midwifery*. 2016;4(1):69–78.
8. MacBride M.B., Rhodes D.J., Shuster L.T. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87–94.
9. Mitchell C.M., Reed S.D., Diem S., et al. 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. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0116.
10. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H., et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015;82(3):308–13. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.020.
11. Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
12. Robinson D., Cardozo L.D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 2003;62(4 Suppl 1):45–51. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00676-9.
13. Stute P., May T.W., Masur C., et al. Efficacy and safety of non-hormonal remedies for vaginal dryness: open, prospective, randomized trial. *Climacteric*. 2015;18(4):582–589.
14. Tersigni C., Di Simone N., Tempestilli E., et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women. *J. Obstet. Gynaecol*. 2015;35(8):835–838.

Подана/Submitted: 30.11.2021

Принята/Accepted: 09.12.2021

Контакты/Contacts: klam4@mail.ru