



Локальная гормональная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома

С.В. Юренева¹ ✉, Г.Ю. Кнорринг²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обоснование целесообразности и безопасности локальной гормональной терапии эстрогенами в климактерическом периоде при генитоуринарном менопаузальном синдроме.

Общие положения. Общее старение населения приводит к росту числа женщин, сталкивающихся с проблемами климактерического периода, которые связаны с постепенным снижением и выключением функции яичников и прекращением выработки эстрогенов яичниками. Локальные изменения на уровне органов малого таза (уретры, мочевого пузыря, влагалища) описываются как генитоуринарный менопаузальный синдром. К важнейшим методам лечения синдрома относят локальную гормонотерапию эстрогенами, среди которых заслуживает внимания эстриол ввиду его специфического целенаправленного действия и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы. Использование эстриола решает многие проблемы, обусловленные эстрогенной недостаточностью: минимизирует или устраняет диспареунию, сухость и зуд во влагалище и нижних отделах мочеполового тракта, нарушения мочеиспускания, недержание мочи, а также рецидивирующие вульвовагинит и цистит.

Заключение. Доказано, что локальное применение эстриола эффективно и безопасно при лечении генитоуринарного менопаузального синдрома. При выборе конкретного препарата следует ориентироваться на доказательную базу лекарственного средства, форму доставки и фармакологические особенности, включающие подготовку основного действующего вещества, а также вспомогательные компоненты, вносящие свой вклад в итоговую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: генитоуринарный синдром, менопауза, эстриол, микронизация.

Для цитирования: Юренева С.В., Кнорринг Г.Ю. Локальная гормональная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома. Доктор.Ру. 2023;22(5):95–100. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-95-100

Local Hormonal Therapy for Genitourinary Menopausal Syndrome

S.V. Yureneva¹ ✉, G.Yu. Knorring²

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20 Delegatskaya St., build. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Aim: To justify the viability and safety of local hormonal therapy with oestrogens in genitourinary syndrome of menopause.

Key points. The overall ageing of the population results in an increased number of women who have problems during menopause associated with gradual reduction and switching-off of ovarian function and cessation of oestrogen generation by ovaries. Local changes at the pelvic level (urethra, bladder, vagina) are described as genitourinary syndrome of menopause. The most effective therapies for the syndrome include local hormonal therapy with oestrogens, including oestriol which is of interest due to its specific targeted action and lack of proliferative effect on endometrium and mammary glands. The use of oestriol eliminates a number of problems caused by oestrogen insufficiency: it minimises or eliminates dyspareunia, dryness and itching in vagina and lower section of the urogenital tract, inappropriate urination, enuresis, and recurring vulvovaginitis and cystitis.

Conclusion. It has been proven that the local use of oestriol is efficient and safe for the management of genitourinary syndrome of menopause. The selection of a specific medicinal product should be evidence-based and should take into account the route of administration and pharmacological properties, including preparation of the active ingredient, and excipients contributing to the overall efficiency and safety.

Keywords: genitourinary syndrome, menopause, estriol, micronization.

For citation: Yureneva S.V., Knorring G.Yu. Local hormonal therapy for genitourinary menopausal syndrome. Doctor.Ru. 2023;22(5):95–100. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-95-100

Развитие современной медицины, достижения цивилизации привели к существенному росту продолжительности жизни, увеличению популяции пожилых людей и нарастанию частоты возраст-ассоциированных заболеваний и состояний [1, 2]. В большинстве развитых стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет

составляет от 27 до 32 лет, таким образом, почти треть своей жизни женщина пребывает в состоянии дефицита женских половых гормонов.

В Российской Федерации популяция женщин перименопаузального и постменопаузального возраста превышает 21 млн, и число их возрастает [3, 4]. Согласно данным Всемирной

✉ Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — E-mail: syureneva@gmail.com



организации здравоохранения, средний возраст наступления менопаузы у женщин в мире — примерно 48,8 года, в РФ — от 49 до 51 года [4]¹.

Конечно, постменопаузу нельзя считать заболеванием, однако нарушение гормонального гомеостаза в организме женщины приводит к серьезной трансформации различных функций организма: меняются активность отдельных структур центральной нервной системы и регуляция вегетативной нервной системы, ускоряется развитие заболеваний сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, появляются атрофические изменения в структурах мочеполовой системы [4, 5]².

Урогенитальные расстройства на фоне климактерического угасания описывают терминами «вульвовагинальная атрофия» (ВВА), «генитоуринарная атрофия», ксероз влагалища и т. п. В 2013 году был предложен термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС), более точно отражающий спектр последствий эстрогенодефицита в урогенитальном тракте, способствующих манифестации вагинальных симптомов и симптомов, связанных с мочевым пузырем, в постменопаузе [3, 6]. ГУМС существенно снижает качество жизни женщин: большинство пациенток с симптомами ВВА полностью прекращают половую жизнь (58%) и избегают интимной близости (55%). Возникающие нарушения мочеиспускания также изменяют повседневную активность, ухудшают сон и могут привести к социальной изоляции и потере чувства собственного достоинства [3, 4, 6].

Гипоэстрогенные состояния способны вызывать симптомы ГУМС (симптоматической ВВА) у женщин любого возраста [4, 6]. Развитие ВВА у женщин репродуктивного возраста возможно в следующих ситуациях: двусторонняя овариэктомия, преждевременная недостаточность яичников, другие состояния, ассоциированные с гипоэстрогенией (например, аменорея в период лактации, функциональная гипоталамическая аменорея, аменорея на фоне гиперпролактинемии, после лечения онкологических заболеваний, в т. ч. лучевой терапии органов малого таза, химиотерапии и гормон-депривационной терапии) [6, 7]. Женщины с индуцированной/ятрогенной менопаузой жалуются на большее количество симптомов ГУМС и более тяжелую сексуальную дисфункцию, чем их сверстницы с естественным наступлением менопаузы [6–9].

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Эстрогены признают ведущими регуляторами морфофункционального состояния органов малого таза, влагалища и нижних мочевыводящих путей [3, 4, 10]. Рецепторы эстрогенов обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, соединительной, мышечной тканях и сосудистых структурах уретры, в детрузоре мочевого пузыря, в мышцах тазового дна, в круглой связке матки и других соединительнотканых структурах малого таза [10, 11]. Таким образом, можно утверждать, что практически нет ни одного органа мочеполовой системы женщины, на котором не отразилось бы уменьшение уровней половых гормонов. Одной из самых чувствительных тканей следует признать слизистую оболочку влагалища.

Снижение выработки эстрогенов и падение их концентраций в крови и тканях замедляет пролиферативные про-

цессы в эпителии влагалищной стенки [3, 6, 8]. Это приводит к истончению слоев многослойного плоского эпителия, также постепенно снижается их количество, сами клетки уменьшаются в размерах. Со временем падает выработка гликогена клетками промежуточного слоя.

Поскольку гликоген является субстратом для лактобацилл, выделяющих молочную кислоту, снижение его продукции приводит к повышению pH влагалищного секрета. Значительное уменьшение общей бактериальной массы за счет лактобацилл вплоть до их полного исчезновения и замещения условно-патогенной грамотрицательной микрофлорой вызывает возрастание pH влагалищного секрета, нарушает естественную иммунологическую защиту влагалища и становится главной причиной вторичных воспалительных процессов и рецидивирующих инфекций влагалища и мочевыводящих путей. При восхождении инфекции возможно развитие рецидивирующих циститов и уретритов [6, 12, 13].

Эстрогенный дефицит приводит к ухудшению кровообращения в органах малого таза и, как следствие, к ишемии тканей мочеполовой системы. Уменьшаются диаметр артерий влагалища и количество мелких сосудов, истончаются их стенки, что ведет к снижению трансудации. Аналогичные изменения отмечаются в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально.

Эстроген-зависимым является синтез в стенках влагалища вазоактивного интерстициального полипептида, активного вазодилатора, влияющего на состояние сосудистых сплетений [14, 15]. Важным фактором признана зависимость состояния соединительной ткани, в частности коллагена и межклеточного матрикса, от уровня эстрогенов.

На фоне гипоэстрогении происходят дегенеративные изменения скелетной мускулатуры мышц тазового дна, что может приводить к пролапсу тазовых органов [14–17].

Таким образом, уменьшение концентраций гормонов оказывает существенное влияние и на местном уровне вызывает множество патологических состояний, имеющих клиническое значение и снижающих качество жизни женщины [1, 3, 5, 12].

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТОУРИНАРНЫМ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

К сожалению, не более 10% женщин в возрасте 55–80 лет с симптомами ГУМС обращаются к врачам акушерам-гинекологам или урологам, т. е. абсолютное большинство женщин не получают никакой помощи [4, 18]. Более 65% пациенток в постменопаузе с жалобами на ВВА не удовлетворены проведенным лечением [3–5].

ВВА может проявляться разнообразными симптомами, маскирующими воспалительные, хирургические, психологические заболевания, что требует привлечения специалистов разного профиля — гинекологов, урологов, инфекционистов, онкологов и т. п. При этом подчеркивается, что среди способов решения таких мультидисциплинарных проблем — восстановление и поддержание достаточных уровней эстрогенов в тканях мочевыводящих и половых путей в рамках не столько терапевтической, сколько поддерживающей и профилактической помощи [3–5, 13, 17–20]³.

Клинический протокол Международного общества по менопаузе (2016) указывает, что применение системной

¹ WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. 2016.

² Там же.

³ Там же.

менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при всех ее достоинствах в предотвращении системных проявлений менопаузы не предупреждает развитие, например, недержания мочи и других симптомов ГУМС, и она не имеет преимуществ перед низкодозированными топическими препаратами эстрогенов при ведении пациенток с урогенитальной атрофией или рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (уровень доказательности В) [21]. Лечение нужно начинать как можно раньше, прежде чем произойдут необратимые атрофические изменения, и его следует продолжать долго для сохранения полученных преимуществ (уровень доказательности В) [21].

Среди исследованных средств локальной терапии эстрогенами наибольшей популярностью в силу доказанности эффектов и высокой безопасности пользуется эстроген эстриол [3, 4, 6, 9, 12]. Многочисленными исследованиями доказано, что эстриол, применяемый вагинально, обеспечивает строго местное селективное воздействие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру, практически не давая системных эффектов [12, 13, 15, 17, 22]. Он стимулирует пролиферацию и созревание вагинального эпителия, способствует высвобождению гликогена и оптимизации pH влагалища, улучшает состояние вагинальной флоры и локальный иммунитет [23, 24].

Максимальная абсорбция эстриола отмечается в первые 2–3 недели после начала терапии, после чего снижается и в дальнейшем соответствует менопаузальным значениям [25]. При длительном применении эстриол дает минимальный, клинически незначимый системный эффект. Показано, что на фоне терапии эстриолом уровни эстрадиола, эстрона и эстриола в крови соответствовали постменопаузальным значениям [26].

Эстриол является конечным продуктом метаболизма и не преобразуется в более активные эстрогены, такие как эстрадиол или эстрон [27–29]. Терапия эстриолом не требует дополнительного назначения гестагена, поскольку не оказывает пролиферативное действие на эндометрий [6, 28, 29]. В двух крупномасштабных многолетних наблюдательных исследованиях не зафиксировано повышение риска рака эндометрия, яичников и молочных желез [30, 31].

Европейский протокол (2020) признает эстрогены «золотым стандартом» терапии ГУМС в менопаузе, а также при умеренной и тяжелой ВВА у женщин в постменопаузе, в том числе в сочетании с негормональными методами лечения [20]. Российские клинические протоколы и международные клинические рекомендации подчеркивают преимущество интравагинально вводимого эстриола перед системной МГТ в лечении ГУМС у женщин в пери- и ранней постменопаузе [9, 13, 32, 33]. Эффективность и оптимальные дозы эстриола оценены в многолетних рандомизированных исследованиях и метаанализах [34–39]. Отечественный протокол (2020) рекомендуемым методом лечения предлагает считать при отсутствии противопоказаний локальную гормональную терапию [33]:

- эстриол 1 мг/г (крем вагинальный) вводится интравагинально по 1 дозе (0,5 мг) ежедневно в течение 2–4 нед, затем доза снижается до 2 введений в неделю (поддерживающая терапия);
- эстриол 0,5 мг (1 суппозиторий в сутки) в течение первых 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы в соответствии с облегчением симптомов до достижения поддерживающей дозы (т. е. 1 суппозиторий 2 раза в неделю) на постоянной основе.

Важно отметить, что при прекращении лечения симптомы возвращаются [3, 26, 33]. При назначении терапии

эстриолом отсутствуют возрастные ограничения, что крайне важно учитывать.

Клинические рекомендации National Institute of Health and Care Excellence (2016) также подчеркивают, что «интравагинальный эстроген можно использовать столько, сколько нужно» [40].

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ НЮАНСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Применение гормональных препаратов требует от фармацевтической науки точного и предсказуемого результата, что тесно связано с вопросами биодоступности. Важный биофармацевтический аспект — лекарственное вещество в препарате должно иметь оптимальный размер частиц, от которого зависят его биодоступность и терапевтическое действие. Один из способов улучшения доставки труднорастворимых молекул — микронизация, отработанная и для локальных форм гормональных препаратов, в частности эстриола [41, 42].

Микронизация придает лекарственным веществам важнейшее свойство — повышение биодоступности. Биодоступность лекарственного средства определяется как скорость и степень, с которой растворенное лекарство поглощается и становится доступным для реализации целевого механизма действия [43]. Микронизация позволяет повысить фармацевтическую доступность лекарственных средств как в форме суппозитория, так и в других лекарственных формах. Это подтверждает зависимость растворимости и, возможно, всасывания препаратов от степени их измельченности [44, 45].

Среди препаратов микронизированного эстриола для вагинального введения, зарегистрированных в России для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, следует отметить Овестин (Aspen Bad Oldesloe GmbH, Германия), выпускаемый в форме вагинального крема (1 мг/г, 15 г, с калиброванным аппликатором) и Овестин (Iuniter Indastris, Gannat, Франция), выпускаемый в форме суппозитория (0,5 мг).

Важным достоинством Овестина является использование в составе основы для суппозитория витепсолола — смеси триглицеридов природных пищевых жирных кислот (С 12–18) с небольшим количеством моно- и диглицеридов тех же кислот. Данная основа обеспечивает оптимальные характеристики доставки действующего вещества [46], а также улучшает результаты применения препарата [47]. Достоинство Овестина в форме вагинального крема — отсутствие во вспомогательных веществах этилового спирта, который фармакологически неиндифферентен и оказывает местное действие [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эстриол при интравагинальном использовании оказывает множество воздействий на ткани и органы, страдающие от дефицита эстрогенов в различные возрастные периоды женщины:

- активизация процессов обновления клеток эпителия влагалища и уретры;
- созревание эпителия, нормализация pH за счет активности собственной микрофлоры;
- увеличение содержания коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры.

Применение вагинального эстриола характеризуется:

- возможностью назначения женщинам в возрасте старше 60 лет;
- отсутствием ограничений для перерывов и возобновления применения этих препаратов;

- совместимостью гормональных препаратов с лубрикантами и другими средствами;
- доказанным положительным эффектом локальной гормонотерапии при комплексе симптомов ГУМС, а также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии [9, 13, 33]⁴.

Тактика применения местных форм эстрогенов отражена в следующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации:

- «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»: рекомендуется назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС⁵;
- «Недержание мочи»: рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи назначать пациенткам постменопаузального возраста вагинальную терапию

эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения) при наличии симптомов ВВА⁶;

- «Цистит у женщин»: при рецидивирующем (хроническом) цистите у женщин в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстроген-заместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и повышения качества жизни в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата⁷;
- «Выпадение женских половых органов»: всем пациенткам с пролапсом тазовых органов и атрофией слизистой влагалища рекомендовано использование локальных форм эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, репаративно-регенеративных свойств слизистой влагалища⁸.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Юренева С.В. — разработка концепции статьи, утверждение финальной версии; Кнорринг Г.Ю. — обработка источников литературы, подготовка рукописи, коррекция, утверждение финальной версии.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yureneva, S.V. — development of the concept of the article, approval of the final version; Knorring, G.Yu. — processing of literature sources, preparation of the manuscript, correction, approval of the final version.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Аспен Хэлс», однако это не оказало влияния на мнение авторов.
The article has been funded by the financial support from Aspen Khels LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Об авторах / About the authors

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com
Кнорринг Герман Юрьевич / Knorring, G.Yu. — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <http://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. М.; 2018. 52 с. Tkacheva O.N., Dobrokhotova Yu.E., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V. et al. Prevention of early ageing in women. Methodical recommendations. M.; 2018. 52 p. (in Russian)
2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *ОргЗдрав: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2020;6(4):23–53. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. *Healthcare Management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ.* 2020;6(4):23–53. (in Russian). DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002
3. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. *Гинекология.* 2018;20(1):5–8. Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol. *Gynecology.* 2018;20(1):5–8. (in Russian). DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.5-8
4. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочепо-

вого тракта в постменопаузе. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(6):157–63. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):157–63. (in Russian). DOI: 10.14341/probl13198

5. Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С., Хазан П.Л. и др. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. М.; 2008. Serov V.N., Zharov E.V., Perepanova T.S., Khazan P.L. et al. Modern pathogenetic therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. M.; 2008. (in Russian)
6. Якушевская О.В. Менопауза и генитоуринарное здоровье: оптимальная поддержка и коррекция нарушений. *Медицинский совет.* 2022;16:136–41. Yakushevskaya O.V. Menopause and genitourinary health: optimal support and correction of disorders. *Medical Council.* 2022;16:136–41. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-1
7. Maciejewska-Jeske M., Szeliga A., Męczekalski B. Consequences of premature ovarian insufficiency on women's sexual health. *Prz. Menopauzalny.* 2018;17(3):127–30. DOI: 10.5114/pm.2018.78557
8. Kershaw V., Jha S. Female sexual dysfunction. *Obstet. Gynecol.* 2022;24(1):12–23. DOI: 10.1111/tog.12778

⁴ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.; 2021. 85 с.

⁵ Там же.

⁶ Недержание мочи. Клинические рекомендации. М.; 2020. 41 с.

⁷ Цистит у женщин. Клинические рекомендации. М.; 2021. 28 с.

⁸ Выпадение женских половых органов. Клинические рекомендации. М.; 2021. 49 с.

9. Серов В.Н., Жаров Е.В. Терапия больных с урогенитальными расстройствами после хирургической менопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2011;7(2):73–7. Serov V.N., Zharov E.V. Therapy for urogenital disorders after surgical menopause. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;7(2):73–7. (in Russian)
10. Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., Particco M. et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–91. DOI: 10.1097/gme.0000000000001260
11. Shifren J.L. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018;61(3):508–16. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000380
12. 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):227–38. 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. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227–38. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238
13. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., ред. Менопаузальный синдром. Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия. М.; 1996. 66 с. Kulakov V.I., Vikhlyeva E.M., eds. Menopausal syndrome. Clinic, diagnosis, prevention and hormone replacement therapy. M.; 1996. 66 p. (in Russian)
14. Салимова Л.Я., Шалаев О.Н., Парсаданян С.А., Омарова Р.З. Диагностическая значимость дополнительных инструментальных методов обследования пациенток с пролапсом гениталий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;55:164–9. Salimova L.Ya., Shalaev O.N., Parsadanyan S.A., Omarova R.Z. Diagnostic significance of additional instrumental methods of examination of patients with pelvic organ prolapse. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series "Medicine"*. 2013;55:164–9. (in Russian)
15. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи. *Медицинский совет*. 2016;2:96–9. Apresyan S.V., Dimitrova V. I., Slyusareva O.A. Prevention of complications of estrogen-dependent complications in preoperative preparation of women with genital prolapse and stress urinary incontinence. *Medical Council*. 2016;2:96–9. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-2-96-99
16. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(2):47–50. Sukhikh G.T., Danilov A.Yu., Botasheva D.A. Role of immunohistochemical and genetic factors in specifying the etiology and pathogenesis of genital prolapse in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(2):47–50. (in Russian)
17. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С., Ильина И.Ю., Слободянюк Б.А. и др. Влияние эстриола на обмен коллагена в слизистой оболочке влагалища после пластической операции у пациенток послеродового периода. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(8):17–21. Dobrokhotova Yu.E., Nagieva T.S., Il'ina I.Yu., Slobodyanyuk B.A. et al. Estriol effect on vaginal mucosa collagen turnover in postpartum women after plastic surgery. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019;82(8):17–21. (in Russian). DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-17-21
18. Panay N., Palacios S., Bruyniks N., Particco M. et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124(4):55–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013
19. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009;12(4):279–85. DOI: 10.1080/13697130902814751
20. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D. et al. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. DOI: 10.7759/cureus.7586
21. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
22. Чушков Ю.В., Кузнецова И.В., Ищенко А.И. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;19:24–8. Chushkov Yu.V., Kuznetsova I.V., Ishchenko A.I. A role for topical administration of estriol in optimizing outcome of surgical treatment in peri- and postmenopausal patients with female genital prolapse. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;19:24–8. (in Russian)
23. Gliniewicz K., Schneider G.M., Ridenhour B.J., Williams C.J. et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front. Microbiol.* 2019;10:193. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00193
24. Ali E.S., Mangold C., Peiris A.N. Estriol: emerging clinical benefits. *Menopause*. 2017;24(9):1081–5. DOI: 10.1097/GME.0000000000000855
25. Dorr M.B., Nelson A.L., Mayer P.R., Ranganath R.P. et al. Plasma estrogen concentrations after oral and vaginal estrogen administration in women with atrophic vaginitis. *Fertil. Steril.* 2010;94(6):2365–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.076
26. Te West N.I.D., Day R.O., Hiley B., White C. et al. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: a prospective observational study. *NeuroUrol. Urodyn.* 2020;39(4):1137–44. DOI: 10.1002/nau.24331
27. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. Elsevier — Saunders; 2003. 1300 p.
28. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(suppl.1):3–63. DOI: 10.1080/13697130500148875
29. Punnonen R., Vilks S., Grönroos M., Rauramo L. The vaginal absorption of oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas*. 1980;2(4):321–6. DOI: 10.1016/0378-5122(80)90034-1
30. Bhupathiraju S.N., Grodstein F., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603–10. DOI: 10.1097/GME.0000000000001284
31. Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C.A., Chlebowski R.T. et al. 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. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
32. Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A., Ceausu I. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005
33. Аполихина И.А., Юренева С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология*. 2020;12(прил.):4–8. Apolikhina I.A., Yureneva S.V., Malyskhina D.A. Genitourinary syndrome of menopause: contemporary approaches to diagnosis and management. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;12(suppl.):4–8. (in Russian)
34. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M. et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286–91. DOI: 10.1080/13697137.2018.1446930
35. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
36. Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C., Pinzón C.E. 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
37. Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016(8):CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub3
38. Mension E., Alonso I., Castelo-Branco C. Genitourinary syndrome of menopause: current treatment options in breast cancer survivors —

- systematic review. *Maturitas*. 2021;143(9):47–58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.010
39. Li B., Duan H., Chang Y., Wang S. Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: a Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. *Pharmacol. Res.* 2021;164(9):105360. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105360
 40. Lumsden M.A., Davies M., Sarri G. Diagnosis and management of menopause. *The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline*. *JAMA Intern. Med.* 2016;176(8):1205–6. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2761
 41. Ковалева Ю.С., Зяблицкая Н.К. Микронизация глюкокортикоидных лекарственных препаратов и их применение в медицине. *Эффективная фармакоотерапия*. 2020;16(27):16–20. Kovaleva Yu.S., Zyblytskaya N.K. Micronization of corticosteroid drugs and their use in medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(27):16–20. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-27-16-20
 42. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.; 2008. Вып. IX. 998 с. Chuchalin A.G., Belousov Yu.B., Yasnetsov V.V., eds. *Federal guidelines for the use of medicines (formular system)*. М.; 2008. Vol. IX. 998 p. (in Russian)
 43. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–26. Ustinov M.V., Chaplygin A.V. *Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology*. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):418–26. (in Russian)
 44. Емшанова С.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;2:50–63. Emshanova S.V., Abramovich R.A., Potanina O.G. *Influence form and size particles of substances on the finished dosage forms quality*. *Development and Registration of Medicines*. 2014;2:50–63. (in Russian)
 45. Новиков А.Н. Возможные механизмы эндотелиотропных эффектов микронизированной очищенной фракции флавоноидов. *Наука молодых*. 2013;86–91. Novikov A.N. *Probable mechanisms of endotheliotropic effects of micronized purified fraction of flavonoids*. *Eruditio Juvenium*. 2013;86–91. (in Russian)
 46. Иванова Д.Б., Салова В.Г., Козлова Ж.М. Выбор основы для вагинальных суппозиториях с противогрибковым эффектом с использованием функции желательности Харрингтона. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(6):74–8. Ivanova D.B., Salova V.G., Kozlova Zh.M. *The selection of the most suitable base for antifungal suppositories using Harrington desirability function*. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2020;22(6):74–8. (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-74-78
 47. Панкрушева Т.А., Зубова С.Н., Медведева О.А., Нестерова А.В. и др. Суппозитории для лечения бактериального вагинита. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2004;2:249–53. Pankrusheva T.A., Zubova S.N., Medvedeva O.A., Nesterova A.V. et al. *Suppositories for the treatment of bacterial vaginitis*. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2004;2:249–53. (in Russian)
 48. Березина Г.Р.; Шапошников Г.П., ред. *Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм: учебное пособие*. Иваново; 2016 80 с. Berezina G.R.; Shaposhnikov G.P., ed. *Excipients in the technology of finished dosage forms: textbook allowance*. Иваново; 2016. 80 p. (in Russian) ■

Поступила / Received: 29.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 05.08.2023