



# Ведение пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом и эстроген-зависимыми онкозаболеваниями репродуктивной системы в анамнезе

**Ермакова Е.И.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

**Цель** – представление базовых клинических научных данных, основанных на современных доказательствах информации об анатомо-физиологических изменениях в урогенитальном тракте в условиях эстрогенного дефицита и принципов ведения женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом и эстроген-зависимыми онкологическими заболеваниями репродуктивной системы в анамнезе

**Материал и методы.** Проведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных распространенности, патогенезу и методам лечения вагинальной атрофии у пациенток с ятрогенной менопаузой.

**Результаты.** В настоящей статье приведены современная терминология, данные об этиопатогенезе, клинических проявлениях и принципах негормональной терапии гепатоуринарного менопаузального синдрома и вульвовагинальной атрофии (ГУМС/ВВА) у женщин с эстроген-зависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе, приведены клинические примеры.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ермакова Е.И. Ведение пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом и эстроген-зависимыми онкозаболеваниями репродуктивной системы в анамнезе // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. X–XX. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-1XXXX

Статья поступила в редакцию 1304.2020. Принята в печать 15.05.2020.

## Ключевые слова:

постменопауза, ятрогенная менопауза, урогенитальные расстройства, вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, сухость влагалища, диспареуния, эстроген-зависимые онкологические заболевания репродуктивной системы

## Management of genitourinary syndrome of menopause in female patients with pre-existing estrogen-dependent cancers of the reproductive system

*Ermakova E.I.*

Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

**The aim** of the study was to present basic clinical research data based on the current evidence about anatomic and physiological changes in genitourinary tract in conditions of estrogen deficiency and principles of management of genitourinary syndrome of menopause in female patients with pre-existing estrogen-dependent cancers of the reproductive system.

## Keywords:

postmenopause, iatrogenic menopause,

**Material and methods.** Russian and foreign sources dealing with prevalence, pathogenesis, and treatment methods for vaginal atrophy in patients with iatrogenic menopause were reviewed.

**Results.** In this article modern terminology, data on the etiopathogenesis, clinical manifestations and principles of non-hormonal therapy of genitourinary menopausal syndrome and vulvovaginal atrophy in women with pre-existing estrogen-dependent cancers of the reproductive system plus clinical examples are given.

**Financing.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The author declare no conflict of interests.

**For citation:** Ermakova E.I. Management of genitourinary syndrome of menopause in female patients with pre-existing estrogen-dependent cancers of the reproductive system. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (2): С. X–XX. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-1XXXX (in Russian)

**Received** 13.04.2020. **Accepted** 15.05.2020.

urogenital disorders, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, vaginal dryness, dyspareunia, estrogen-dependent cancers of the reproductive system

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре [1, 2].

Данный термин был утвержден комиссиями NAMS и IMS в 2014 г., а в 2015 г. одобрен Российской ассоциацией по менопаузе. По мнению экспертов, в отличие от ранее применяемых понятий «атрофический вагинит» и «вульвовагинальная атрофия», термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» представляется с медицинской точки зрения более точным, всеобъемлющим и приемлемым для клиницистов, исследователей, преподавателей, пациенток и СМИ [1–3].

ГУМС объединяет целый комплекс симптомов, характеризующих анатомические и функциональные изменения в урогенитальном тракте [4, 5].

Вагинальные (симптомы вульвовагинальной атрофии, ВВА):

- 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 слизистой;
- посткоитальные кровяные выделения.

Нарушения мочеиспускания:

- поллакиурия (частые мочеиспускания – более 8 раз в день);
- ноктурия (любое пробуждение ночью для мочеиспускания без преобладания ночного диуреза над дневным); никтурия – преобладание ночного диуреза над дневным;
- 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:

- снижение либидо, оргазма;
- снижение lubricации.

Наиболее частыми симптомами ГУМС, с которыми женщины обращаются к гинекологу, являются вагинальные. Согласно статистическим данным, у 15% женщин в перименопаузе и у 40–57% женщин в постменопаузе отмечаются проявления вагинальной атрофии (ВА), такие как сухость влагалища (27–55%), жжение и зуд (18%), диспареуния (33–41%), а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза (6–8%), что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [3, 4]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВА [6, 7].

В отличие от вазомоторных симптомов, которые проходят со временем, симптомы ВВА, как правило, возникают в перименопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде, приводя к резкому снижению качества жизни, половой активности, а иногда и трудоспособности [2].

В патогенезе развития ГУМС можно условно выделить 3 основных звена.

1. Все структуры урогенитального тракта, включая уретерий, сосудистые сплетения, мышцы и связочный аппарат малого таза, содержат большое количество  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновых рецепторов, рецепторов к прогестерону и андрогенам. Эстрогенный дефицит сопровождается блокадой митотической активности базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки, прекращением в нем пролиферативных процессов и исчезновением гликогена. Эти процессы, в свою очередь, приводят к прогрессивному снижению или полной элиминации лактобактерий из влагалищного биотопа, повышению pH влагалищного содержимого, развитию условно-патогенной флоры, рецидивирующим кольпитам и бактериальным вагинозам [3, 8].

2. Эстрогены влияют на активность цитокинов в женских половых органах, которые продуцируются лейкоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, а также клетками

эпителия. Показано, что при вагинальной атрофии снижается выработка интерлейкинов и факторов роста (IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-18, TGF- $\beta$ , CD 68, GATA3, IL-1 $\beta$  и др.), что неизменно ведет к подавлению локального иммунитета [9].

3. Эстрогены стимулируют продукцию эндотелий-зависимых вазодилататоров, таких как оксид азота, простагландины и фактор гиперполяризации эндотелия. Эстрогенный дефицит со временем приводит к ишемии органов малого таза, прогрессированию атрофических процессов в эпителии, гиалинизации коллагеновых и фрагментации эластических волокон соединительной ткани [8].

**Лечение** пациенток с ГУМС представляет собой сложную, длительную и трудоемкую задачу. Целями терапии являются коррекция симптомов, профилактика рецидивов и улучшение качества жизни женщин в климактерическом периоде.

Принимая во внимание патогенез заболевания, терапия эстрогенами является «золотым стандартом» лечения ГУМС/ВВА. Во всех клинических рекомендациях по лечению ГУМС/ВВА указано, что наиболее распространенным и эффективным методом лечения является локальная терапия эстрогенами в различных формах (в виде свечей, крема или капсул), позволяющая избежать большинства системных побочных эффектов [10, 11].

Однако есть категории пациенток, которым назначение локальной гормональной терапии противопоказано. И в первую очередь к ним относятся женщины с эстроген-зависимыми онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы в анамнезе.

По статистическим данным на 2018 г., удельный вес злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в структуре онкологической заболеваемости у женщин в Российской Федерации составляет 39,1%. Рак молочной железы (РМЖ) (20,9%) является ведущей онкологической патологией у женского населения, далее следуют новообразования тела матки (8,0%), шейки матки (5,2%), яичников (4,2%).

При этом удельный вес эстроген-зависимых онкологических заболеваний у женщин в возрасте 30–49 лет составляет 13,9% [12].

В многочисленных исследованиях установлено, что менопаузальные симптомы, в том числе и вульвовагинальная атрофия, развивающиеся после радикальных оперативных вмешательств по поводу онкопатологии репродуктивной системы, более выражены по сравнению с симптомами, возникающими при естественной менопаузе, и, как правило, крайне отрицательно влияют на качество жизни молодых женщин. Это обстоятельство связано с быстрым и внезапным развитием дефицита половых стероидов, а также с последующей химио- и лучевой терапией [13].

Особую группу риска представляют молодые женщины с РМЖ в анамнезе. Химиотерапевтическое лечение, длительное использование тамоксифена и ингибиторов ароматазы сопровождаются у таких пациенток развитием тяжелых менопаузальных проявлений, в том числе и ГУМС [14]. Подобные побочные эффекты являются одной из основных причин прекращения гормональной терапии, что повышает риск развития рецидивов основного заболевания и снижает

выживаемость. В связи с этим своевременная коррекция менопаузальных нарушений, симптомов ГУМС/ВВА, направленная на улучшение качества жизни, приводит к более строгому соблюдению врачебных рекомендаций относительно противорецидивной гормональной терапии и имеет решающее значение для улучшения показателей выживаемости при РМЖ [15, 16].

В настоящее время в литературе появились публикации о применении локальных эстрогенов у женщин с РМЖ в анамнезе для коррекции симптомов ВВА [17, 18]. Однако убедительных данных о безопасности локальной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у данной категории больных нет [18]. В международных клинических рекомендациях NAMS и IMS сказано, что локальная терапия эстрогенами имеет минимальную степень системной абсорбции и при длительном применении может незначительно повышать уровень эстрогенов в плазме крови, поэтому не рекомендован прием препаратов эстриола у женщин, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы по поводу РМЖ [19, 20].

Таким образом, негормональная терапия является первой линией для лечения симптомов ГУМС/ВВА у женщин с РМЖ и другими гормонозависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе [21].

Безопасной альтернативой локальным эстрогенам при ГУМС/ВВА являются вагинальные увлажнители. 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 [21, 22]. Наиболее популярны в данном направлении препараты, разработанные на основе гиалуроновой кислоты [23].

Российский препарат Эстрогиал® представляет собой комбинацию низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и фитокомплекса. Основой препарата является натриевая соль гиалуроновой кислоты, которая агрегирует на себе молекулы воды и обеспечивает выраженный увлажняющий эффект. Кроме того, молекулы гиалуроновой кислоты имеют широкую адгезивную поверхность для контакта с муцином – гликопротеином слизи, что способствует надежной адгезии к слизистой оболочке. Данная связь поддерживает физиологический pH влагалища, предупреждая таким образом размножение патогенных и условно-патогенных бактерий и грибов. Фитокомплекс Эстрогиал® представлен экстрактами клевера, календулы и хмеля, обладающими тонизирующим, противовоспалительным, успокаивающим, антиоксидантным эффектами, а также стимулирующими процессы неокollaгеноза. Эстрогиал®-крем сформирован в виде свечей. Для купирования сухости и диспареунии у женщин с ятрогенной и естественной менопаузой препарат применяется по 1 дозе (свече) ежедневно в течение 3 мес, затем после достижения эффекта по 1 свече 2–3 раза в неделю длительно в качестве поддерживающей терапии. Длительность применения не ограничена.

Эффективность Эстрогиала® при симптомах ВВА доказана в ходе клинических исследований [24, 25] и практического применения.

## Клинический пример

Пациентка К., 48 лет, обратилась с жалобами на сухость во влагалище, жжение, дискомфорт, боли при половом акте, невозможность половой жизни. Данные жалобы беспокоят в течение 1 года.

Из анамнеза: 30.08.2018 выполнены лапароскопия, гистерэктомия с придатками, тазовая лимфаденэктомия по поводу эндометриодной аденокарциномы эндометрия. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, холецистит. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: аллергия на бытовую пыль, шерсть животных. Из гинекологических заболеваний: аденомиоз с 38 лет. Эрозия шейки матки после родов, лечение лазером. Беременностей 2, роды – 1, аборт – 1. Хирургическая менопауза 2 года.

Гинекологический осмотр: слизистая половых губ и влагалища атрофичная, сухая, белесоватого цвета. Осмотр в зеркалах затруднен и очень болезнен. Культя влагалища обычных размеров и формы, безболезненная. Шейка матки, матка, придатки удалены. рН влагалища 6,0, индекс вагинального здоровья – 2 балла (соответствует выраженной атрофии). Жидкостная цитология со стенок влагалища: атипические клетки не выявлены. Атрофический вагинит. Индекс созревания вагинального эпителия (ИС) 52%.

По УЗИ малого таза: культя влагалища нормальных размеров, без инфильтратов. Объемных образований в полости малого таза нет.

Определение микробиоценоза методом полимеразно-цепной реакции показало снижение общего количества микробной флоры в 2 раза, снижение титра лактобактерий в 3 раза, условно-патогенная флора в пределах нормы.

Учитывая наличие онкологического заболевания репродуктивной системы в анамнезе, назначен Эстрогиал® по 1 свече на ночь интравагинально в течение 3 мес.

Через 3 мес пациентка пришла на контрольный визит. Отмечала выраженное уменьшение сухости и диспареунии. Половой жизнью живет, боли при половых контактах возникают редко. При осмотре: слизистая белесоватого цвета, влажная, эластичная, отмечена трансудация. Осмотр в зеркалах спокойный, безболезненный; рН влагалища 5,0. ИС повысился до 63%.

Пациентке назначена поддерживающая терапия Эстрогиалом® по 1 дозе (свече) 3 раза в неделю в течение 1 года с последующим контролем.

## Заключение

Таким образом, ГУМС – это часто встречающаяся патология у женщин в менопаузе, приводящая к снижению качества жизни и сексуальной активности. Лечение данного заболевания длительное и трудоемкое. «Золотым стандартом» терапии является локальная терапия эстриолом. Однако локальная гормонотерапия противопоказана пациенткам с ятрогенной менопаузой в исходе радикальных оперативных вмешательств по поводу эстроген-зависимых онкологических заболеваний репродуктивной системы или в исходе длительной гормональной терапии по поводу РМЖ. Безопасной альтернативой локальным эстрогенам при ГУМС/ВВА в этом случае являются вагинальные увлажнители.

Комбинированный препарат Эстрогиал® с гиалуроновой кислотой и фитокомплексом характеризуется хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью, что обеспечивает возможность его длительного применения (в течение 1 года и более). Данный препарат рекомендован пациенткам с ГУМС/ВВА при наличии противопоказаний к локальной менопаузальной гормонотерапии, в том числе при онкологических заболеваниях репродуктивной системы в анамнезе.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ермакова Елена Ивановна (Elena I. Ermakova)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
E-mail: ermakova.health@mail.ru

ORCID

## ЛИТЕРАТУРА

- 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. Vol. 21, N 10. P. 1063–1068.
- Сметник В.П., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Гени-тоуринарный менопаузальный синдром. Клинический протокол // Кли-мактерий. 2015. № 1. С. 2–23.
- Юренина С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия гени-тоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации) // Аку-шерство и гинекология. 2016. № 5. С. 138–144.
- The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2013. Vol. 20, N 9. P. 888–902.
- Cardozo L., Staskin D. Textbook of Female Urology and Urogynaeco-logy. London, 2005. P. 183–227.
- Griebing T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women // Menopause. 2012. Vol. 19. P. 630–635.
- Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vag-inal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort // Menopause Int. 2013. Vol. 19, N 1. P. 20–27.
- Сметник В.П. Эстрогены. Москва: Практическая медицина, 2012. С. 128–133.
- Еприкян Е.Г., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Гени-тоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация тактики лечения вагинальных симптомов // Гинекология. 2018. Т. 20, № 3. С. 52–56.
- Pinkerton J.V. Pinkerton J.V. Hormone Therapy: Key Points From NAMS 2017 Position Statement // Clin Obstet Gynecol. 2018. Vol. 61, N 3. P. 447–453. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000383
- Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical Treatment Consid-erations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause //

Drugs Aging. 2019. Vol. 36, N 10. P. 897–908. DOI: 10.1007/s40266-019-00700-w

12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Москва, 2019. С. 5–30.

13. Santoro N., Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6, N 8. P. 2133–2142.

14. Cella D., Fallowfield L.J. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 107, N 2. P. 167–180.

15. Carter J., Goldfrank D., Schover L.R. Simple strategies for vaginal health promotion in cancer survivors // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8, N 2. P. 549–559.

16. Loprinzi C.L., Wolf S.L., Barton D.L., Laack N.N. Symptom management in premenopausal patients with breast cancer // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9, N 10. P. 993–1001.

17. Biglia N., Peano E., Sgandurra P., Moggio G., Panuccio E., Migliardi M. et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26, N 6. P. 404–412.

18. Reesa M., Angioli R., Coleman R.L., Glasspool R., Plotti F., Simoncini T., et al. Официальное заявление Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Международного общества по гинекологическому раку (IGCS) о коррекции симптомов менопаузы и профилактики и лечении остеопороза после гинекологического рака // *Maturitas.* 2020. Vol. 134. P. 56–61.

19. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., Bachmann G.A., Chism L.A., Kagan R., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health // *Menopause.* 2018. Vol. 25, N 6. P. 596–608. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121

20. 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. Vol. 19, N 2. P. 109–150.

21. Tersigni C., Di Simone N., Tempestilli E., Cianfrini F., Russo R., Moruzzi M.C. et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women // *J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 35, N 8. P. 835–838.

22. Stute P., May T.W., Masur C., Schmidts-Winkler I.M. Efficacy and safety of non-hormonal remedies for vaginal dryness: open, prospective, randomized trial // *Climacteric.* 2015. Vol. 18, N 4. P. 582–589.

23. Jokar A., Davari T., Asadi N., Ahmadi F., Foruhari S. 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. Vol. 4, N 1. P. 69–78.

24. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А. Локальная негормональная терапия больных с генитуринарным менопаузальным синдромом // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018. № 3. С. 88–93.

25. Чернова Н.И., Арутюнян Э. Современные аспекты терапии пациенток с дистрофией и атрофией интимной зоны. Что нового? // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018. № 3. С. 95–98.

## REFERENCES

1. 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.

2. Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary menopause syndrome. *Clinical Protocol. Klimakteriy [Menopause].* 2015; 1: 2–23. (in Russian)

3. Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary syndrome of menopause in peri- and postmenopausal patients: Diagnosis and therapy (short clinical guideline). *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology].* 2016; 5: 138–44. (in Russian)

4. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20 (9): 888–902.

5. Cardozo L., Staskin D. *Textbook of Female Urology and Urogynaecology.* London, 2005: 183–227.

6. Griebing T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause.* 2012; 19: 630–5.

7. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. *Menopause Int.* 2013; 19 (1): 20–7.

8. Smetnik V.P. *Estrogens.* Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012: 128–33. (in Russian)

9. Eprikyan E.G., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary syndrome of menopause: optimization of therapy for vaginal symptoms *Ginekologiya [Gynecology].* 2018; 20 (3): 52–6. (in Russian)

10. Pinkerton J.V. Pinkerton J.V. Hormone Therapy: Key Points From NAMS 2017 Position Statement. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61 (3): 447–53. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000383

11. Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging.* 2019; 36 (10): 897–908. DOI: 10.1007/s40266-019-00700-w

12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Мalignant neoplasms in Russia in 2018. Moscow, 2019: 5–30. (in Russian)

13. Santoro N., Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med.* 2009; 6 (8): 2133–42.

14. Cella D., Fallowfield L.J. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107 (2): 167–80.

15. Carter J., Goldfrank D., Schover L.R. Simple strategies for vaginal health promotion in cancer survivors. *J Sex Med.* 2011; 8 (2): 549–59.

16. Loprinzi C.L., Wolf S.L., Barton D.L., Laack N.N. Symptom management in premenopausal patients with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (10): 993–1001.

17. Biglia N., Peano E., Sgandurra P., Moggio G., Panuccio E., Migliardi M., et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26 (6): 404–12.

18. Reesa M., Angioli R., Coleman R.L., Glasspool R., Plotti F., Simoncini T., et al. Официальное заявление Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Международного общества по гинекологическому раку (IGCS) о коррекции симптомов менопаузы и профилактики и лечении остеопороза после гинекологического рака. *Maturitas.* 2020; 134: 56–61.

19. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., Bachmann G.A., Chism L.A., Kagan R., et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause.* 2018; 25 (6): 596–608. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121

20. 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.

21. Tersigni C., Di Simone N., Tempestilli E., Cianfrini F., Russo R., Moruzzi M.C., et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol.* 2015; 35 (8): 835–8.

22. Stute P., May T.W., Masur C., Schmidts-Winkler I.M. Efficacy and safety of non-hormonal remedies for vaginal dryness: open, prospective, randomized trial. *Climacteric.* 2015; 18 (4): 582–9.

23. Jokar A., Davari T., Asadi N., Ahmadi F., Foruhari S. 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.

24. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А. Local nonhormonal therapy in patients with genitourinary menopause syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist].* 2018; 3: 88–93. (in Russian)

25. Chernova N.I., Arutyunyan E. Current aspects of treatment in patients with dystrophy and atrophy of the intimate area. What is new? *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist].* 2018; 3: 95–8. (in Russian)