В.Е. БАЛАН¹, д.м.н., профессор, **Л.А. КОВАЛЕВА^{2,3},** к.м.н., **Е.В. ТИХОМИРОВА¹,** к.м.н.

- 1 Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Минздрава России
- ² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва
- ³ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ ИЛИ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

возможности длительной терапии

В статье представлен обзор литературы, отражающий современные аспекты терминологии, классификации, патогенеза и возможности терапии урогенитальных расстройств у женщин в климактерии. Показана чувствительность нижних отделов урогенитального тракта к половым стероидам, значимость которых в генезе вагинальных и мочевых симптомов не вызывает сомнений. Рассмотрены вопросы эффективности системной и локальной заместительной гормональной терапии, различных схем лечения.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальный генитоуринарный синдром, урогенитальный синдром, эстрогены, менопаузальная гормонотерапия.

V.E. BALAN¹, MD, Prof., L.A. KOVALEVA^{2,3}, PhD in medicine, E.V. TIKHOMIROVA¹, PhD in medicine ¹SBHI Moscow Regional Scientific and Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the RF ²FSBI Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the RF ³SBEI Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of the RF GENITOURINARY OR UROGENTICAL SYNDROME: POSSIBILITIES OF LONG-TERM THERAPY

The article presents a review of the literature, reflecting the modern aspects of the terminology, classification, pathogenesis, and treatment options of urogenital disorders in women during menopause. This article shows the sensitivity of the lower parts of the urogenital tract to sex steroids, whose importance in the genesis of vaginal and urinary symptoms is not in doubt. These questions about effectiveness of systemic and local hormone replacement therapy and various schemes of treatment regimens was investigated by many scientists in this article.

Keywords: menopause, menopausal syndrome, genitourinary syndrome, urogenital syndrome, estrogens, menopausal gormonoterapy.

енопауза - стойкое прекращение менструаций, последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников [1]. Это универсальный физиологический процесс, связанный с падением секреции овариальных гормонов (эстрогены, прогестерон). Диагноз «менопауза» правомочен в отсутствие менструации в течение 12 месяцев у женщин в возрасте 47-51 года [2]. Время наступления менопаузы зависит от многих факторов, таких как социальный статус женщины, характер питания, образ жизни (курение) и масса тела.

Как известно, любые эпителиальные ткани реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, но ни одна из них не может сравниться с эпителием свода влагалища и шейки матки по скорости и отчетливости реакции на гормоны, в первую очередь на половые стероиды.

У 15% женщин в перименопаузе и 40-57% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы УГС (ГУМС), 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. У 41% женщин в возрасте 50-79 лет есть хотя бы один из симптомов УГР (ГУМС). Наибольшая частота и выраженность УГС наблюдается у курящих женщин, а также у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы [3].

Распространенность нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе достаточна высока. Анализ данных 20 эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, показал, что в группе женщин в возрасте от 30 до 60 лет распространенность недержания мочи составила 21,5%, а в группе женщин старше 60 лет - 44% Большинство женщин с нарушениями мочеиспускания старше 45 лет указывают на совпадение начала заболевания с наступлением менопаузы. Прослеживается связь распространенности симптомокомплекса с длительностью постменопаузы и увеличением ее с 15,5% при постменопаузе до 5 лет до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет. Данные о распространенности симптомов УГС практически не отражают реальную ситуацию. Так, в исследовании Barlow D.H. и соавт. [4], включающем 2045 женщин Великобритании в возрасте 55-85 лет, урогенитальные симптомы выявлены у каждой второй женщины, но лишь 11% пациенток акцентировали внимание врача на наличие этих симптомов.

Урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства (УГС, УГР), – второй по частоте «маркер» наступления климактерия и показание к назначению гормонотерапии. Несмотря на большое количество научных исследований на протяжении более 20 лет, до настоящего времени не закончены споры о виде заместительной гормонотерапии (локальная или системная) при развитии симптомов УГС, ее безопасности, длительности, возможностях альтернативных методов лечения.

В англоязычной литературе с 90-х гг. XX века был принят термин «вульвовагинальная атрофия». В 2012 г. состоялась конференция по разработке консенсуса о замене термина «вульвовагинальная атрофия» на термин «менопаузальный генитоуринарный синдром» (genitourinary syndrome of menopause, GSM, ГУМС).

По мнению экспертов, GSM (ГУМС) с медицинской точки зрения является более точным, всеобъемлющим и приемлемым для клиницистов, исследователей, преподавателей, пациенток и средств массовой информации. Соответствующие Комиссии NAMS и ISSWSH формально уже утвердили новую терминологию в 2014 г. В русском языке нет благозвучного термина, который начинался бы со слова «генитальный», и нашему уху привычен термин «урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства», включающий как вагинальные, так и мочевые симптомы. С нашей точки зрения, принятая в России терминология может прекрасно уживаться с термином «менопаузальный генитоуринарный синдром», они могут быть взаимозаменяемыми.

УГС (ГУМС) – комплекс вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Синонимами УГС, кроме ГУМС, является термин «урогенитальная атрофия» (УГА), или «урогенитальные расстройства» [5].

В клинической картине УГС в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная атрофия) и расстройствами мочеиспускания (цистоуретральная атрофия). Очень часто пациентки с симптомами УГС не обращаются за помощью и считают их естественными проявлениями старения, а врачи, в свою очередь, не задают уточняющих вопросов при обследовании пациентки [6].

Симптомы вагинальной атрофии включают:

- сухость, зуд, жжение во влагалище,
- диспареунию,
- рецидивирующие выделения из влагалища,
- контактные кровянистые выделения,
- опущение стенок влагалища,
- сексуальные нарушения.

Расстройства мочеиспускания при УГС включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 8 раз в сутки);
- ноктурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);

- ургентные позывы к мочеиспусканию;
- ургентное недержание мочи;
- стрессовое недержание мочи (при смехе, кашле, любой физической нагрузке);
- рецидивирующие инфекции мочевых путей.

Появление симптомов УГС связано с дистрофическими изменениями эстроген-зависимых тканей урогенитального тракта и основано на особенностях эмбриогенеза. Показано, что мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Верхние три четверти влагалища формируются из мезодермы, дистальный отдел влагалища и вульва – из эндодермы, эпителий половых губ имеет эктодермальное происхождение.

Урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства, – второй по частоте «маркер» наступления климактерия и показание к назначению гормонотерапии. Несмотря на большое количество научных исследований на протяжении более 20 лет, до настоящего времени не закончены споры о виде заместительной гормонотерапии

Популяция и плотность рецепторов к половым стероидам в структурах мочевых путей и влагалища различна, что, по-видимому, является результатом тонкой дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза, а также, возможно, объясняет разновременный ответ различных структур на заместительную гормонотерапию.

Сравнительно недавно с помощью иммунологических и иммуноцитохимических методов во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация α - и β -эстрогеновых рецепторов (ЕR α , ER β), прогестероновых рецепторов (A и B), рецепторов к андрогенам. Установлено, что рецепторы к половым гормонам располагаются в базальных и парабазальных клетках вагинального эпителия, гладкомышечных клетках сосудов, нижней трети влагалища, коже и поперечно-полосатых мышцах промежности, уротелии, эндотелии сосудов влагалища, стенки мочевого пузыря и уретры [7, 8]. Наибольшую плотность имеют рецепторы к эстрогенам, которые, располагаясь в производных эктодермы, вероятно, играют доминирующую роль в развитии заболеваний вульвы.

В 2008 г. опубликованы результаты исследования, значительно расширяющие наше представление о рецепции урогенитального тракта – в биоптатах влагалищной стенки выделена большая группа стероидных ядерных рецепторов эстроген-связанных рецепторов ERR, включающих три изоформы (ERRα, ERRβ, ERRγ) [9].

Авторами показано, что содержание ERα существенно не отличается у пациенток в пре- и постменопаузе в отличие от ERβ, уровень которых снижается в постменопаузе. Показано, что терапия эстрогенами существенно не влияет на уровень рецепторов ERβ [9]. Выдвинуто предположение о коэкспрессии ERα и ERRα в эпителии влагалища, а также в тканях, чувствительных к эстрогенам.

Установлено, что у женщин в постменопаузе снижается уровень м-РНК ERβ, ERRα и ERRy в биоптатах влагалищной стенки, что может объяснить клинический эффект изофлавонов и натуральных компонентов заместительной гормонотерапии при развитии вагинальной атрофии. Присутствие рецепторов эстрогенов в области автономных и сенсорных нейронов влагалища и вульвы объясняет положительный эффект терапии эстрогенами. Показано. что в отличие от плотности андрогеновых рецепторов, плотность рецепторов к эстрогенам снижается по направлению от влагалища к коже наружных половых органов.

Прогестероновые рецепторы (ПР) функционируют как активаторы транскрипции прогестеронстимулируемых генов в ответ на прогестерон. ПР типа А играют минимальную роль и могут ингибировать активность ПР типа В. В разных клетках одного органа могут быть представлены разные изоформы ПР.

Среди выделенных рецепторов урогенитального тракта наименее изучены рецепторы к андрогенам. Известно, что их плотность меняется в течение жизни, снижаясь в менопаузе, и увеличивается на фоне терапии [10].

Основными звеньями патогенеза УГС являются:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение транссудации;
- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение Lactobacillus, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;
- изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, потеря эластичности, ломкость. Как следствие, опущение стенок влагалища и нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие стрессового недержания мочи;
- уменьшение количества α- и β-адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрил к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия;
- снижение кровоснабжения и оксигенации стенки влагалища, уменьшение транссудации приводит к возникновению симптомов диспареунии.

Появление симптомов вагинальной атрофии обусловлено изменениями в области вульвы и влагалища, характеризующимися истончением слизистых, снижением кровотока и секреции. Длина влагалища может уменьшаться, чаще при отсутствии половых контактов. Эластичность и складчатость влагалища снижаются, на слизистых появляются петехиальные кровоизлияния. Изменение клеточного состава слизистой оболочки влагалища приводит к нарушению микробиоценоза. В связи с исчезновением промежуточных клеток вагинального эпителия происходит уменьшение синтеза гликогена и изменение характера влагалищного секрета (исчезновение Lactobacillus, повышение рН), что способствует присоединению вторичной инфекции.

Диагностика УГС происходит на основании жалоб пациентки, анамнеза, данных осмотра, расширенной кольпо- и вульвоскопии. При необходимости определяют Ph влагалищного содержимого, значение зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ). Для определения интенсивности симптомов вагинальной атрофии используют пятибалльную шкалу по D. Barlow, где 0 - отсутствие симптомов, 5 - симптомы тяжелой степени.

Гормональные препараты включают системную гормонотерапию и локальные эстрогены (17β-эстрадиол, эстрадиол ацетат, эстрадиол гемигидрат, конъюгированные эстрогены, эстриол в виде вагинальных кремов, суппозиториев, таблеток). В США зарегистрирован единственный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, рекомендованный для лечения умеренной и тяжелой диспареунии – оспемифен. В настоящее время проводят оценку эффективности лазофоксифена, комбинации базедоксифена с конъюгированными эстрогенами и интравагинальной формы дегидроэпиандростерона. Показано, что эффективность тестостерон-содержащего крема в купировании симптомов вагинальной атрофии не превышает плацебо. Патогенетическая значимость заместительной гормонотерапии в лечении урогенитальных расстройств не вызывает сомнений. Многочисленные исследования, первые из которых были проведены еще в середине XX века, подтвердили безопасность и положительное влияние местных эстриол-содержащих средств на состояние мочеполового тракта при гормонозависимых процессах. В работе О. Багдади и соавт. (2009) показано, что местные формы эстрогенов в лечении урогенитальных расстройств более эффективны, чем системная МГТ [11]. В метаанализе 34 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием более 7 тыс. женщин было показано, что не все эстрогены одинаково хорошо устраняют симптомы урогенитальной атрофии. Системные препараты на основе эстрадиола или конъюгированных эстрогенов оказываются неэффективными или противопоказаны почти у половины женщин с урогенитальными расстройствами (уровень доказательности В). Что касается немедикаментозного лечения, то его результативность аналогична плацебо. Лучше остальных атрофические изменения в урогенитальном тракте нивелируют эстрогены для местного применения, в частности эстриол (уровень доказательности А). Препараты эстриола (Овестин®) для местного применения имеют минимальную системную абсорбцию, а положительный эффект от лечения наступает быстро – уже через 2-3 нед. Длительное наблюдение (6-24 мес.) не выявило негативного влияния местных лекарственных форм эстрогенов на эндометрий [12, 13].

Фундаментальными исследованиями начиная с 80-х гг. прошлого века показано, что наименьшим системным эффектом обладает эстриол (свечи, вагинальный крем) по сравнению с вагинальной формой эстрадиола (уровни сывороточного эстриола и эстрадиола определяли до и после лечения), что подтверждается исследованиями последних лет, в том числе и полученными нами данными

[2, 3]. В случаях, когда пациентку беспокоят исключительно симптомы УГР (ГУМС), отдают предпочтение локальной терапии эстриолом в виде свечей или крема, позволяющей избежать большинства системных побочных эффектов. Важно отметить, что эффективность локальной терапии эстриолом составляет 80–90%, в то время как систем-

ная МГТ устраняет симптомы УГР (ГУМС) лишь в 75% случаев. Микронизация Овестина (эстриола в его составе) обеспечивает лучшую абсорбцию и эффективность при местном применении. Из трех природных эстрогенов человеческого организма эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую актив-

ность. Учитывая слабое пролиферативное действие на эндометрий при использовании эстриола, дополнительное введение прогестагена не требуется. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение эстриола (Овестин®) в дозе 0,5 мг и 1 мг оказывает выраженный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. В связи с этим в Российской Федерации в качестве средств первой линии лечения УГР (ГУМС) рекомендуют препараты, содержащие 0,5 мг эстриола. Именно такая доза является необходимой и достаточной для терапии УГР. Локальное применение монопрепаратов эстриола (оригинальный препарат Овестин®) является безопасным и эффективным подходом к предотвращению и лечению УГС (ГУМС), не имеющим ограничений по возрастному аспекту.

Локальная терапия эстрогенами ГУМС/ВВА имеет ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Она исключает метаболизм в печени, минимально воздействует на эндометрий, имеет низкую гормональную нагрузку, минимальные побочные эффекты, не требует добавления прогестагенов, оказывает в основном локальный эффект. Пациентка должна быть проинформирована о том, что эффект достигается после одного-трех месяцев

лечения. И для сохранения лечебного эффекта терапия назначается длительно с минимальным сроком поддерживающей терапии от 2–3 лет до пожизненного применения После периода насыщения, составляющего 3–4 недели, в последующем доза и кратность приема препарата снижаются до 2 раз в неделю.



Преимущества эстриола перед другими эстрогенами в купировании симптомов урогенитальных расстройств обусловлены, во-первых, способностью этого гормона связываться преимущественно с рецепторами нижнего отдела полового тракта и не вызывать пролиферации эндометрия. Молекула эстриола в 100 разменее активна по сравнению

с молекулой эстрадиола, ввиду этого у женщин в постменопаузе эстриол при соблюдении терапевтической дозировки не вызывает менструальноподобную реакцию и при его
назначении необходимости в добавлении прогестагенов
локально нет. Во-вторых, для активизации пролиферативных процессов эпителия влагалища и шейки матки, нормализации микрофлоры влагалища, повышения тонуса сосудов, мышц, улучшения кровоснабжения нижних отделов
половых путей и повышения резистентности влагалища и
шейки матки к инфекциям вполне достаточно эстриола в
форме для местного применения.

Таким образом, эстриол (оригинальный препарат Овестин®) в виде вагинальных суппозиториев и крема является препаратом выбора при лечении всех проявлений урогенитальных расстройств, как вагинальных, так и мочевых симптомов, особенно при необходимости длительной или пожизненной терапии.

Вместе с тем нашими работами [2] неоднократно показано, что полный эффект терапии эстриолом развивается к третьему месяцу терапии и именно после трех месяцев лечения целесообразен переход к поддерживающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.В., Балан В.Е. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Кпинические рекомендации (Протокол лечения). Москва, 2015. / Sukhih G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.V., Balan V.E. et al. Menopausal hormone therapy and health maintenance in women of middle age. Clinical recommendations (Therapeutic Protocol). Moscow, 2015.
- 2. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн. «Медицина климактерия» под ред. Сметник В.П. ООО «Издательство Литера» 2006; С. 217-90./Balan V.E., Smetnik V.P., Ankirskaya A.S. et al. Urogenital disturbances and menopauses. In the book Medicine of Menopause ed. by Smetnik V.P. LLC Publishing House Litera 2006; P.217-90.
- Al-Baghdadi O., A.A., Ewies Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric. 2009; P. 91-105.

- Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M. et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. Br.J. Obstet. Gynaecol. 1997. – 104. – P. 87-91.
- Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy. Climacteric. 2009; 12: P. 279-85.
- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Journal of The North American Menopause Society. 2008; 4: P. 584-603.
- Gebhardt J., Richard D., Barrett T. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; P. 1325-30.
- Cavallini, E. Dinaro, A. Giocolano et all. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expressoin in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 2008; P. 219-25.
- Raghunandan C., Agrawal S., Dubey P. et al. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. J. Sex Med. 2010; P. 1284-90.
- 10. Al- Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal

- vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009 Apr; 12(2):91-105.].
- Santen RJ. et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul;95(7 Suppl 1):s1-s66. doi: 10.1210/jc.2009-2509. Epub 2010 Jun 21. Review. [PMID: 20566620]
- Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). Акушерство и тинекология. 2016; 5: 138-144./Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Diagnostics and therapy of genitourinary menopausal syndrome in patients in periand postmenopause (short clinical recommendations). Akusherstvo I Ginekologia.2016; 5: 138-144.
- Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 7-10./Smethk V.P. Genitourinary menopausal syndrome: a new term, justification and discussion. Akusherstvo I Ginekologia. 2016; 4: 7-10.