

Т.В. ОВСЯННИКОВА¹, И.А. КУЛИКОВ²¹ Российский университет дружбы народов² ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Представлены данные об этапах старения репродуктивной системы женщины и симптомах, развивающихся в эти возрастные периоды. Отмечено, что в основе патогенеза развития урогенитальных расстройств лежит снижение уровня эстрогенов в пери- и постменопаузе. Эффективной терапией женщин с вагинальной атрофией является назначение препаратов эстриола (Овестин) в виде крема или вагинальных суппозиториях.

Ключевые слова: климактерий, менопауза, урогенитальные расстройства, ФСГ, эстрадиол, антимюллеров гормон, вагинальная атрофия, Овестин, схемы терапии.

T.V. OVSYANNIKOVA¹, I.A. KULIKOV²¹ Russian Peoples' Friendship University² Sechenov First Moscow State Medical University

THERAPY FOR UROGENITAL DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Data are presented on the stages of aging of the female reproductive system and the symptoms developing in these age periods. It is noted that the pathogenesis of development of urogenital disorders are connected with decrease in the level of estrogens in the peri- and postmenopausal period. Effective therapy for women with vaginal atrophy is the administration of estradiol preparations (Ovestin) in the form of a cream or vaginal suppositories.

Keywords: climacteric, menopause, urogenital disorders, FSH, estradiol anti-mullerian hormone, vaginal atrophy, Ovestin, therapy regimens.

Климактерический период (климактерий) – естественный биологический процесс перехода женщины от активного репродуктивного периода к менопаузе. Это длительный период времени, в течение которого происходит постепенное угасание функции яичников, снижение уровня эстрогенов и развивается симптоматика, характерная для менопаузы. Менопауза – последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. Диагноз ставится ретроспективно, у женщин со вторичной аменореей, которая продолжается не менее 12 месяцев [1].

Критерии, определяющие стадии репродуктивного возраста женщин, были сформулированы Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы (STRAW+10) и считаются «золотым стандартом» определения интервала от репродуктивного возраста до менопаузы. Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, период менопаузального перехода и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых подразделяется на 3 этапа: ранний (юношеский), репродуктивный период и поздний этап [1, 2]. Данные критерии также определяют возраст начала и продолжительность вазомоторных симптомов (ВМС), урогенитальной атрофии и других поздних осложнений менопаузы [3].

В качестве дополнительных критериев, подтверждающих наступление менопаузы, рассматривается подсчет количества антральных фолликулов (УЗИ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин. Определение АМГ и ингибина не является обязательным для диагностики менопаузы, но имеет значение в клинике бесплодия при определении возможности проведения стимуляции овуляции [4].

Постоянное увеличение продолжительности жизни женщины в России и, соответственно, продолжительности периода жизни женщины, который она проживет в условиях выраженного дефицита эстрогенов, диктует необходимость ранней диагностики развивающихся нарушений и проведения терапии с первых дней появления климактерических симптомов [5].

Женские половые и нижние мочевыводящие пути имеют общее эмбриональное происхождение, образуясь из урогенитального синуса. При этом как те, так и другие чувствительны к воздействию женских половых стероидных гормонов на протяжении всей жизни

Климактерический синдром – комплекс патологических симптомов, развивающихся в период угасания менструально-репродуктивной функции. Ранние симптомы появляются у подавляющего большинства женщин в периоде менопаузального перехода и продолжают в течение нескольких лет. У 30% женщин эти симптомы выражены в значительной степени. Поздние симптомы постменопаузы (метаболические, урогенитальные, костно-мышечные) постепенно развиваются после наступления менопаузы и продолжают 10 и более лет. Атрофические изменения в урогенитальном тракте относят к таким же характерным признакам наступления климактерия, как ВМС [6, 7].

Женские половые и нижние мочевыводящие пути имеют общее эмбриональное происхождение, образуясь из урогенитального синуса. При этом как те, так и другие чувствительны к воздействию женских половых стероидных гормонов на протяжении всей жизни. Рецепторы

эстрогенов и прогестерона располагаются во влагалище, уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна. Установлено, что важную роль в обеспечении нормальной функции этих органов играют эстрогены [8, 9].

Урогенитальные расстройства (УГР) представляют собой комплекс симптомов со стороны нижних отделов мочеполовой системы и возникают на фоне выраженной гипозестрогении. Частота и степень выраженности этих симптомов увеличивается с возрастом женщины. УГР диагностируются у 30% женщин в возрасте 55 лет и у более чем 60% женщин старше 75 лет. В периоде менопаузального перехода симптомы УГР в основном легкие, в то время как в постменопаузе нарастает не только частота, но и степень тяжести расстройств [10].

Основными симптомами УГР являются: сухость влагалища, болезненность, диспареуния, частое мочеиспускание и ноктурия, т.е. симптомы атрофического цистоуретрита и атрофического вагинита. Деление УГР на эти две группы является условным, т.к. в 78% случаев выявляется сочетание цистоуретральной и влагалищной атрофии. Уменьшение выделений влагалища, утрата смазки и гормональные изменения являются причиной сексуальной дисфункции [1, 9].

Специфичность действия эстриола определяется особенностями его метаболизма и средством к соответствующим рецепторам. Местный эффект стероидных гормонов реализуется путем диффузии их в клетки влагалищного эпителия. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, они образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки, что и определяет специфичность лечебного эффекта

Патогенез развития УГР обусловлен нарушением кровоснабжения мочевого пузыря, уретры, слизистой влагалища и шейки матки. На фоне прогрессирующей гипозестрогении в постменопаузе происходит снижение пролиферативных процессов слизистых мочевыводящей системы и влагалища. Изменяются морфологические свойства многослойного плоского эпителия (МПЭ) влагалища и мочеиспускательного канала, клетки которого характеризуются более высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. На фоне атрофических изменений клеток эпителия происходит уменьшение размеров клеток, снижается способность промежуточного слоя к синтезу гликогена. В результате меняется микробиоценоз в сторону уменьшения количества лактобацилл и повышения pH, что нарушает естественную защиту влагалища. В результате на фоне атрофических изменений слизистых влагалища и шейки матки развиваются бактериальный вагиноз (БВ) и вторичные воспалительные процессы. Изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате органов малого таза, потеря его эластичности и ломкости является причиной опущения стенок влагалища, нарушения подвижности и анатомического положе-

ния мочеиспускательного канала, изменения пузырно-уретрального угла, развития стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря [9, 11].

В клинической картине урогенитальных расстройств в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с расстройствами мочеиспускания и вагинальной атрофией.

Расстройства мочеиспускания включают в себя недержание мочи, стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь и рецидивирующие восходящие инфекции мочевых путей. Несмотря на то что основные расстройства нижнего отдела урологических органов развиваются на фоне дефицита эстрогенов, пациентки, которые при обращении к гинекологу предъявляют жалобы на вышеуказанные урологические расстройства, должны быть проконсультированы урологом. Это обусловлено данными трех крупных эпидемиологических исследований об эффективности применения системной заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин с недержанием мочи, стрессовым недержанием мочи, гиперактивным мочевым пузырем в постменопаузе. Показано, что системная заместительная терапия эстрогенами повышает риск развития как стрессового, так и ургентного недержания мочи и требует проведения дополнительной комплексной терапии [6, 7, 12]. В Кокрановском обзоре отмечено, что применение пероральных эстрогенов и эстроген-гестагенных препаратов у пациенток с урологической атрофией и рецидивирующими инфекциями неэффективно, в то время как вагинальное назначение эстрогенов достоверно повышало эффективность терапии и снижало количество рецидивов по сравнению с группой плацебо [6].

Если при дисфункции мочевыводящих путей эффективность монотерапии эстрогенами оценивается неоднозначно, то имеется убедительная доказательная база, подтверждающая положительный результат их применения при генитальной атрофии. Последний метаанализ возможностей терапии урогенитальной атрофии подтвердил статистически достоверную эффективность интравагинального применения эстрогенов (эстриола) по сравнению с плацебо. Достоверных различий между различными лекарственными формами эстрогенов (свечи, крем, капсулы) у данного контингента больных не выявлено [6, 11].

Первые симптомы вагинальной атрофии по типу ощущения сухости появляются у 10% женщин в периоде менопаузального перехода и максимально проявляются в постменопаузе. Усиливается сухость, зуд во влагалище и диспареуния. Появляются периодические слизистые выделения, петехии на слизистой стенок влагалища и шейки матки, а впоследствии изъязвления и контактные кровянистые выделения. Диспареуния рассматривается как результат гипоксии слизистой влагалища, а зуд и боль – как проявления атрофических изменений половых губ, сужения и склеротических изменений вульварного кольца. На фоне атрофического вагинита при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища картина нормоценоза определяется у 44% женщин, атрофического вагинита – у

42%, бактериального вагиноза – у 12% и неспецифического вагинита – только у 1,7% обследованных [9, 10, 13].

Специфичность действия эстриола определяется особенностями его метаболизма и сродством к соответствующим рецепторам. Местный эффект стероидных гормонов реализуется путем диффузии их в клетки влажистого эпителия. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, они образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки, что и определяет специфичность лечебного эффекта. Ткани, чувствительные к эстриолу, располагаются преимущественно в нижних отделах урогенитального тракта. Терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влажистого эпителия, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани – коллагена и эластина. При этом главным в назначении эстриол-содержащих препаратов является минимальное системное действие. Сравнительно непродолжительного местного действия эстриола вполне достаточно для эффективного воздействия на структуры нижних отделов урогенитального тракта.

Поскольку эстриол обладает короткой продолжительностью действия, то принимаемая однократно суточная доза не вызывает пролиферации эндометрия и не требует дополнительной прогестагенной терапии. При локальном применении препаратов эстрогенов с небольшой активностью в низких дозах системные риски терапии не выявлены

Препаратом, содержащим эстриол, для местного применения при урогенитальной атрофии является Овестин, который выпускается в виде крема и свечей. Эстриол, входящий в состав препарата, – естественный женский половой гормон короткой продолжительности действия, успешно устраняет дефицит эстрогенов при УГР, пери- и постменопаузе. На фоне терапии происходит восстановление вагинального эпителия, нормализуется pH и микрофлора влажистого содержимого. Облегчение симптомов атрофических расстройств нижних отделов женских половых органов, уменьшение сухости влажиста, зуда и диспареунии сопровождается существенным улучшением показателей цитологического исследования [9, 11].

Поскольку эстриол обладает короткой продолжительностью действия, то принимаемая однократно суточная доза не вызывает пролиферации эндометрия и не требует дополнительной прогестагенной терапии. При локальном применении препаратов эстрогенов с небольшой активностью в низких дозах системные риски терапии не выявлены [6].

Овестин выпускается для местной терапии в виде:

- вагинальных суппозиториях – каждый суппозиторий содержит 0,5 мг эстриола,
- вагинального крема – 1 г крема содержит 1 мг эстриола; 1 отмеренная с помощью аппликатора, входящего в комплект, доза содержит 0,5 мг эстриола.

Овестин
ПРИВЫЧКА БЫТЬ
ЗДОРОВОЙ!

НЕДЕРЖАНИЕ ЖЖЕНИЕ СУХОСТЬ

СВЕЧИ* КРЕМ

Реклама

КРЕМ И СВЕЧИ ОВЕСТИН - ПРЕПАРАТ 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ КЛИМАКСА¹⁻⁶

- ✓ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ⁷,
- ✓ 60 ЛЕТ В МИРЕ⁹,
- ✓ ПРОИЗВОДСТВО ФРАНЦИЯ И ГЕРМАНИЯ⁷,
- ✓ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА ЭСТРИОЛА – 0,5 МГ⁸,
- ✓ УДОБНЫЙ АППЛИКАТОР-ДОЗАТОР⁷,
- ✓ ЭКОНОМИЧЕСКИ ВЫГОДНАЯ ФОРМА КРЕМ¹⁰

1 УПАКОВКА = 4 МЕСЯЦА ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ^{7,10}

Информация для работников здравоохранения.

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS Writing Group (2016) .2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19(2):109-150, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166 | 2. Menopause: diagnosis and management. NICE Guideline Published 12 November 2015 Available from www.nice.org.uk/guidance/ng23. Accessed 15th August 2016 | 3. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the international Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2010; Early Online:1-14. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875 | 4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 141, January 2014. Management of Menopausal Symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-216 | 5. Rees M, Perez-Lopez FR, Casau I, Desryvere H, Erel T, Lambroudaki I, et al. EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. Maturitas. 2012;73:171-174 | 6. Ovestin Summary of Product Characteristics tablets, cream pessaries, July 2016 | 7. Инструкция по медицинскому применению Овестин крем П N013327/02, Овестин суппозитории П N013327/01 | 8. Балан В.Е. ГенитоурINARYный или урогенитальный синдром. Возможности длительной терапии, Мед. Совет. №12. 2016 | 9. http://www.hma.eu/uploads/media/PSUR_Synchronisation_List_December_2011.xls | 10. www.eapteka.ru, актуальную информацию Вы сможете найти на сайте eapteka.ru. Под экономически выгодной формой понимается стоимость 1 месяца поддерживающей терапии с Овестин крем.

* Под словом "свечи" подразумевается лекарственная форма суппозитории вагинальные. Полная информация по препаратам крем и суппозитории Овестин содержится в инструкциях по медицинскому применению и находится на сайте: www.ovestin.ru/instrukcia/

Держатель регистрационного удостоверения: Аспен Фарма Трейдинг Лимитед. 3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24. Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного

препарата на принятие претензий от потребителей: ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6/2, этаж 49. Тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной информации направляйте запросы на электронную почту: aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk или звоните по телефону: +7 (495) 108 02 40, www.aspenpharma.com.

Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний Аспен.

© 2018 Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены. RU-EST-0716-0047a



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

При выраженной атрофии лучше начинать лечение с крема. Имея мягкую консистенцию, основа крема обладает дополнительным увлажняющим эффектом, благодаря чему женщина испытывает меньший дискомфорт. Овестин крем обладает удобным аппликатором-дозатором, который позволяет точно дозировать препарат. После нескольких дней лечения, когда толщина слизистой несколько увеличилась, женщина может выбирать: продолжать терапию кремом или перейти на суппозитории.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием обратилась пациентка 4. 52 лет с жалобами на зуд, жжение, сухость в области наружных половых губ в течение последних 3 лет. Менопауза наступила в 49 лет. Менопаузальная гормональная терапия не проводилась. Считает, что эти симптомы появились после переохлаждения и длительной антибактериальной терапии по поводу терапевтического заболевания. По поводу данных симптомов обратилась к гинекологу. Обследование: мазок на степень чистоты, на ИППП, ВПЧ высокого риска с типированием и мазок на онкоцитологию. Отклонения от нормы не выявлено. Проводилась симптоматическая терапия: свечи повидон-йод, мазь диоксометилтетрагидропиримидин, десенсибилизирующая терапия – с незначительным и временным эффектом.

При гинекологическом обследовании пациентки выявлены гиперемия и сухость больших и малых половых губ, гиперемия слизистой входа во влагалище. Выделения из влагалища отсутствовали, pH составила 5,5. При осмотре в зеркалах атрофические изменения слизистой влагалища и шейки матки: слизистая истончена, складчатость сла-

жена, бледно-розового цвета с петехиями. Проведена вульвоскопия, при которой подтверждены атрофические изменения и выполнена биопсия из наиболее измененных участков с целью исключения такого состояния, как склероатрофический лишай. Результаты морфологического исследования: атрофические изменения по типу гиперкератоза.

Заключительный диагноз: N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит.

Начата терапия эстриолсодержащим препаратом – кремом Овестин по стандартной схеме. Повторное обследование через 1 месяц терапии: жалобы на отсутствие зуда, жжения в области наружных половых органов. Объективно: кожные покровы больших половых губ и малые половые губы нормальной окраски, без шелушения. Сохраняется умеренная гиперемия слизистой входа во влагалище. Рекомендовано продолжить терапию 2 раза в неделю согласно инструкции в течение 1 месяца с последующим контрольным обследованием.

В заключение следует отметить, что эффективность местной терапии вагинальной атрофии тем выше, чем раньше она начата. В зависимости от степени тяжести патологических нарушений при первичном обращении женщины проводится комплексная оценка состояния урогенитальной системы и выбирается оптимальный вид терапии. Лечение следует начинать рано, прежде чем произошли необратимые атрофические изменения, и его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ [14].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Москва, 2014. / Menopausal hormone therapy and health preservation of middle-aged women. Moscow, 2014.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JD et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*, 2010, 15: 105-114.
3. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern MED*, 2015, 175: 513-539.
4. Randolph J, Zheng H, Sower MR, Change in FSH and estradiol across the menopausal transition: effect of age at final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 746-754.
5. http://www.statdata.ru/spg_reg_rf.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19 (2): 109-150. doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
7. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society Menopause. *The Journal of The North American Menopause Society*, 2017, 24(7): 728-753. doi.org/10.1097/GME.0000000000000921.
8. Robinson D, Iloos-Hobson P, Cardoso L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause*, 2013, 19:155-162.
9. Гинекология. Национальное руководство (под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др.). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017: 275-284. / Gynecology. National guidelines (under the editorship of Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al). Moscow: GEOTAR-Media. 2017: 275-284.
10. Овсянникова Т.В., Макаров И.О. и др. Местная терапия урогенитальных нарушений в перименопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2010, 4(3): 25-28. / Ovsyannikova TV, Makarov IO, et al. Local therapy of urogenital disorders in peri- and postmenopausal women. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2010, 4 (3): 25-28.
11. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В. Генитоуренальный или урогенитальный синдром. Возможности длительной терапии. *Медицинский совет*, 2016, 12: 98-101. / Balan VE, Kovaleva LA, Tikhomirova EV. Genitourenal or urogenital syndrome. Possibilities of long-term therapy. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 12: 98-101.
12. Rahn D, Ward RV, Sanses TV et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders. *Urogynecol, J*, 2015, 26: 3-13.
13. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasul I et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal atrophy. *Maturitas*, 2012, 73: 171-174.
14. Beber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations, *Climacteris*, 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Овсянникова Тамара Викторовна – профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета дружбы народов

Куликов Илья Александрович – доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова