

УДК 618.1:616.43(075)

ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ

Лалаян Р.С., Петров Ю.А.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Установлено, что гормональные изменения, присущие климактерию, характеризуются многообразием симптомов, обусловленных функциональными изменениями высших отделов центральной нервной системы. Второй по частоте после климактерического синдрома признак наступления менопаузы и основание к назначению менопаузальной гормональной терапии - это генитоуринарный синдром. Подробно рассмотрены положительные и отрицательные стороны применения различных путей введения менопаузальных гормональных препаратов. Натуральные эстрогены - эстриолсодержащие препараты, обладают множеством положительных эффектов: избирательно действуют на урогенитальный тракт, восстанавливают нормальную микрофлору и физиологию рН влагалищного содержимого, улучшают пролиферацию слизистой оболочки наружных половых органов, уменьшают вероятность возникновения инфекций мочеполовой системы, предотвращают явления мочевого инконтиненции. Показано, что решение вопроса о выборе системной или местной менопаузальной терапии в каждом случае решается индивидуально с учётом качества жизни и приоритетов здоровья и зависит от многих факторов: жалоб, возраста, продолжительности менопаузального периода, необходимости профилактики и терапии системных и местных проявлений климактерия, с учётом всевозможных рисков: венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС, фоновых и онкологических заболеваний. Доказана безосновательность гормонофобии менопаузальной терапии, особенно в контексте ее локального применения.

Ключевые слова: климактерий, менопаузальная гормональная терапия, натуральные эстрогены, эстриол, генитоуринарный синдром.

GENITOURINARY SYNDROME AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Lalayan, R.S, Petrov A. Yu.

Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Hormonal changes inherent to menopause, are characterized by a variety of symptoms caused by functional changes in the higher divisions of the Central nervous system. The second most frequent after menopause signs of menopause and the basis for the appointment of menopausal hormone therapy, is genitourinary syndrome. Discussed in detail the positive and negative aspects of using different routes of administration of menopausal hormone drugs. Natural estrogen - estriol containing medications, have many positive effects: selective action on the urogenital tract, restores the normal microflora and physiology of the pH of vaginal contents, improve the proliferation of the mucous membrane of the external genitalia, reduce the likelihood of infections of the genitourinary system, prevent the phenomenon of urinary incontinence. It is shown that the solution of the question about the choice of systemic or local menopausal therapy, each case is decided individually, taking into account quality of life and health priorities, will depend on many factors: complaints, age, duration of postmenopausal period, the need for prevention and treatment of systemic and local manifestations of menopause, taking into account all possible risks: venous thromboembolism, stroke, coronary artery disease, background diseases and cancer. Proved the groundlessness of germanophobia menopausal therapy, especially in the context of its local application.

Keywords: menopause, menopausal hormone therapy, natural estrogen, estriol, genitourinary syndrome.

Активная жизненная позиция, стремление идти «в ногу со временем» - отличительные черты современных представительниц прекрасного пола. Однако такое положение вещей не всегда возможно, так как биологические часы неуклонно приближают женщину к периоду менопаузы, с постепенным развитием инволюционных процессов, значительно снижающих

качество её жизни [19; 20; 27].

Менопаузальный период – время запрограммированного угасания и перестройки организма как в целом, так и отдельных органов и систем. Гормональные изменения, присущие климактерию, характеризуются многообразием симптомов, обусловленных функциональными изменениями высших отделов центральной нервной системы. Согласно демографическим прогнозам, к 2030 году 1,2 млрд женщин доживут до менопаузы. В нашей стране, по сведениям статистических данных, более 39% граждан пенсионного возраста продолжают работать, из этого количества 50% - женщины порядка 55–59 лет [29; 31]. Климактерий - это закономерный физиологический процесс, который невозможно остановить, однако необходимо помочь женщине чувствовать себя уверенно и комфортно в любой ситуации.

В настоящее время перед акушерами-гинекологами встаёт важная задача: рациональное ведение пациенток с явлениями гипоэстрогении, улучшение качества жизни женщин с явлениями мочевого инконтиненции в периоде менопаузы [6; 8; 11; 29; 30].

Не менее четверти века идут дискуссии о том, как лечить пациенток «элегантного» возраста при возникновении у них симптомов урогенитальной атрофии, какие схемы терапии приемлемы в каждом конкретном случае, каковы основные, рациональные принципы назначения менопаузальной терапии. Данные вопросы весьма актуальны, так как нейровегетативные, вазомоторные расстройства имеют тенденцию к улучшению без специфической терапии, в то время как симптомы генитоуринарного синдрома не исчезают, прогрессируют, преследуют женщин до самой старости, вызывают множество жалоб. Пациентки ощущают сухость и жжение во влагалище, дискомфорт и кровянистые выделения при половой жизни, учащенное, болезненное мочеиспускание, недержание мочи, возникающее в различных жизненных ситуациях [1; 9; 16; 20; 32].

Все эти симптомы объединяет генитоуринарный синдром – второй по частоте после климактерического синдрома признак наступления менопаузы и основание к назначению менопаузальной гормональной терапии [24; 25; 28; 30].

В настоящее время для коррекции и лечения урогенитальных расстройств используют препараты, содержащие эстриол – натуральный эстроген, синтезируемый в организме человека, обладающий избирательным воздействием на состояние мочеполового тракта при гормонозависимых патологиях [12; 14; 25; 34]. При применении эстриола перорально его максимум в плазме крови регистрируется через 1–2 часа, затем он быстро элиминируется. Предпочтение локальной эстрогенной терапии обусловлено особенностями эстриола. Подтверждено, что ткани, чувствительные к эстриолу, в основном представлены в нижних

отделах урогенитального тракта. Лечение препаратами эстриола способствует восстановлению физиологии урогенитального тракта: влагиалищного эпителия, элементов соединительной ткани коллагена и эластина. При лечении изолированных симптомов атрофического цисто-уретрита препаратами выбора являются средства, не обладающие системным эстрогенным действием. Установлено, что для пролиферации эндометрия необходима длительная связь его рецепторов с эстрогеном, порядка 8–10 часов, а эстриол взаимодействует с чувствительными к нему структурами не более чем 2–4 часа, абсорбция его практически моментальна. Такого минимального воздействия недостаточно для стимуляции развития эндометрия, но вполне достаточно для эффективного воздействия в отношении симптомов урогенитальной атрофии [1; 4; 12].

В России в качестве средств первой линии для решения проблем, связанных с атрофическими изменениями слизистой оболочки влагалища и облегчения вышеуказанных симптомов, также рекомендуют препараты, содержащие натуральные эстрогены. Данные медикаменты по-прежнему остаются в числе немногих оригинальных средств в линейке менопаузальной терапии, выпускаются во многих лекарственных формах: в виде таблеток – Прогинова, Овестин, свечей – Овипол Клио, Эстрокад, Овестин, и крема – Овестин. В силу своих составляющих характеристик используются мультимодально: как системно, так и местно [1; 21; 27].

Эстриолсодержащие препараты обладают множеством положительных эффектов: избирательно действуют на урогенитальный тракт, восстанавливают нормальную микрофлору и физиологию pH влагиалищного содержимого, улучшают пролиферацию слизистой оболочки наружных половых органов, уменьшают вероятность возникновения инфекций мочеполовой системы, предотвращают явления мочевого инконтиненции [2; 30]. Клинические исследования по использованию препаратов класса стероидных гормонов весьма обширны, в основном освещают их положительные характеристики, иллюстрируют многочисленные возможности терапевтических подходов применения в различные периоды наступления климактерия и возникновения урогенитальных расстройств. Однако обзор современной литературы показал, что исследования, касающиеся преимуществ и недостатков различных путей и форм введения при использовании препаратов с эстриолом, весьма разрозненны, не систематизированы. По-прежнему дискуссионен вопрос о целесообразности и возможностях комбинированной менопаузальной терапии и уровнях её действия.

Согласно данным обследований пациенток в климактерии, решение вопроса о выборе системной или местной менопаузальной терапии в каждом случае решается индивидуально, с учётом качества жизни и приоритетов здоровья, зависит от многих факторов: жалоб, возраста,

продолжительности менопаузального периода, необходимости профилактики и терапии системных и местных проявлений климактерия, с учётом всевозможных рисков: венозной тромбозной, инсульта, ИБС, фоновых и онкологических заболеваний [1; 5; 13; 18].

Установлено, что комбинированная гормональная терапия назначается при выраженной атрофии, на фоне проводимой системной заместительной гормональной терапии, рекомендуется в первые месяцы применения системного заместительного гормонального лечения. При этом частота назначения комбинированной гормональной терапии составляет 20–22% пациенток, получающих системную заместительную гормональную терапию [3; 18; 25]. Исследования показали, что при лёгкой степени генитоуринарного синдрома в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией препарат с эстриолом целесообразно применять местно, кратностью до двух раз в неделю. При средней тяжести проявлений урогенитальных расстройств рекомендуется ежедневный приём препарата эстрогена локально, в составе менопаузальной гормональной терапии в течение 2–3 недель, с переходом на поддерживающую терапию 2 раза в неделю [4; 18].

В случае тяжёлой степени симптомов генитоуринарного синдрома к менопаузальной гормональной терапии после консультирования урологом добавляют медикаменты, увеличивающие тонус мышечной стенки мочевого пузыря: Уротол, Дриптан. При этом оправданно сочетание местной и системной менопаузальной гормональной терапии до 6 месяцев, с решением вопроса о типе пролонгируемой терапии [1; 3; 17].

Препараты эстрогенового ряда различны не только по терапевтическому спектру действия, но и по способам их введения, что в дальнейшем обеспечивает принципиальные различия в клинико-фармакологическом действии данных медикаментов. Исследованиями установлено значимое превосходство местного, именно вагинального использования эстрогенной терапии, в сравнении с системным пероральным способом введения, при обострении симптомов урогенитальной атрофии. Также доказано, что интравагинальный путь введения эстриолсодержащих препаратов более физиологичен, способствует постепенному поступлению и лучшей концентрации активного вещества в системный кровоток, точно воспроизводит ситуацию, свойственную нормальной микрофлоре и физиологии влагалища, нежели пероральный путь применения рассматриваемых препаратов. Кроме того, топическая терапия эстрогенами не оказывает отрицательного влияния на печёночный метаболизм, обладает минимальными побочными эффектами [1; 26].

Известно, что пероральный приём эстрогенных препаратов связан с дополнительным риском тромбообразования. Активизирующиеся эстрогеновые рецепторы повышают экспрессию генов,

ответственных за синтез факторов свёртывания XII и V. Вследствие повышения прокоагулянтной активности крови на фоне терапии существенно увеличивается риск тромбоза [15; 33].

Выявлено, что лечение генитоуринарного синдрома натуральными эстрогенами системно, используя таблетированные формы выпуска, возможно при наличии дискомфорта при использовании местных форм и у тучных женщин старше 65 лет [18]. При выборе метода локального применения препаратов с эстриолом необходимо решить задачу о том, какие формы данных медикаментов целесообразны в разных клинических ситуациях. В результате проведенных исследований отмечено, что форма выпуска препаратов в виде свечей показана: пациенткам в возрасте 45 и более лет в качестве менопаузальной гормональной терапии для лечения вульвовагинальной атрофии; женщинам, которым противопоказана системная менопаузальная гормональная терапия при ряде соматических заболеваний, отягощённом гинекологическом анамнезе; в качестве пред- и послеоперационной терапии в постменопаузе, при оперативных вмешательствах влагалищным доступом [1; 18; 24].

Применение интравагинальных форм эстриолсодержащих медикаментов производится с целью дифференциальной диагностики при сомнительных результатах цитологического исследования шейки матки с подозрением на онкологический процесс на фоне атрофии. Механизм действия при данном способе терапии таков: под влиянием эстриола атрофический эпителий пролиферирует, превращаясь в нормальный, а характеристика диспластичного эпителия при этом не изменяется [1].

Эстриол в форме крема – препарат для локального применения с установленной точностью дозирования, содержит дополнительные компоненты: молочную кислоту – обеспечивающую оптимальную среду и кислотность лактобактерий, цетилпальмитат – значительно усиливающий регенерацию и заживление тканей, хлоргексидина дигидрохлорид – являющийся известным антисептиком. Ввиду такого уникального состава крем с эстриолом незаменим в лечении рецидивирующих урогенитальных инфекций в климактерии. Его назначают пациенткам при вышеперечисленных показаниях, а также пожилым женщинам, которым не удобно вводить свечи в силу различных проблем опорно-двигательного аппарата, при эндокринно-обменных нарушениях; пациенткам, ведущим активную половую жизнь, в качестве дополнительной смазки как лубрикант для устранения сухости; незаменим у женщин с укорочением влагалища после хирургических операций влагалищным доступом; у пациенток при опущении и выпадении наружных половых органов; женщинам, которым необходима экономичность лечения, так как одной упаковки крема хватает на 4 месяца поддерживающей терапии, что в денежном выражении составляет 73 рубля в неделю [18].

Положительный эффект при использовании крема с эстриолом зарегистрирован как вариант локальной гормонотерапии при склероатрофическом лишае. Доказано, что кортикостероиды, назначаемые традиционно при этой нозологии, действуют изолированно, лишь устраняя зуд, не воздействуя патогенетически. Кроме того, длительное использование данных медикаментов нежелательно, способствует возникновению иммуносупрессии, отёкам, гирсутизму, нейроэндокринным нарушениям. Отмечается истончение кожи вульвы за пределами очагов склероатрофического лишая, с её дальнейшей атрофией и ранимостью. В настоящее время кортикостероиды показаны при плоскоклеточной гиперплазии вульвы, а в случае склероатрофического лишая они нежелательны, способствуют более выраженной степени вагинальной атрофии, склерозированию слизистой оболочки уrogenитального тракта, а также образованию рубцов за счёт дегидративного торможения синтеза коллагена [7].

Необходимо отметить, что в любой форме выпуска эстриолсодержащая гормональная терапия применима один раз в сутки, не рекомендуется сочетание системных и местных форм. Пациентки при возникновении кровянистых выделений из влагалища при использовании локальной гормональной терапии должны обязательно обратиться к врачу акушеру–гинекологу, а женщины с анамнезом, отягощённым по онкопатологии, перед этим лечением должны проконсультироваться у врача-онколога [24; 25].

Учитывая данные современной литературы, можно сделать выводы об очевидном более безопасном профиле локального применения эстрогенсодержащих препаратов. Интравагинальное применение, и воздействие непосредственно на влагалищный биотоп, минимизирует степень системной абсорбции, увлажняет и восстанавливает структуру уrogenитального тракта, защищает от рецидивирующих инфекций, более экономично, позволяет избежать обострения соматических заболеваний, удобно в использовании, может применяться пожизненно. Все эти составляющие дают дополнительные бонусы для более широкого применения местных форм эстриола и открывают новые горизонты для их использования при различных гормонально зависимых процессах [1; 11].

Потребность в пролонгировании лечения, как и наличие показаний и противопоказаний для менопаузальной терапии, должны периодически пересматриваться, несмотря на продемонстрированную и доказанную возможность длительного применения поддерживающей локальной менопаузальной терапии [13; 35; 36].

Таким образом, обзор современной литературы показал обоснованность гормонофобии менопаузальной гормональной терапии, особенно в контексте её локального применения. Препараты натуральных стероидных гормонов, применяемые интравагинально, более

эффективны, могут быть рекомендованы в качестве терапевтического стандарта для коррекции генитоуринарного синдрома.

Следует помнить, что симптомы вагинальной атрофии довольно часто возобновляются, и вовремя невосполненный дефицит эстрогенов может не только ухудшить качество жизни социально активной женщины, но и создать дополнительный риск для её здоровья в целом, а своевременно и рационально подобранная терапия способна вернуть пациенткам радость бытия и активное, здоровое долголетие [8; 10].

Список литературы

1. Аполихина И.А. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами / И.А. Аполихина, Е.Г. Сычёва // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 4. – С. 1-5.
2. Аполихина И.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии // *Медицинский совет*. – 2014. – № 9. – С. 110-117.
3. Амирова Ж.С. Особенности терапии нарушений мочеиспусканий у женщин в климактерии (обзор литературы) / Ж.С. Амирова, В.Е. Балан, Л.А. Ковалёва, К.В. Краснопольская // *Фарматека*. – 2015. – Т. 296, № 3. – С. 1–6.
4. Балан В.Е. Принципы заместительной гормональной терапии урогенитальных расстройств // *Consilium Medicum*. – 2003. – № 7. – С. 5-7.
5. Балан В.Е. Вагинальная терапия в климактерии // *Эффективная фармакотерапия*. - 2009. - № 3. - С. 44-47.
6. Балан В.Е., Ковалёва Л.А. Гормоны и урогенитальный эпителий // *Шейка матки, влагалище, вульва : руководство для практикующих врачей / под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В.* - М. : Status praesens, 2014. – С. 741-77.
7. Варианты локальной гормонотерапии склероатрофического лишая : Информационное письмо ассоциации гинекологов России № 13 от 05.09.2014 г.
8. Глазунова А.В. Распространённость вульвовагинальной атрофии и её влияние на качество жизни женщины. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии / А.В. Глазунова, С.В. Юренева // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 11. – С. 29-33.
9. Глазунова А.В. Вагинальная атрофия / А.В. Глазунова, С.В. Юренева, Е.И. Ермакова // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 2. – С. 21-26.
10. Горбунова Е.А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного

- синдрома / Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 3.
11. Климова О.И. Женская мочевая инконтиненция. Нехирургическое лечение : Информационное письмо / О.И. Климова, К.В. Войташевский; под ред. В.Е. Радзинского. - М. : StatusPraesens, 2015. – С. 16.
12. Кузнецова И.В. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе / И.В. Кузнецова, Ю.В. Чушков, А.И. Ищенко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 19. – С. 2-6.
13. Ледина А.В. Лечение атрофических вульвовагинитов у женщин в постменопаузе / А.В. Ледина, В.Н. Прилепская, М.Н. Костава, Н.М. Назарова // Гинекология. – 2012. – № 4. – С. 14-16.
14. Леонова З.А. Синтез и функции женских половых гормонов / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 10-12.
15. Петров Ю.А. Семья и здоровье. – М. : Медицинская книга, 2014. – 312 с.
16. Петров Ю.А., Лалаян Р.С. Нейроэндокринные синдромы в гинекологии : учебное пособие. – Ростов н/Д, 2016. – 106 с.
17. Подзолкова Н.М. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, В.В. Коренная. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 69-70.
18. Прилепская В.Н. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита / В.Н. Прилепская, А.В. Ледина // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 3-6.
19. Радзинский В.Е. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.Г. Шестакова // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2015. – Т. 115, № 14. – С. 32-37.
20. Рудакова Е.Б. Гипоэстрогенные состояния у женщин репродуктивного, пре- и постменопаузального возраста / Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Л.Ю. Замаховская // Лечащий врач. – 2014. - Vol. 3.
21. Рымашевский Н.В., Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Слагаемые супружеского счастья. – Ростов н/Д : Феникс, 1995. – 415 с.
22. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 7-10.
23. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Диагностика и лечение / В.П. Сметник, С.В. Юренева, Е.И. Ермакова, А.В. Глазунова // Климактерий. – 2015. – № 1. – С. 3-22.
24. Сычёва Е.Г. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами / Е.Г. Сычёва, И.А. Аполихина // Акушерство и гинекология. - 2015. – № 4. – С. 75-79.

25. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога – эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. - М. : Практическая медицина, 2014. – 208 с.
26. Хамошина М.Б. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. - М. : StatusPraesens, 2014. – 20 с.
27. Хамошина М.Б. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений / М.Б. Хамошина, С.Ю. Роговская, Г.А. Наумчик. - М. : StatusPraesens, 2014. – С. 75-81.
28. Хамошина М.Б. Урогенитальные расстройства: актуальные подходы к диагностике и лечению / М.Б. Хамошина, И.Г. Шестакова, О.И. Климова, Е.Г. Матюхина, Т.А. Блбулян. - StatusPraesens, 2016. – 21 с.
29. Чернышов В.Н. Любовь Семья Здоровье / Чернышов В.Н., Орлов В.И., Петров Ю.А. – М. : МЕДпресс-инфор, 2005. – 280 с.
30. Шестакова И.Г. Вагинальная атрофия в практике акушера-гинеколога // Гинекология. – 2014. – № 6. – С. 7-11.
31. Юренева С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Оптимизация рисков МГТ. - М. : БезенХелскеа РУС, 2016. – 66 с.
32. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy / Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P. et al. // Menopause. - 2014. - Vol. 21, № 5. - P. 450-458.
33. Genitourinary syndrome of menopause new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Womans Sexual Health and the North American Menopause Society / Portman D.J., Gass M.L. // Maturitas. - 2014. - Vol. 79, № 3. - P. 349-354.
34. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown / Moreira A.C, Silva A.M., Santos M.S., Sardao V.A. // J. Steroid BiochemMol.Biol. - 2014. Feb. - Vol. 21. - P. 61-71.
35. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis / Kingsberg S.A., Krychman M.L. // J. Sex Med. – 2013. - Vol. 10, № 6. - P. 1567-1574.
36. Vulvar and vaginal atrophy in four European REVIVE Survey / Nappi R.E., Palacios S., Panay N. et al. // Climacteric. - 2016. - Vol. 19, № 2. - P. 188-197.