

Усунення уrogenітальних розладів у жінок в постменопаузі з урахуванням метаболізму оксиду азоту

О.В. Ромащенко, С.М. Мельников, А.І. Соловйов, В.В. Білоголовська
 ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У статті визначено роль оксиду азоту, що міститься у слизу піхви жінок, у формуванні однієї із патогенетичних ланок розвитку уrogenітальних розладів в період постменопаузи.

Ключові слова: менопауза, уrogenітальні розлади, оксид азоту.

Менопауза не є захворюванням, а проявом порушення ендокринної рівноваги в організмі жінки. На тлі дефіциту статевих гормонів, переважно естрогенів, у кожної другої пацієнтки виникають клімактеричні розлади у вигляді вазомоторних, емоційно-психічних, різноманітних уrogenітальних розладів (УГР) та обмінних порушень.

Постменопауза (припинення функціонування яєчників) – починається з менопаузи і закінчується в 65–69 років. Орієнтуючись у визначеннях сучасної термінології, традиційно використовують термін «перименопауза» – відрізок часу, що поєднує період приблизно 1 рік від менопаузи.

Перименопауза в свою чергу розподіляється на пре- та постменопаузу, що традиційно називається клімактерієм і супроводжується переліком вікових змін на всіх рівнях гормональної системи.

УГР – це симптомокомплекс вторинних ускладнень, пов'язаних із розвитком атрофічних і дистрофічних процесів в естрогензалежних тканинах та структурах нижньої третини уrogenітального тракту (сечовому міхурі, сечівнику, піхві), а також у зв'язковому апараті малої миски і м'язах мискового дна, які більшою чи меншою мірою спостерігаються майже у всіх жінок через 3–5 років з моменту менопаузи.

Ступінь проявів УГР і сексуальних дисфункцій у жінок даної вікової групи значною мірою відзначається кровонаповненням судин і розвитком комплексу нейром'язових ефектів, що виникають з боку уrogenітального тракту [1–3].

Фізіологічне функціонування ендотелію судин характеризується неперервним (базальним) виділенням оксиду азоту під впливом ендотеліальної NO-синтази, що забезпечує підтримку фізіологічного балансу між вазоконстрикторним і вазодилаторним впливом на тонус судин і відповідно адекватного кровопостачання органів та тканин. Інгібування ендотеліальної NO-синтази та зниження продукції оксиду азоту може бути однією зі складових пригнічення дилаторної функції ендотелію та порушення кровопостачання органів при різних патологічних станах [4].

Як відомо, ефекти естрогенів в організмі реалізуються через специфічні рецептори до них та можуть бути прямої або опосередкованої дії, в тому числі через оксид азоту. Так, наприклад, у людини β-рецептори до естрогенів вияв-

лені в клітинах гладком'язових тканин судин і ендотелію, що свідчить про можливість порушень функції та кровопостачання відповідних тканин статевих органів у жінок на тлі естрогенового дефіциту в період менопаузи [1].

Порушення функціонування ендотелію стінок судин зумовлено зміною синтезу і/або виділення оксиду азоту супроводжується розвитком УГР, в тому числі і порушень жіночого сексуального здоров'я в період менопаузи, то воно повинно відображатися безпосереднім зв'язком симптомів УГР з динамікою обміну оксиду азоту в гладком'язових тканинах судин та ендотелію уrogenітального тракту.

Мета дослідження: вивчити частоту і характер проявів УГР і сексуальних дисфункцій у жінок в постменопаузі та залежність цих змін відповідно до особливостей метаболізму оксиду азоту, з обґрунтуванням тактики їх усунення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне обстеження 440 жінок у віці від 42 до 69 років з тривалістю менопаузи від 2 до 23 років.

Залежно від вибору та тривалості застосованої терапії ми розподілили обстежених на 4 групи.

Жінкам I, II та IV груп були призначені вагінальна глобулі, що містять естріол в дозі 0,5 мг. Естріол – естроген з характерним селективним впливом на тканини уrogenітального тракту [5].

Слід зазначити, що при одноразовому введенні естріол зв'язується з рецепторами ядра клітини на нетривалий час та не спричинює проліферацію ендометрія, тому при його призначенні немає потреби у додатковому використанні прогестагенів. Окрім того, при вагінальному застосуванні низькодозованих естрогенних препаратів не існує ні абсолютних, ні відносних протипоказань. У багатьох дослідженнях було продемонстровано ефективність терапії низькими дозами естрогенів атрофічного вагініту, цистоуретриту та неутримання сечі [6]. Як відомо, при місцевому застосуванні естріолу за умови дотримання правил, інтервалів лікування, побічної дії не встановлено [7]. Водночас, поєднання різних форм естріолу системного та місцевого застосування неприпустимо [5].

Терапія естріолом сприяє розвитку та відновленню епітелію піхви та призводить до відновлення основних елементів сполучної тканини – колагену і еластину, чутливості рецепторів усього уrogenітального тракту. Слід зазначити, що при локальному застосуванні вагінальних свічок з естріолом відновлюється мітотична активність клітин базального і парабазального шарів епітелію слизових оболонок уrogenітального тракту, активація еферентних компонентів Т-клітинної ланки місцевого імунітету. Наведені вище механізми відіграють також важливу роль

Показники віку, початку і тривалості менопаузи серед обстежених жінок, n=440

Показники характеристик	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=350	Загальне число обстежених, n=440
Вік	56,1±1,18	58,3±1,27	56,0±1,13	54,3±0,22	54,8±0,21
Вік початку менопаузи	49,5±1,18	48,6±1,27	48,4±1,13	49,1±1,22	49,0±1,27
Тривалість менопаузи	6,8±0,95	9,6±0,95	6,9±0,95	5,7±0,2	6,1±0,17

Таблиця 2

Рівень метаболітів оксиду азоту в піхвовому секреті

Групи спостереження	Рівень метаболітів оксиду азоту			
	До лікування, 1-й візит	1 тиждень спостереження, 2-й візит	3 тиждень спостереження, 4-й візит	1 місяць спостереження, 5-й візит
I (n=30)	20,91±2,59	21,86±3,34	25,2±3,96	30,12±3,24
II (n=30)	10,9±1,06	23,16±2,75	37,24±4,35	36,42±2,48
III (n=30)	27,77±2,73	-	-	26,24±2,59

в усуненні та запобіганні розвитку вторинної інфекції у жінок постменопаузального віку, тому вони повинні бути враховані при обґрунтуванні адекватної терапії урогенітальних розладів, сексуальних дисфункцій.

У I основній групі 30 обстежених жінок застосовували вагінальні свічки з естріолом протягом 1 міс (по 1 свічці щоденно протягом 14 днів, у подальшому – по 1 свічці 2 рази на тиждень – 14 днів) та знаходилися під спостереженням 3 міс.

У II основну групу було включено 30 жінок, які застосовували вагінальні свічки з естріолом протягом 3 міс за схемою: по 1 свічці щоденно 14 днів, у подальшому – по 1 свічці 2 рази на тиждень протягом 3 міс (3 міс спостереження).

III група (порівняння) була представлена 30 жінками, що користувалися виключно лібрикантом без фармакологічних домішок протягом 1 міс (1 міс спостереження).

IV група – 350 жінок, що застосовували вагінальні свічки з естріолом протягом 1 міс за схемою: по 1 свічці щоденно протягом 14 днів, у подальшому – по 1 свічці 2 рази на тиждень (1 міс спостереження).

Відомо, що в результаті окиснення NO утворюються стабільні кінцеві метаболіти – нітрити і нітрати. Ці сполуки є опосередкованими маркерами концентрації оксиду азоту в біологічних середовищах [8]. Оскільки піхвовий секрет формується значною мірою із вмісту рідкої частини крові, то вміст у ньому метаболітів оксиду азоту буде відображувати концентрацію оксиду азоту в плазмі крові.

Концентрацію нітрит-аніону NO₂⁻ визначали у безбілкових екстрактах вмісту піхви за допомогою реактиву Griess спектрофотометричним методом [9] на фотометрі Screen MasterW (Італія). Вміст загального білка в пробах визначали за методом Бредфорда [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження дозволило провести не тільки порівняльне оцінювання ефективності рекомендованої терапії, але й встановили ключові ланки патогенезу диспаревнії та інших УГР.

Було визначено вікову межу початку менопаузи серед обстежених жінок та проведено порівняльний аналіз її тривалості (табл. 1).

Статистичних відмінностей за наведеними вище показниками серед обстежених усіх груп встановлено не було. Середній вік обстежених жінок склав 54,8±0,22 року, початок менопаузи серед них – 49,0±1,27 року, її тривалість – 6,1±0,17 року.

Результати проведених досліджень свідчать, що частота розвитку атрофічного вагініту з подальшим розвитком диспаревнії на тлі порушення лібрикації мала місце у 26,7% жінок I групи, 30,0% – II групи, 33,3% – III групи, 32,8% – IV групи, а у поєднанні із атрофічним цистоуретритом без порушення контролю сечовипускання відповідно у 23,3% – в I групі, 30,0% – в II групі, 26,7% – в III групі і 31,4% – в IV групі.

Таким чином, майже у кожній другій жінки в період менопаузи формувалися УГР на тлі естрогенового дефіциту, що порушувало якість життя та вимагало адекватної і своєчасної корекції.

При визначенні рівнів метаболітів оксиду азоту і ультрасонографічного дослідження судин статевих органів ми впевнилися в наявності якісних змін з їхнього боку.

Проведені дослідження засвідчили, що саме низькі показники метаболітів оксиду азоту (10,9±1,06 нмоль/мг білка) спостерігалися в II групі жінок з тривалістю менопаузи 9,6±0,95 року і частотою УГР серед обстежених 60,0%.

На тлі проведення терапії з використанням вагінальних свічок з естріолом вже через тиждень було відзначено тенденцію до підвищення показників метаболітів оксиду азоту серед жінок I та II обстежених груп (табл. 2).

Проведені дослідження свідчать, що в результаті застосування вагінальних свічок з естріолом рівень метаболітів оксиду азоту в піхвовому секреті статистично достовірно збільшувався максимально в 1,5 разу (в середньому з 20,9 до 30,12 нмоль/мг білка) до 28-го дня спостережень для жінок I основної групи і більш ніж у 3 рази (в середньому з 10,9 до 37,24 нмоль/мг білка) до 21-го дня спостережень для пацієнток II основної групи. Подальші спостереження засвідчили, що рівні метаболітів оксиду азоту у жінок I основної групи за відсутності підтримувальної терапії з вагінальними свічками, що містять естріол, вже через 1 міс поверталися до початкових даних. Водночас, проведення терапії із застосуванням вагіна-

льний свічок з естріолом по 1 свічці 2 рази на тиждень супроводжувалося збереженням рівнів метаболітів оксиду азоту в 3,19 (через 2 міс) і в 3,2 разу (через 3 міс спостереження).

При цьому, не було виявлено статистично достовірних змін рівнів нітрит-аніонів для пацієнок III групи, які використовували нейтральний лубрикант, тобто ступінь кровонаповнення статевих органів у цих пацієнок не змінювався.

Отже, ми переконалися, що підвищення продукції оксиду азоту повинно призводити до розширення судин і збільшення швидкості кровотоку під впливом ендотеліальної NO-синтази, що сприяє рівновазі між вазоконстрикторним і вазодилаторним впливом на судини. Зниження рівнів естрогенів і активності β-естрогенових рецепторів тканин уrogenітального тракту у жінок менопаузального віку, сприяє домінуванню вазоконстрикторному фактору судин, що в свою чергу пригнічує ендотеліальну NO-синтазу, порушує продукцію оксиду азоту у бік його зниження і, таким чином, забезпечує формування однієї із патогенетичних ланок розвитку УГР і диспаревнії. Отримані нами за допомогою ультразвукової доплерографії дані про кровопостачання статевих органів підтвердили це припущення.

Таким чином, зниження рівнів естрогенів і активності β-естрогенових рецепторів уrogenітального тракту у жінок менопаузального віку сприяє домінуванню впливу вазоконстрикторного стану судин, що в свою чергу пригнічує ендотеліальну NO-синтазу, порушує продукцію оксиду азоту у бік його зниження і формування однієї із патогенетичних ланок розвитку УГР і диспаревнії.

Проведені дослідження дозволили впевнитися, що застосування вагінальних свічок, які містять естріол у жінок в постменопаузі, сприяє досягненню нормалізації метаболізму окси-

ду азоту в судинах уrogenітального тракту вже з 7–14-го дня використання препарату, що супроводжується покращанням кровопостачання статевих органів та значною мірою усуненням УГР при його подальшому постійному застосуванні. Отримані результати дозволяють констатувати високу терапевтичну ефективність вагінальних свічок, що містять естріол, в нормалізації судинної реакції з боку статевих органів, в усуненні УГР та підвищенні якості життя. На особливу увагу заслуговує перспектива профілактичного використання препаратів з естріолом для запобігання формуванню УГР у жінок, що вступають в період якісної гормональної перебудови.

Устранение урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе с учетом метаболизма оксида азота

О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников, А.И. Соловьев, В.В. Билоголовская

В статье определена роль оксида азота, содержащегося во влагалищной слизи, в формировании одного из патологических звеньев развития урогенитального синдрома в период постменопаузы.

Ключевые слова: менопауза, урогенитальные расстройства, оксид азота.

Elimination urogenital disorders at women in postmenopause taking into account a metabolism nitric oxide

O.V. Romashchenko, S.M. Melnikov, A.I. Solovyov, V.V. Bilogolovska

In the article the role of nitric oxide contained in vaginal slime in the pathogenesis of urogenital syndrome during postmenopausal period was explored.

Key words: menopausal, urogenital frustration, nitric oxide.

Сведения об авторах

Ромащенко Оксана Васильевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Мельников Сергей Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Соловьев Анатолий Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Билоголовская Валентина Васильевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Musicki B., Liu T., Lagoda G., Bivalacqua T., Strong T., Burnett A. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures//J.Sex.Med. 2009;Suppl 3:247–53.
- Loewy AD, McKellar S (1981) Serotonergic projections from the ventral medulla to the intermediolateral cell column in the rat. Brain Res 211:146–152.
- Wagner G (1992) Aspects of genital physiology and pathology. Semin Neurol 12:87–97.
- Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO// Presse Med. – 1998. – № 27(21). – P. 1061–1065.
- Пушкаръ Д.Ю., Дьяков В.В., Годунов Б.Н. Овестин в подготовке к трансвагинальным операциям // Урология, 2002. – № 5. – С. 34–36.
- Samsiol G. Menopause Review, 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 9–17.
- Прилепская В.Н., Кулаков В.И., Тизини Г. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе препаратом овес тин // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 32. – С. 37–39.
- Sun J., Zhang X., Broderick M, Fein H. Measurement of nitric oxide production in biological systems by using Griess reaction assay// Sensors. – 2003. – V. 3. – P. 276–284.
- Коцюруба А.В., Семикопна Т.В., Вікторов О.П. Спосіб кількісного визначення нітрит-аніону в біологічній рідині. Патент України UA 31600 A, G 01 N 33/52. – Бюл. № 7–11 від 15.12.2000 р.
- Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of proteing-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – V. 72. – P. 248–254.

Статья поступила в редакцию 15.08.2013