

# Местные эстрогены в лечении вагинальной атрофии

А.В. Попков

Медицинская сеть «Добробут», г. Киев

Менопаузальный мочеполовой синдром (ММС), ранее известный как вульвовагинальная атрофия, атрофический вагинит или урогенитальная атрофия, характеризуется клиническими симптомами, вторичными по своему клиническому проявлению. Мочеполовой синдром в период менопаузы является гипоэстрогенным состоянием с последствиями, которые затрагивают состояние наружных половых органов, имеют влияние на сексуальную жизнь и работу мочеполовых органов. В той или иной мере симптомы ММС проявляются у большого количества женщин: их отмечают примерно 15% опрошенных в период менопаузы женщин и около 40–54% пациенток в период постменопаузы. В связи с ожидаемой продолжительностью жизни, которая увеличивается во всем мире, данная группа женщин также будет расширяться за счет группы пациентов старше 65 лет, доля которых составит 1/6 населения к следующей декаде XXI века.

Таким образом, ММС – сложное заболевание, о наличии которого необходимо знать профессионалам, чтобы вовремя информировать пациента во избежание долгосрочных рисков. Подбор терапии – это всегда соблюдение баланса между устранением медицинской проблемы, учетом профиля рисков для пациентов и улучшением качества их жизни.

**Ключевые слова:** менопаузальный мочеполовой синдром, атрофический вагинит, недержание мочи, хронический цистит, местные эстрогены.

От лечения болезни, затем больного в целом до улучшения качества жизни с интеграцией медицинских знаний – так эволюционировал подход в ведении пациентов до сегодня. Каждый пациент проходит свою направляющую «анатомо-физиологических» составляющих, в которых тесно сплетены и генетические детерминанты, и возраст, и образ жизни, исходы после родов.

Вступая в контролируемый шторм менопаузальной перестройки, женщина ожидает от врача безопасности, поддержки не только в продлении молодости, но и в сохранении здоровья, уверенности в своих возможностях, привычном ритме жизни.

Менопаузальный мочеполовой синдром (ММС), ранее известный как вульвовагинальная атрофия, атрофический вагинит или урогенитальная атрофия, характеризуется клиническими симптомами, вторичными по своему клиническому проявлению. Мочеполовой синдром в период менопаузы является гипоэстрогенным состоянием с последствиями, которые затрагивают состояние наружных половых органов, имеют влияние на сексуальную жизнь и работу мочеполовых органов. В той или иной мере симптомы ММС проявляются у большого количества женщин: их отмечают примерно 15% опрошенных в период менопаузы женщин [1] и около 40–54% пациенток в период постменопаузы [2]. В связи с ожидаемой продолжительностью жизни, которая увеличивается во всем мире, данная группа женщин также будет расширяться за счет группы пациентов старше 65 лет, доля которых составит 1/6 населения к следующей декаде XXI века.

Большая значимость проблемы перестройки состояния женского организма в перименопаузальный и мено-

паузальный периоды и недостаточность свидетельств об этом – это парадокс, в котором отражаются одновременно и неготовность обсуждать симптомы с профессионалом, и недостаточность внимания со стороны врача. Острота симптомов климактерия: приливы, сосудистые реакции, нарушения ритма сердца, изменения настроения, метаболические проблемы в авангарде клинических манифестаций маскирует незначительные, на первый взгляд, дискомфорт и сухость слизистой оболочки, нарушения мочеиспускания.

ММС часто не диагностируют из-за смущения пациентов обсуждать подобную проблему [3], или же они игнорируют эти симптомы. Данные исследования свидетельствовали, что только 4% пациенток могли связать симптомы атрофии с менопаузой [4]. Примерно 25% женщин обращаются за медицинской помощью, 54% обсуждают качество своей половой жизни с врачом, 33% никак не поднимают данную тему. Также отмечаются случаи резкой ятрогенной гормональной перестройки (хирургическая, лучевая, химическая менопауза), где качество жизни резко и внезапно ухудшается и усугубляет уже имеющиеся психологические проблемы (наличие онкологического заболевания, потеря органа, страх потери женской самоидентификации в связи с утратой репродуктивных органов).

Описать данное состояние только как нехватку эстрогенов, циркулирующих в крови, было бы совершенно недостаточным. Калейдоскоп клинических симптомов обусловлен самой физиологией эмбрионального развития и площадью экспрессии эстрогеновых рецепторов мочеполовых органов.

## Клинические проявления

Клиницисты играют важную роль в распознавании симптомов ММС, поскольку большинство женщин могут не указывать на их наличие во время визита. Более того, примерно половина пациенток имеют мягкую или умеренную форму проявлений ММС, и таким пациентам установить диагноз бывает особенно сложно. Может быть маскировка клинических проявлений и как следствие – длительное (зачастую малоэффективное) лечение у специалистов другого профиля (например урологов).

Проявления ММС делятся на симптомы, затрагивающие наружные половые органы, и урологические симптомы (таблица).

## Патофизиология

Профиль симптомов всегда будет зависеть от степени экспрессии эстрогеновых рецепторов на органах-мишенях. Здесь необходимо взглянуть на проблему исторически, так сказать – ex utero. В период развития эмбриона женского пола урогенитальный синус, миоллеровы протоки и синовагинальный узел (так называемый миоллеров бугорок) образуют преддверие влагалища и нижнюю 1/5 влагалища, мочевого пузыря, зону мочевого треугольника и всего мочеиспускательного канала. Слияние миоллеровых протоков образует матку и верхние 4/5 части влагалища. Таким образом, наружные половые органы и нижние отделы мочеполового тракта образуют единый орган-мишень к эстрогенам.

Мочеполовые симптомы в период менопаузы

Симптом (наружные половые органы)	Осложнения	Симптом (мочевая система)	Осложнения
Вагинальная тазовая боль и давление Сухость Раздражение/чувство жжения Повышенная чувствительность Зуд вульвы Снижение тургора и эластичности Надлобковая боль Экхимоз Эритема Истончение волос на лобке Истончение / бледность эпителия влагалища Синехии малых половых губ Наличие петехий Сглаженность рельефа вагинального эпителия Повышенная вагинальная рыхлость	Лабияльная атрофия Атрофия и поражения вульвы Атрофия бартолиновых желез Интравагинальная ретракция мочеиспускательного канала Изменения pH Опушение влагалища и цервикальные выделения Пролапс тазовых органов Выпадение свода влагалища Вагинальный стеноз и укорочение влагалища	Увеличение частоты мочеиспускания Императивность Никтурия Стресс-недержание Расстройство мочеиспускания Гематурия Хронические инфекции мочепоолового тракта	Ишемия треугольника мочевого пузыря Мясной стеноз Цистоцеле и ректоцеле Выпадение мочеиспускательного канала Атрофия мочеиспускательного канала Ретракция мочеиспускательного канала и связанные с этим нарушения мочеиспускания Выпадение матки Уретральный полип или карункул
Сексуальные расстройства			
Потеря либидо Отсутствие возбуждения Недостаточность смазки Диспареуния Отсутствие оргазма Тазовая боль Кровотечение или мажущие выделения во время полового акта			

Gandhi. Genitourinary syndrome of menopause. Am J Obstet Gynecol 2016.

Атрофия нижних отделов мочевого тракта также является следствием гипоестрогенных состояний. Количество эстрогеновых рецепторов в менопаузальный период уменьшается, но никогда не исчезает полностью. В вульвовагинальной ткани эстрогеновые рецепторы типа  $\alpha$  экспрессируются преимущественно в пременопаузе и постменопаузе, тогда как эстрогеновые рецепторы  $\beta$  экспрессируются только в пременопаузе [5]. Терапевтические эффекты реализуются через влияние на эти рецепторы (препараты экзогенных эстрогенов). Изменение физиологии всех тканей, чувствительных к эстрогенам, обуславливает вазоактивный эффект с образованием трансудата (вагинального лубриканта) и секрета бартолиновых и цервикальных желез.

Пролиферация эпителия и улучшение трофики гладких мышц стенок влагалища также стоят в ряду непосредственных эстрогензависимых эффектов. Формирование складчатости стенки влагалища снижает частоту микротравм, увеличивает растяжимость влагалища (содержание гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина возвращается к физиологическому уровню). Кроме структурных нарушений (снижение и прекращение кровоснабжения, уплотнение соединительной каркасной ткани, уменьшение стратификации эпителия, уменьшение уровня эстрогена в промежуточных и базальных слоях), гипоестрогенный фон непосредственно влияет на биоценоз вагинальной стенки. Уменьшение образования гликогена и, как результат, исчезновение преобладающей флоры палочек Додерлейна,

которые образуют молочную кислоту, дополняют патофизиологию процесса.

Нормальный pH вагинального секрета, который лежит в диапазоне 3,5–4,5, обеспечивает естественную конкурентную среду против флоры (*E.faecalis*, *E.coli*, *Streptococci B type*, *B.difteroidae*). Доминантная флора в совокупности с толщиной стенки влагалища и мочеиспускательного канала являются естественным барьером. Знание нормальной физиологии помогает исключить ненужное использование антибиотиков.

Изменение структуры коллагена в сочетании с атрофией вагинальной стенки и стенки мочевого пузыря ведет к потере эластичности тазовых структур и появлению или усилению симптомов недержания мочи. Более сухая и атрофичная стенка влагалища в сочетании с дополнительными воспалительными явлениями приводит к диспареунии.

Эстрогеновый дефицит снижает сенсорный порог в области треугольника Льево в ответ на растяжение мочевого пузыря и ухудшает показатели давления в мочеиспускательном канале, что провоцирует urgentные позывы [6]. Дисфункция соединительной ткани приводит к нарушению функции сфинктера и провоцирует стрессовое недержание мочи. Для сравнения: у женщин в пременопаузе основной причиной недержания являются анатомические, а в постменопаузе – атрофические явления [7]. Длительно существующие симптомы могут приводить к дальнейшей потере чувствительности тканей к эстрогенам [5].

### Немного о причинах

ММС – это следствие, а не причина. В основе синдрома лежит модуляция уровня основных эстрогеновых гормонов. Эстрадиол, эстрон и эстриол преимущественно вырабатываются яичниками. В период перехода между пре- и постменопаузой эстрон становится преобладающим. Эстриол играет второстепенную роль в связи с коротким периодом полувыведения и с небольшой зоной клинического действия (нижние отделы мочеполового тракта, матка и влагалище), с отсутствием воздействия на рецепторы в других тканях. Однако именно это и позволило обратить на него внимание клинических фармакологов.

Нужно отличать естественные причины развития ММС от ятрогенных (таких, как применение антиэстрогенов или химиотерапии как причины гипоэстрогении, например при терапии рака грудной железы).

### Оценка

У пациентов, у которых выявлены клинические проявления, оценка должна включать кроме физикального осмотра ряд существенных деталей, таких, как аллергические реакции на парфюмерную и косметическую продукцию, прокладки, металлы. При обследовании учитываются проведение овариоэктомии, оценка гормонального статуса, семейный анамнез климактерия по женской линии. Во время физикального обследования обращают внимание на истончение и рыхлость лабиальных тканей, эритематозные поражения, стенозы и сопровождающую их болезненность. Инфекционные причины: для диагностики требуется исключить бактериальный вагиноз, трихомоноз, кандидоз. Обращают внимание также и на повреждения слизистой оболочки потенциально насильственного характера.

### Принципы терапии

Эстрогенная терапия является стандартным режимом для лечения ММС. Все виды терапии эстрогенами вызывают эффекты в целевых зонах независимо от формы приема (орально, перкутанно, на слизистую оболочку). Однако применение системных препаратов накладывает ряд ограничений и заставляет взвешивать все pro et contra перед назначением.

Системное применение делает необходимым проведение дополнительных диагностических обследований и процедур для профилактики эндометриальной неоплазии или гормон-зависимого рака грудной железы. Хотя системная терапия не уменьшает риска остеопороза и не влияет на выраженность вазомоторной симптоматики, около 90% пациенток отмечают субъективные системные улучшения [8]. Побочные эффекты редки, самыми частыми побочными эффектами являются повышение чувствительности грудных желез и их увеличение, тошнота, боль в спине. Со стороны вагинальных эффектов пациенты могут столкнуться с появлением вагинальных кровотечений, покраснений и раздражения в месте аппликации препарата. Часто наблюдается появление выделений и зуд, из инфекций нередко диагностируют кандидоз и бактериальный вагиноз.

Системная терапия необходима в том случае, если симптомы ММС не являются единственными и необходимо устранить приливы и предотвратить потерю костной ткани. Местная терапия предпочтительна тогда, когда симптомы ММС являются ведущими или по каким-то причинам системные эффекты от использования эстрогенов нежелательны [9].

В последнем случае стоит обратить внимание на препараты местного применения на основе эстриола. В одном из исследований [10] среди задач было изучение профиля эстриола в плазме крови, и большинство данных мета-обзора отмечало короткие (часы) пики эстриола в плазме крови через 1 час. Отсутствие влияния на эндометрий при приеме

0,5 мг эстриола дважды в неделю отмечалось в некоторых исследованиях с наблюдением пациентов в течение года и обязательным гистероскопическим контролем. Этот режим внесен в рекомендации по применению единственного препарата местного эстрогена, зарегистрированного в Украине – препарата Овестин.

Эффективна ли подобная терапия в достаточной мере? Безусловно. Пациенты отмечают быстрое исчезновение чувства сухости (в пределах первой недели использования), в течение первого месяца улучшаются инфекционные профили, происходит увеличение толщины вагинальной стенки. Урологические симптомы исчезают одними из последних, поскольку эффекты улучшения состояния каркасных белков развиваются более медленно [10].

### Продолжительность терапии, мониторинг и потенциальные риски

Принципы продолжительной терапии (более 1 года) до сих пор не подкреплены объемными исследованиями. Единственная рекомендация – когда эффект будет достигнут, необходим переход на поддерживающую дозу. В среднем значимое облегчение симптомов может быть достигнуто к трем неделям использования, хотя у некоторых женщин это может потребовать 4–6 недель. У около 80–90% женщин может наблюдаться субъективное улучшение, а отсутствие эффекта должно всегда наводить на мысль о других состояниях, таких, как дерматит или вульводиния. Средние рекомендованные сроки – 3–6 мес.

Побочные нежелательные явления локальной терапии эстрогенами редки. Чаще всего могут фиксироваться местные реакции раздражения или зуд, изменение характера выделений из влагалища, вагинальные кровомазания, болезненные ощущения в груди и парестезии. В проведенных исследованиях не продемонстрировано никаких доказательств увеличения количества случаев тромбозов или появления метастазов у пациенток, которые перенесли рак грудной железы и использовавших вагинальные препараты для облегчения симптомов [11].

### Выводы и рекомендации

Постменопаузальная вагинальная атрофия является частой причиной возникновения симптомов, существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Данные состояния часто находятся вне зоны внимания врачей и плохо осознаются самими пациентами.

Лечение препаратами локального эстрогена – это простой, безопасный и высокоэффективный способ устранить симптомы и избежать возможных осложнений.

Ключевые рекомендации от Международного общества менопаузы следующие [12]:

- Очень важно, чтобы медицинские работники регулярно открыто обсуждали с женщинами в период постменопаузы симптомы вагинальной атрофии для повышения их выявляемости и как можно более раннего начала терапии.
- Лечение следует начинать как можно раньше и обязательно до момента завершения необратимых атрофических изменений.
- Лечение необходимо продолжать до достижения эффекта.
- Все местно применяемые средства эффективны, назначение и выбор препарата продиктованы наличествующими симптомами и медицинской историей пациента.
- Если доза эстрогена подобрана правильно, назначения прогестагена не требуется. Нет надежных данных исследований применения местных препаратов более 1 года.
- Если эстроген неэффективен или его применение нежелательно, вагинальные лубриканты могут помочь в облегчении некоторых симптомов вагинальной атрофии.

## Місцеві естрогени у лікуванні вагінальної атрофії

**О.В. Попков**

Менопаузальний сечостатевий синдром (МСС), раніше відомий як вульвовагінальна атрофія, атрофічний вагініт або урогенітальна атрофія, характеризується клінічними симптомами, вторинними за своїм клінічним проявленням. Сечостатевий синдром у період менопаузи є гіпоестрогенним станом з наслідками, які торкаються стану зовнішніх статевих органів, справляють вплив на сексуальне життя і роботу сечостатевих органів. Тою чи іншою мірою симптоми МСС проявляються у великій кількості жінок: їх відзначають приблизно 15% опитуваних у період пременопаузи жінок і близько 40–54% пацієнок у період постменопаузи.

У зв'язку з очікуваною довготривалістю життя, яка збільшується у всьому світі, дана група жінок буде розширюватися за рахунок пацієнтів віком понад 65 років, частка яких становитиме 1/6 населення до наступної декади ХХІ століття.

Отже, МСС – складне захворювання, про наявність якого необхідно знати професіоналам для вчасного інформування пацієнта, щоб запобігти довгостроковим ризикам. Підбір терапії – це завжди дотримання балансу між усуненням медичної проблеми, урахуванням профілю ризиків для пацієнтів та поліпшенням якості їхнього життя.

**Ключові слова:** менопаузальний сечостатевий синдром, атрофічний вагініт, нетримання сечі, хронічний цистит, місцеві естрогени.

## Local estrogens in the treatment of vaginal atrophy

**A.V. Popkov**

Menopausal urogenital syndrome (MMC), formerly known as vulvovaginal atrophy, atrophic vaginitis, or urogenital atrophy, is characterized by clinical symptoms secondary to their clinical manifestation. Genitourinary syndrome during menopause is a hypoestrogenic condition with consequences that affect the condition of the external genital organs, have an impact on sex life and the work of the urinary organs. In one way or another, the symptoms of MMC are manifested in a large number of women: they are noted by approximately 15% of women who were interviewed during the premenopausal period and about 40–54% of the patients during the postmenopausal period. In connection with life expectancy, which is increasing worldwide, this group of women will also expand at the expense of a group of patients over 65 years old, whose share will be 1/6 of the population by the next decade of the 21st century. Thus, MMS is a complex disease, the presence of which is necessary for professionals to know in order to inform the patient in time in order to avoid long-term risks. Selection of therapy is always a balance between eliminating a medical problem, taking into account the risk profile for patients and improving their quality of life.

**Key words:** menopausal urogenital syndrome, atrophic vaginitis, urinary incontinence, chronic cystitis, local estrogens.

### Сведения об авторе

**Попков Александр Васильевич** – руководитель Службы акушерства и гинекологии Медицинской сети «Добробут», 03151, г. Киев, ул. Семьи Идзиковских, 3; тел.: (044) 495-28-88

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Santiago Palacios. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* Vol. 63, Iss. 4, 20 August 2009, P. 315-318.
2. Marco Di Bonaventura, Xuemei Luo, Margaret Moffatt, Andrew G. Bushmakin, Maya Kumar, Joel Bobula. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe/ *Journal of Women's Health* Vol. 24, No. 9
3. Maire B., Mac Bride, Deborah J. Rhodes, Lynne T. Shuster. Vulvovaginal Atrophy, *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 85, Iss. 1, Jan. 2010, P. 87-94
4. R.E. Nappi & M. Kokot-Kierepa, *Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey*. P. 36-44.
5. Gin-Den Chen, Rush H. Oliver, Benjamin S. Leung, Long-Yau, John Yeh. Estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women/ *Fertility and Sterility*/ Vol. 71, Iss.6, June 1999, P. 1099-1102
6. Dudley Robinson, Linda D. Cardoza, The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction/ *Urology*/ Vol. 62, Iss.4, Supplement 1, Oct. 2003, P. 45-51.
7. Hyun-Kyung Kim, So-Yeon Kang, Youn-Jee Chung, Jang-Heub Kim, and Mee-Ran Kim. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause/ *J. Menopausal Med.* 2015 Aug; 21(2): 65–71.
8. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L./ *Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee / Obstet. Gynecol.* 1998 Oct;92(4 Pt 2):722-7.
9. Brockie J. Managing menopausal symptoms: hot flushes and night sweats / *Nurs Stand.* 2013 Nov 20-26; 28(12):48-53.
10. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo O. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review/ *Climacteric.* 2017 Aug;20(4):321-330
11. Crandall CJ et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study/Menopause. 2018 Jan;25(1):11-20.
12. Crandall CJ et al. Menopause 2018; 25(1): 11-20.

Статья поступила в редакцию 24.06.2019