

Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита

В.Н.Прилепская, А.В.Ледина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Атрофические процессы урогенитального тракта, атрофические вульвовагиниты – актуальная проблема гинекологии, обусловленная снижением уровня эстрогенов крови. Диагностика этого состояния не составляет затруднений, основывается на характерной клинической картине заболевания, но требует проведения обследования, цитологического контроля. Лечение основано на восполнении дефицита эстрогенов. В случае преобладания симптомов урогенитальной атрофии показано лечение эстриолом, как правило, его местными формами.

Ключевые слова: атрофический вульвовагинит, урогенитальный синдром, климактерический синдром, лечение, эстриол.

Estriol (local and systemic forms) in the treatment of atrophic vulvovaginitis

V.N.Prilepskaya, A.V.Ledina

Summary

Atrophic processes of the urogenital tract, and atrophic vulvovaginitis are an actual gynecological problem due to declining estrogen levels. Diagnosis of this condition is not difficult, based on characteristic clinical picture of the disease, but requires an examination of cytological control. Treatment is based on the shortfall of estrogen. This predominance of symptoms of urogenital atrophy requires estriol based treatment in its local forms.

Key words: atrophic vulvovaginitis, urogenital syndrome, menopausal syndrome, treatment, estriol.

Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Ледина Антонина Виталиевна – канд. мед. наук, врач поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: antoninaledina@yandex.ru

Проблема лечения атрофического вульвовагинита остается актуальной на протяжении длительного времени. Это обусловлено рядом причин: увеличением продолжительности жизни женщин и в связи с этим – длительности менопаузы, увеличением числа женщин с явлениями гипоэстрогении, возникающей вследствие различных патологических состояний, приводящих к развитию атрофических процессов нижних отделов урогенитального тракта (УГТ). К таким патологическим состояниям относится синдром преждевременного истощения или преждевременной недостаточности яичников. Синдром является состоянием необратимым [1], обусловленным генетическими факторами, нарушением процессов ферментации стероидогенеза, аутоиммунными процессами, рядом других факторов [2], которые приводят к гипоэстрогении и развитию атрофии УГТ. У молодых женщин атрофические процессы УГТ могут быть также обусловлены ятрогенными причинами: проведением химио- и рентгенорадиотерапии, лечением антиэстрогенами, агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов, большими дозами глюкокортикоидов и другими воздействиями, приводящими к снижению выработки эстрогенов в организме женщины. Все это еще раз подтверждает необходимость выявления женщин группы риска по развитию атрофических процессов и своевременного начала лечения.

Основные клинические проявления вульвовагинальной атрофии: сухость, жжение, зуд во влагалище, разного характера выделения, включая кровянистые, диспареуния, дизурические явления, учащенное мочеиспускание и т.д. Выраженность клинических проявлений зависит от длительности постменопаузы или гипоэстрогенного состояния. Так, через 7–10 лет после прекращения менструаций атрофические изменения слизистой оболочки влагалища наблюдаются почти у 1/2 женщин, а через 10 лет и более их частота возрастает до 73–75%. При отсутствии лечения могут возникать поверхностные трещины и кровоизлияния вследствие истончения влагалищного эпителия, потеря подкожного жира в области больших половых губ, атрофия и ретракция крайней плоти клитора и уретры, сращение малых половых губ, сужение, стеноз вульварного кольца [3]. Повышение водородного показателя (рН) вагинального секрета увеличивает уязвимость к оппортуни-

стическим организмам [4–6]. Длительное течение заболевания может привести к сексуальным и эмоциональным расстройствам, значительному снижению качества жизни женщины [7, 8].

Несмотря на такую разнообразную картину проявлений, зачастую длительное течение заболевания, более 1/2 женщин по разным причинам не предъявляют жалоб лечащему врачу [9].

Постановка диагноза атрофического вульвовагинита, как правило, не составляет значительных трудностей и основывается на проведении гинекологического осмотра, цитологического исследования влагалищных мазков (Pap-smear test), по показаниям проводится исследование на выявление инфекций, передаваемых половым путем (бактериоскопическое, бактериологическое). При визуальном осмотре и кольпоскопическом исследовании характерными признаками атрофии слизистых оболочек нижних отделов УГТ, не осложненной инфекционным процессом, является отсутствие типичных признаков воспалительного процесса – отека и гиперемии слизистых оболочек, которые обнаруживаются у женщин репродуктивного возраста при вульвовагините. Обращает на себя внимание истончение слизистой оболочки влагалища, ее легкая травматизация, кровоточивость.

При микроскопическом исследовании мазков влагалищного содержимого обнаруживаются парабазальные клетки с крупными ядрами, смешанная флора, в некоторых случаях – грамотрицательные палочки и грамположительные кокки. Большое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов свидетельствует о воспалении или присутствии инфекции.

Цитологическая картина при атрофическом вульвовагините и цервиците может быть схожей с таковой при интраэпителиальных повреждениях разной степени тяжести. Например, для атрофических мазков характерны клетки с увеличенными ядрами, которые встречаются и при LSIL (low grade squamous intraepithelial lesions) [10].

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями: инфекционный, аллергический вульвовагинит, склерозирующий или красный плоский лишай (лихен), язвы или изъязвления вульвы/влагалища при экстрагенитальных, онкологических заболеваниях.

Лечение атрофического вагинита должно быть дифференцированным, индивидуально подобранным. Так, при появлении первых признаков атрофии симптомы и изменения, возникающие в слизистых оболочках УТТ, могут не требовать медикаментозной коррекции. При возникновении сухости, дискомфорта можно рекомендовать женщинам использование увлажняющих мазей, гелей (лубрикантов), которые уменьшают дискомфорт, оказывают увлажняющий эффект, восстанавливают pH влагалищного содержимого. При этом следует помнить, что лубриканты не влияют на индекс созревания клеток [11].

По мере нарастания эстрогенного дефицита, примерно через 5–7 лет, развиваются дистрофические и атрофические изменения, требующие медикаментозного лечения.

Терапия атрофического вульвовагинита, не осложненного инфекционным процессом, предполагает восполнение локальной и системной гипоестрогении, которое может осуществляться негормональными и гормональными препаратами системного и местного действия, препаратами растительного происхождения (фитоэстрогенами) [12].

Методом выбора лечения атрофических процессов нижних отделов генитального тракта является гормональная терапия. В случае лечения молодых женщин она должна проводиться (по крайней мере) до 51 года – среднего возраста в естественной менопаузе [13, 14].

К системной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) относятся все препараты, содержащие эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены, пероральные формы эстриола; к местной ЗГТ – препараты, содержащие эстриол – эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении УТТ. Препараты эстриола выпускаются в форме крема, таблеток, пессариев или эстрадиол-рилизинг-систем в виде колец [15].

Выбор системной или местной ЗГТ проводится строго индивидуально и зависит от возраста пациентки, длительности постменопаузы или гипоестрогенного состояния, ведущих жалоб, а также необходимости профилактики и лечения системных проявлений.

Местная терапия проводится при наличии изолированных урогенитальных расстройств, абсолютных противопоказаний к системной ЗГТ или ограничениях в ее назначении, нежелании пациенток принимать системные препараты, а также при первом обращении по поводу урогенитальных расстройств в возрасте старше 65 лет [16].

Возможно проведение комбинированной терапии местными и системными формами эстрогенов – такое лечение проводится при возникновении выраженных атрофических проявлений на фоне проводимой системной ЗГТ. Как правило, пациентки нуждаются в дополнительном применении локальных препаратов в первые 1–2 мес применения ЗГТ, что позволяет быстрее купировать симптомы урогенитальной атрофии [17].

При атрофических вагинитах и цервицитах предпочтителен локальный путь введения гормональных препаратов, позволяющий преодолеть этап первого прохождения эстрогенов через печень и общее воздействие на организм женщины. Для местного лечения применяются препараты эстриола, который обладает избирательным действием на рецепторы нижнего отдела половых путей, влагалища, практически не связывается с рецепто-

рами эндометрия, не вызывает повышения риска пролиферации эндометрия и возникновения менструальноподобной реакции. Благоприятное действие эстриола (в дозе 2–4 мг/нед) выражается в способности восстанавливать нормальное созревание клеток влажной эпителии и эпителии шейки матки, что выявляется при цитологическом исследовании мазков [18], уменьшать симптомы недержания мочи, в том числе стрессового, явления дизурии [19], оказывает профилактическое действие в отношении рецидивирующих инфекций мочевых путей [20].

Выпускается эстриол в свечах по 500 мкг, в виде вагинального крема, в таблетках по 2 мг. Местное лечение рекомендуется начинать с ежедневного применения препарата (по свече ежедневно), постепенно снижая частоту приема до поддерживающей дозы (1–2 раза в неделю). Пациенткам с выраженными атрофическими изменениями кожи, наружных половых органов, слизистой вульвы более приемлем эстриол в виде крема, который обладает дополнительным увлажняющим эффектом, а женщинам старше 65 лет и пациенткам с выраженным ожирением – эстриол в таблетках для приема внутрь.

Схема применения препарата может варьировать в зависимости от состояния женщины, скорости снижения клинических проявлений, показателей изменения кариопик-

нотического индекса: для достижения клинического эффекта и исчезновения патологической симптоматики достаточно, чтобы кариопикнотический индекс достиг 15–20%. Клинические проявления атрофического вульвовагинита как правило исчезают через 2–3 нед после начала лечения. Под влиянием терапевтических доз эстриола активизируются пролиферативные процессы влагалищного и шеечного эпителия, улучшается кровоснабжение нижних отделов генитального тракта, снижается рН, нормализуется микрофлора влагалища, повышается число лактобактерий [16].

Атрофический вагинит не относится к инфекционным заболеваниям, поэтому необоснованное назначение антибактериальной терапии не приносит облегчения пациенткам, а длительное применение антибактериальных препаратов может усугублять течение патологического процесса.

В случае клинически и лабораторно подтвержденного сопутствующего воспалительного процесса, обусловленного специфической микрофлорой (грибы, уреаплазмы, хламидии, микоплазмы и др.), на первом этапе рекомендуется проведение антибактериальной терапии с последующим назначением локальной терапии эстрогенами (эстриолом).

Учитывая отсутствие системного эффекта при местном применении эстриола, при соблюдении рекомендаций по лечению побочные реакции возникают редко. Препараты в поддерживающем режиме могут назначаться длительно. Женщинам, использующим вагинальные формы эстрогенов, ежегодное исследование эндометрия при отсутствии дополнительных показаний проводить возможно, но оно не является обязательным [21]. Уровень эстрогенов в сыворотке крови при местной терапии эстрогенами остается более низким, чем в среднем у женщин в постменопаузе (примерно в 5 пг/мл), т.е. находится на безопасном уровне в отношении развития пролиферативных процессов [22].

Эффективность лечения урогенитальных расстройств местными формами эстриола тем выше, чем раньше начато лечение, при этом его не следует прекращать сразу после облегчения состояния: пациентка должна получать поддерживающую терапию длительно.

Применение эстриола per os оказывает достоверный положительный эффект как на атрофические процессы слизистых оболочек вульвы и влагалища, так и на субъективные симптомы менопаузы: более чем у 85% пациенток после 3 мес системного приема эстриола исчезают горячие приливы и бессонница [23], замедляются процессы потери костной массы [24].

При выраженных вегетососудистых симптомах климактерия может быть рекомендовано назначение эстриола (Овестин) по 2 мг перорально от 2 до 4 раз в сутки (максимально 8 мг) в течение 4 нед. После купирования симптомов доза постепенно снижается до 1–2 мг/сут. Такое лечение позволяет обеспечить позитивную динамику в отношении климактерических симптомов, оказывает положительное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и костной ткани, повышает работоспособность и значительно улучшает качество жизни женщины [25].

Таким образом, эстриол является высокоэффективным препаратом, применяемым для лечения атрофических процессов нижних отделов генитального тракта, способствует усилению пролиферативных процессов слизистой оболочки влагалища, улучшению кровоснабжения, быстрой нормализации вагинальной микрофлоры. Системное применение эстриола оказывает положительное действие на патологические симптомы климактерия при одновременном положительном влиянии на слизистые оболочки УТТ. Несмотря на то что эстриол практически не оказывает стимулирующего действия на процессы пролифе-

рации эндометрия, лечение должно проводиться под наблюдением врача, с учетом показаний и противопоказаний, это делает его применение высокоэффективным и безопасным.

Литература

1. Марченко ЛА, Тагиева ГВ, Ильина ЛМ. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместительная гормональная терапия. Гинекология. 2004; 6.
2. Sükür YE, Kıvançlı İB, Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure. J Türk Ger Gynecol Assoc 2014; 15 (3): 190–6.
3. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. Clin Obstet Gynecol 2008; 51 (3): 549–55.
4. Brizzolara S, Killeen J, Severino R. Vaginal pH and parabasal cells in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1999; 94 (5, Pt. 1): 700–3.
5. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause – cytology, histology and pH as methods of assessment. Maturitas 1995; 21 (1): 51–6.
6. Сметник В.П. Руководство по климактерию. Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М.: МИА, 2001.
7. Kao A et al. Dyspareunia in postmenopausal women: a critical review. Pain Res Manag 2008; 13 (3): 43–54.
8. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. J Womens Health (Larchmt) 2009; 18 (10): 1595–606.
9. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Physician 2000; 61 (10): 3090.
10. Selvaggi SM. Atrophic vaginitis versus invasive squamous cell carcinoma on ThinPrep cytology: can the background be reliably distinguished? Diagn Cytopathol 2002; 27: 362.
11. Van der Laak JA, de Bie LM, de Leeuw H et al. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. J Clin Pathol 2002; 55: 446.
12. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. Clin Obstet Gynecol 2008; 51 (3): 549–55.
13. Mendoza N et al. Spanish consensus on premature menopause. Maturitas 2015; 80 (2): 220–5.
14. Słopie R, Wąrenik-Szymankiewicz A. Premature ovarian failure: diagnosis and treatment. Clin Exp Obstet Gynecol 2014; 41 (6): 659–61.
15. Suckling J, Lettaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18 (4). CD001500.
16. Балаи ВЕ. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. Cons. Med. 2003; 5 (7): 413–7.
17. Костава МН, Прилепская ВН, Быковская ОВ. Шеечно-влагалищная экосистема в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. Гинекология. 2006 (экстравып.); с. 6–8.
18. Hustin J, van der Eynde JP. Cytological evaluation of the effect of various estrogens given in postmenopause. Acta Cytologica 1977; 21: 225–8.
19. Schar G, Kochli OR, Fritz M, Haller U. Effect of vaginal estrogen therapy on urinary incontinence in postmenopause. Zentralbl Gynakol 1995; 117: 77–80.
20. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993; 329: 753–6.
21. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. North American Menopause Society. Menopause 2007; 14 (3, Pt. 1): 355–69.
22. Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3791.
23. Yang TS, Tsan SH, Chang SP, Ng HT. Efficacy and safety of estriol replacement therapy for climacteric women. Chin Med J (Taipei) 1995; 55: 386–91.
24. Nozaki M, Hasbimoto K, Inoue Y et al. Usefulness of estriol for the treatment of bone loss in postmenopausal women. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1996; 48: 83–8.
25. Овсянникова ТВ, Леваков СА, Куликов ИА. Монотерапия эстрогенами у женщины с хирургической менопаузой. Гинекология. 2014; 16 (6): 22–4.

————— * —————