

# Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола

В.Н.Прилепская<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Генитоуринарный менопаузальный синдром представляет собой эстрогензависимые возрастные изменения, обусловленные дефицитом эстрогенов и затрагивающие уретру, мочевой пузырь, влагалище. К ведущим методам лечения заболевания относят гормонотерапию эстрогенами, среди которых заслуживает внимания эстриол ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы.

**Ключевые слова:** генитоуринарный синдром, эстриол, менопауза.

<sup>✉</sup>Vprilepskaya@mail.ru

**Для цитирования:** Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. Гинекология. 2018; 20 (1): 5–8. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.5-8

## Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol

V.N.Prilepskaya<sup>✉</sup>

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Genitourinary menopausal syndrome is estrogen-dependent age-related changes due to estrogen deficiency and affecting the urethra, bladder, vagina. As for the leading methods of treatment, the diseases include estrogen hormone therapy, among which estriol deserves attention in view of its specific features of the action on target organs and the absence of a proliferative effect on the endometrium and mammary glands.

**Key words:** genitourinary syndrome, estriol, menopause.

<sup>✉</sup>Vprilepskaya@mail.ru

**For citation:** Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol. Gynecology. 2018; 20 (1): 5–8. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.5-8

Данные исследований свидетельствуют о неуклонном росте средней продолжительности жизни человека, и женщин в частности. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. возможно четырехкратное увеличение численности женщин старше 80 лет. При этом многие из них в возрасте после 45 лет могут столкнуться с проблемами климактерического периода.

Климактерический период нередко осложняется климактерическим синдромом (КС). КС – это комплекс вазомоторных, эндокринно-обменных и нервно-психических нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма. Наиболее типичные симптомы: приливы жара к лицу, голове, верхней половине туловища, потливость, сердцебиение, головокружение, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность, а также расстройства мочеиспускания. Расстройства мочеиспускания и недержание мочи – одна из самых частых и серьезных проблем (рис. 1).

Под генитоуринарным менопаузальным синдромом подразумевают эстрогензависимые возрастные изменения, затрагивающие уретру, мочевой пузырь, влагалище, обусловленные

дефицитом эстрогенов. Основными его проявлениями являются: сухость, боль и жжение во влагалище, диспареуния, контактные кровянистые выделения, а также неприятные ощущения в уретре и влагалище при мочеиспускании и вторичное инфицирование нижних отделов половых путей.

Урогенитальные инфекции встречаются наиболее часто у женщин старше 65 лет. Клиническая картина может быть стертой, у 10–15% женщин часто наблюдаются рецидивы мочевой инфекции нижних отделов мочевых путей (атрофический вагинит и вульвит, цервицит, уретрит и цистит). Часто ни пациентка, ни врач не связывают это состояние с наличием атрофических процессов. Лишь 4% женщин с расстройствами процессов мочеиспускания обращаются к врачу, как правило, урологу, с жалобами на частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи. При этом атрофическому процессу, связанному с дефицитом эстрогенов, не уделяется должного внимания, и назначается необоснованная и неэффективная антибактериальная терапия.

Генитоуринарный синдром связан с дефицитом эстрогенов. За счет этого блокируется митотическая активность клеток базального и парабазального слоев эпителия, происходят замедление и прекращение процессов пролифера-

Рис. 1. Расстройство мочеиспускания и недержание мочи – одна из самых частых и серьезных проблем.



Рис. 2. Вульвовагинальная атрофия [2].



Рис. 3. Влияние эстриола на микрофлору и созревание эпителия влагалища.



ции, что приводит к истончению слизистой оболочки экзо- и эндоцервикса и влагалища (рис. 2).

Известно, что под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение влагалищной стенки, восстанавливаются трансудативная функция слизистой оболочки и ее эластические свойства. Эстрогены стимулируют секрецию иммуноглобулинов, что является одним из факторов поддержания локального иммунитета, препятствующего развитию рецидивирующей инфекции нижних отделов генитального тракта, а также восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Наиболее часто встречается вульвовагинальная атрофия (ВВА). Как правило, частота этого заболевания и выраженность патологических изменений зависят от длительности постменопаузы. 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 увеличивается до 73–75%. Однако атрофические процессы урогенитального тракта, связанные с гипоестрогенией, по данным статистики, могут встречаться у женщин любого возраста. По данным многоцентрового наблюдательного исследования, в котором приняли участие 3046 женщин с признаками ВВА, было выявлено, что к наиболее частым нарушениям при этой патологии относились: сексуальные нарушения, потеря интереса к жизни, психологические нарушения и проблемы со сном. Большинство женщин не связывают эти жалобы с признаками атрофических процессов. Они обращаются к разным специалистам, получают несколько курсов сильнодействующих антибактериальных препаратов с кратковременным эффектом.

К основным симптомам расстройств мочеиспускания, связанных с наличием атрофического цистоуретрита, относятся поллакиурия, ноктурия, никтурия, цисталгия, недержание мочи. Длительное течение заболевания может привести к сексуальным и эмоциональным расстройствам и значительному снижению качества жизни женщины.

Диагностика атрофического вагинита основывается на проведении гинекологического осмотра, бактериоскопического, бактериологического исследований, определении кислотности влагалищного содержимого, цитологическом исследовании влагалищных мазков (Pap-smear test), при необходимости проводятся исследования на выявление инфекции, передаваемой половым путем. Характерным при визуальном осмотре и кольпоскопическом исследовании является отсутствие типичных признаков воспалительного процесса: нет отека и гиперемии слизистых оболочек, в отличие от аналогичной картины в репродуктивном возрасте. Обращает на себя внимание истончение слизистой оболочки влагалища, которая легко травмируется при осмотре.

Современные методы лечения КС можно разделить на две основные группы: гормональные и негормональные. Гормональные методы лечения являются ведущими и объединены под названием «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ). В последние годы вместо этого термина ис-

Рис. 4. Эстриол как средство для дифференциальной диагностики CIN при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе.

**Атрофический цервицит и LSIL**

Атрофический цервицит. По данным цитологии – LSIL  
Рекомендованы Полижинакс 6 дней и применение 3 доз эстриола по 500 мг с интервалом в 3 дня

Контрольная кольпоскопия  
Многослойный плоский эпителий без изменений  
По данным цитологии атипии нет

Собственное наблюдение

пользуется термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ).

Все эстрогены подразделяются на натуральные и синтетические. К синтетическим относятся местранол, который в настоящее время практически не применяется, и этинилэстрадиол, как известно, широко применяемый в гормональных комбинированных контрацептивах. К натуральным эстрогенам относятся наиболее активный из всех эстрогенов эстрадиол, эстрон и эстриол, обладающий наименьшей биологической и пролиферативной активностью, практически не оказывающий пролиферативное действие на эндометрий и молочные железы.

Основными фармакологическими характеристиками эстриола являются его безопасность, эффективность и селективность. Кроме наименьшей биологической активности эстриол обладает самым коротким периодом полувыведения, высокой селективностью именно к рецепторам мочевого пузыря, уретры, влагалища при сравнительно малом сродстве к рецепторам в других тканях. Применение эстриола не приводит к повышению риска развития рака молочных желез и эндометрия. При применении эстриола не зафиксировано случаев тромбоэмболии. Кроме того, не было отмечено неблагоприятных эффектов при взаимодействии с другими лекарственными средствами.

Эстриол обладает положительным влиянием на микрофлору влагалища (рис. 3), так как при дефиците эстрогенов происходит уменьшение или исчезновение гликогена из клеток эпителия, изменение pH влагалищной среды, что предрасполагает к заселению влагалища патогенной микрофлорой и инфицированию слизистых оболочек урогенитального тракта. Это, в свою очередь, способствует развитию инфекционных процессов влагалища и мочевых путей.

Выбор системной или местной ЗГТ является строго индивидуальным и зависит от возраста пациентки, длительности постменопаузы, ведущих жалоб, а также необходимости профилактики и лечения системных изменений: КС, остеопороза, сердечно-сосудистых нарушений.

При возникновении выраженных атрофических проявлений на фоне проводимой системной ЗГТ, назначенной в связи с тяжелым течением КС или по другим показаниям, рекомендуется комбинированная терапия. Дополнительно местные препараты назначаются примерно 20–22% женщин, использующих системную ЗГТ. Пациентки нуждаются в дополнительном применении локальных препаратов, как правило, в первые 1–2 мес применения ЗГТ, что позволяет быстро купировать симптомы урогенитальной атрофии.

Овестин имеет три лекарственных формы: крем, свечи и таблетки, причем первые две являются безрецептурными. Важное значение имеют кратковременность его действия (1–4 ч), а также максимальная биодоступность в месте действия благодаря наличию локальных форм. Следует отметить, что эстриол был первым препаратом, который начал применяться для лечения генитоуринарного синдрома.

Генитоуринарный менопаузальный синдром – наиболее частое показание к применению эстриола. При генитоуринарном синдроме назначают 2–4 таблетки Овестина в день *per os* в течение первых 4 нед с последующим постепенным снижением дозы в соответствии с симптоматикой. Далее назначается поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Следует стремиться использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Женщинам, которые ранее не получали препараты ЗГТ, лечение препаратом Овестин можно начинать в любое время.

Другим показанием к применению эстриола являются гипоэстрогения различного генеза. Чрезвычайно важным является возможность использования эстриола как средства для дифференциальной диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе, позволяющая точно оценить клеточный состав при сомнительных результатах цитологического исследования (рис. 4).

При выраженном атрофическом вульвовагините, уретрите и цистите доза Овестина может быть увеличена в 2 раза (от 0,5 до 1 г на ночь) *per os* с проведением контрольных осмотров через каждые 2 нед с определением кариопикнотического индекса (КПИ) до восстановления слизистой влагалища (КПИ $\geq$ 30%).

Возникает вопрос: когда надо начинать лечение эстриолом? Лечение следует начинать рано, при первых признаках атрофии эпителия влагалища, прежде чем произошли необратимые изменения, и его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ. Часто требуется длительная терапия, поскольку симптомы могут возвращаться после отмены лечения. Побочные реакции при интравагинальном применении эстрогенов крайне редки, поэтому лечение может продолжаться настолько долго, насколько возможно, чтобы облегчить течение симптомов. Фундаментальные исследования, начиная с 1980-х годов, подтвердили высокую избирательность эстриола без системного влияния, так как эстриол в 100 раз менее активен по сравнению с молекулой эстрадиола и не требует при местном использовании добавления прогестерона. Он действует 1–4 ч, не успевая оказать системного эффекта на эндометрий и другие органы-мишени, является безрецептурным препаратом. Популяционное исследование с участием 6799 женщин показало, что применение эстриола не было связано с повышенным риском развития рака молочной железы. Схемы лечения при атрофических состояниях включают в себя ежедневное применение в течение 2 нед 1 дозы эстриола (свечи или крем 0,5 мг на ночь в сутки), затем еще 2 нед по 1 дозе 2 раза в неделю, а затем поддерживающую терапию 1 раз в неделю по 1 дозе 3 мес и более под конт-

ролем самочувствия пациентки и с определением КПИ (КПИ $\geq$ 30 свидетельствует о восстановлении функциональной активности тканей).

При выраженном атрофическом цервиците, уретрите, вульвовагините доза эстрогенов может быть увеличена до 1 г на ночь с проведением контрольных осмотров через каждые 2 нед с определением уровня КПИ до восстановления слизистой влагалища.

Важно использование эстриола перед гинекологическими операциями, особенно на органах нижнего отдела генитального тракта, при выпадениях, опущениях половых органов, так как при этом значительно снижается вероятность развития инфекций мочеполовых путей в раннем послеоперационном периоде. Также в постменопаузе эстриол купирует симптомы стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря без применения каких-либо урологических средств.

Эстриол обладает балансом эффективности и безопасности в связи с его коротким гормональным действием (в ядре клетки он находится не более 4 ч), биологическая активность низкая, вызывает уро- и ваготропный эффект и не вызывает пролиферации эндометрия и ткани молочных желез.

Безусловно, терапию генитоуринарного синдрома по возможности нужно начинать как можно раньше, еще до начала необратимых атрофических проявлений. Она должна продолжаться длительно, поскольку симптомы могут возвращаться после прекращения применения Овестина, с контролем 1 раз в месяц. Побочные реакции при интравагинальном введении эстриола крайне редки. При первом применении предпочтительно использовать Овестин в виде крема, затем можно перейти на свечи. В соответствии с международными рекомендациями по здоровью женщин зрелого возраста и МГТ

от 2016 г. терапия вагинальными эстрогенами снижает pH влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы, профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей. Урогенитальные симптомы быстро исчезают. Кроме того, показаны изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря как терапия 1-й линии при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря. Разные формы эстриола весьма эффективны при лечении этих симптомов. Важным моментом является то, что применение эстриола не требует в последующем применения гестагенного компонента.

Таким образом, эстриол (оригинальный препарат Овестин) ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы является одним из эффективных, приемлемых и относительно безопасных методов терапии генитоуринарного синдрома, особенно при атрофических процессах гениталий.

**Литература/References**

1. Тарасов НИ, Миронов ВН. Современная догоспитальная диагностика и лечение недержания мочи у женщин. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики, урологов, гинекологов, неврологов. Челябинск, 2003. / Tarasov NI, Mironov VN. *Sovremennaiia dogospital'naia diagnostika i lechenie nederzhaniiia mochi u zhenщин*. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia vrachei obshchei praktiki, urologov, ginekologov, neurologov. Cheliabinsk, 2003. [in Russian]
2. Palmaa F, Volpea A, Villa B, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study; *Maturitas*, 2016.
3. Nyirjesy P. Postmenopausal Vaginitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 480–4.
4. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 (Suppl. 1): S46.
5. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (6): 411–6.
6. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2015; 10 (9): e0136265.
7. Rabn D, Ward R, Samses T et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines, 2015.
8. Серов ВН. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. М., 2008. / Serov VN. *Sovremennaiia patogeneticheskaia terapiia urogenital'nykh rasstroistv v postmenopauze*. М., 2008. [in Russian]
9. Jordan JA, Gaskell R, Singer A. *The cervix*, Wiley, 2006.
10. Апресян СВ, Димитрова ВИ, Слюсарева ОА. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи. *Мед. совет.* 2016; 2: 96–9. / Apresian SV, Dimitrova VI, Sliusareva OA. *Profilaktika razvitiia estrogenzavisimykh oslozhenenii v predoperatsionnoi podgotovke zhenщин s prolapsom genitalii, stressoum nederzhaniiem mochi*. *Med. sovet.* 2016; 2: 96–9. [in Russian]
11. Прилепская ВН, Межевитнинова ЕА, Ледина АВ, Назарова НМ. Клиническое исследование эффективности препарата Овестин в таблетированной форме, 2003–2004 гг. Тезисы научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь». М., 2004. / Prilepskaia VN, Mezhevitiнова EA, Ledina AV, Nazarova NM. *Klinicheskoe issledovanie effektivnosti preparata Ovestin v tabletirovannoi forme, 2003–2004 gg. Tezisy nauchno-prakticheskoi konferentsii "Ambulatorno-poliklinicheskaiia pomoshch"*. М., 2004. [in Russian]
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Под ред. АГЧучалина. М., 2015. / *Federal'noe rukovodstvo*

- po ispol'zovaniiu lekarstvennykh sredstv*. Pod red. AG.Chuchalina. М., 2015. [in Russian]
13. Прилепская ВН, Ледина АВ. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 66–8. / Prilepskaia VN, Ledina AV. *Estriol (local and systemic forms) in the treatment of atrophic vulvovaginitis*. *Gynecology*. 2015; 17 (1): 66–8. [in Russian]
14. Töchiev GF, Töktar LR, Semyatov SD. Compliance and importance in pelvic organ prolapsed. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Medicine. Obstet Gynecol* 2013; 5: 191–200.
15. Walters MD. Surgical treatment of vaginal apex prolapse. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (2): 354–74.
16. Зайдиева ЯЗ. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 8–12. / Zaidieva IaZ. *Gormonal'naia terapiia v klimakterii: rekomendatsii dlia klinicheskoi praktiki*. *Gynecology*. 2011; 13 (3): 8–12. [in Russian]
17. Глазунова АВ, Юренина СВ, Ермакова ЕИ. Вагинальная атрофия. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 21–6. / Glazunova AV, Iureneva SV, Ermakova EI. *Vaginal'naia atrofiia*. *Akusherstvo i ginekologiia*. 2014; 2: 21–6. [in Russian]
18. Сметник ВП. Эстрогены. М.: Практическая медицина, 2012; с. 128–33. / Smetnik VP. *Estrogeny*. М.: *Prakticheskaiia meditsina*, 2012; s. 128–33. [in Russian]
19. Sood R, Faubion SS, Kuble CL et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health* 2014; 6: 47–57.
20. Novak's *Gynecology*, JS.Berek (ed). M.M.S.C., 2002.
21. Руководство по климактерию. Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 14–27. / *Rukovodstvo po klimakteriiu*. Pod red. V.P.Smetnik, V.I.Kulakova. М.: GEOTAR-Media, 2011; s. 14–27. [in Russian]
22. Al-Safi ZA, Santoso N. MHT and menopausal symptoms. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 905–15.
23. Юренина СВ, Дубровина АВ. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии, Проблемы репродукции. 2015; 3: 122–6. / Iureneva SV, Dubrovina AV. *Primenenie ul'tranizkikh doz preparatov pri provedenii menopauzal'noi gormonal'noi terapii*, *Problemy reproduksii*. 2015; 3: 122–6. [in Russian]
24. Santoro N et al. Menopausal symptoms and their management. *Endocmet* 2015; 44: 497–515.
25. Марченко ЛА, Табеева ГИ. Ведение женщин со своевременной и преждевременной менопаузой. *Казан. мед. журн.* 2008; 89 (1): 43–6. / Marchenko LA, Tabeeva GI. *Vedenie zhenщин so svoevremennoi i prezhdevremennoi menopauzoi*. *Kazan. med. zhurn.* 2008; 89 (1): 43–6. [in Russian]
26. Овсянникова ТВ, Прилепская ВН, Серов ВН. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015. / Ovsiannikova TV, Prilepskaia VN, Serov VN. *Ginekologicheskaiia endokrinologiia*. М.: MEDpress-inform, 2015. [in Russian]
27. WHO. *World Health Statistics* 2016: Monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. 2016.
28. Балан ВЕ. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (7): 413–7. / Balan VE. *Printsipy zamestitel'noi gormonoterapii urogenital'nykh rasstroistv*. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (7): 413–7. [in Russian]
29. Костава МН, Прилепская ВН, Быковская ОВ. Шеечно-влагалищная экосистема в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. *Гинекология (Экстравып.)*. 2006; с. 6–8. / Kostava MN, Prilepskaia VN, Bykovskaya OV. *Sheечно-vlagalishchnaiia ekosistema v postmenopauze i zamestitel'naia gormonoterapiia*. *Gynecology (Ekstravyr.)*. 2006; s. 6–8. [in Russian]
30. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18 (10): 1595–606.
31. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (3): 549–55.
32. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 1): 355–69.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».  
E-mail: Vprilepskaya@mail.ru