

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2010 • Том 4 • №1

**Контрацепция в позднем репродуктивном
и перименопаузальном периодах**

**Терапия урогенитальных расстройств,
обусловленных дефицитом эстрогенов**

ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

акад. РАМН Серов В.Н.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова»

Урогенитальные расстройства (УГР) являются распространенным осложнением климактерического синдрома. Зуд, жжение, болезненные ощущения, сухость влагалища, болезненный половой акт, частые позывы к мочеиспусканию, ночное мочеиспускание, недержание и неудержание мочи значительно ухудшают качество жизни почти половины женщин в постменопаузе. Основопологающим фактором развития урогенитальных расстройств в постменопаузе является снижение выработки эстрогенов. Эффективным и безопасным методом предупреждения и терапии данных расстройств является применение местных форм эстриола. Ключевым отличием эстриола от других эстрогенов является то, что он при местном применении селективно связывается с рецепторами тканей мочеполовых путей на 2-4 часа и не успевает оказывать системного действия на другие органы-мишени, в частности, на эндо- и миоэпителий. В статье представлены методический обзор литературы и результаты собственных исследований терапии УГР, обусловленных дефицитом эстрогенов, кремом и свечами Овестин®, содержащими эстриол в качестве активного компонента. Изложены фармакоэкономические преимущества применения препарата Овестин® и данные о влиянии терапии местными формами эстриола на качество жизни супружеской пары.

Ключевые слова: УГР, эстриол, менопауза, ИМП, ЗГТ

Проблема профилактики и диагностики урогенитальных расстройств (УГР) в перименопаузе, одним из существенных факторов патогенеза

которых является дефицит эстрогенных влияний, не всегда учитывается в должной степени, что отражается и на эффективности лечебных мероприятий. Между тем, актуальность проблем эстрогенбуловленных урогенитальных расстройств в целом закономерно увеличивается, т.к. растет продолжительность жизни, и с каждым годом увеличивается количество женщин с климактерическим синдромом. В 19 веке средняя продолжительность жизни была меньше срока наступления менопаузы, то есть большинство женщин просто не доживало до того момента, когда развивались симптомы эстрогенного дефицита. Соответственно, проблемы коррекции менопаузальных расстройств у медиков того времени просто не существовало. Однако продолжительность жизни увеличивалась, и на рубеже 19-20 веков превысила средний возраст наступления менопаузы. В 20-м веке продолжительность жизни женщин также прогрессивно увеличивалась. К концу 20-го века женщина уже почти треть жизни проводила в состоянии эстрогенного дефицита. Соответственно, актуальность терапии состояний, связанных с дефицитом эстрогенов, все время возрастает. По данным демографического исследования, завершеного Институтом экономики переходного периода в 2003 г. (7), средняя продолжительность жизни российских женщин в 2000 г. составляла 72,2 года. Далее, согласно их прогнозу, возможно два варианта развития событий. По оптимистичному варианту средняя продолжительность жизни женщин к 2050 году увеличится до 84,5 лет, по пессимистичному – практически останется на том же уровне. Однако, в любом случае доля пожилых в популяции (и, в частности, женщин в постменопаузе) станет увеличиваться вследствие снижения уровня рождаемости. Такая тенденция характерна не только для России, но и для многих стран Евросоюза и Америки. Поэтому

проблемам климакса и сопутствующих ему урогенитальных расстройств необходимо уделять пристальное внимание уже сегодня.

Эпидемиология урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе

Урогенитальные расстройства у женщин в постменопаузальном периоде представляют большую проблему. Зуд, жжение, болезненные ощущения, сухость влагалища, болезненный половой акт, частые позывы к мочеиспусканию, ночное мочеиспускание, недержание и неудержание мочи значительно ухудшают качество жизни почти половине женщин в постменопаузе (1,2,42,45). Урогенитальная атрофия в постменопаузе обуславливает не только расстройства мочеиспускания, но также способствует развитию и поддержанию инфекции мочевых путей (ИМП). Хотя большинство эпизодов ИМП у этих женщин могут быть асимптоматическими, около 10-15% женщин в возрасте старше 50 лет страдают от повторных эпизодов рецидивирующей мочевой инфекции нижних мочевых путей – уретрита и цистита (61).

Нижние мочевые пути (уретра, мочевого пузыря) и влагалище имеют единое эмбриональное происхождение и развиваются из единого мочеполювого синуса. Слизистые оболочки, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Лиего и дна мочевого пузыря наряду с прогестероновыми и андрогенными рецепторами содержат специфические рецепторы, чувствительные к эстрогенам (1,4,45). Этим обусловлено появление расстройств мочеполювой сферы при возрастном снижении выработки женских половых гормонов в яичниках. Наличие рецепторов делает возможным оказывать влияние на состояние и функцию слизистых, и отсюда – на адгезию возбудителей мочеполювой инфекции путем местного применения эстрогенсодержащих препаратов.

Урогенитальные расстройства при оперативных вмешательствах на органах малого таза

Развитие оперативной гинекологии привело к значительному увеличению числа пангистерэктомий в общей структуре хирургических вмешательств у женщин в возрасте 40-45 лет. В серии исследований показано, что даже гистерэктомия (при сохранении яичников) сопровождается целым рядом нейроэндокринных и урогенитальных расстройств, формирующихся в течение ближайших 3-х лет после операции (11,18) и получивших название «синдрома постгистерэктомии» (22). Пангистерэктомия или удаление яичников приводят к хирургической менопаузе и «постовариоэктомическому синдрому» (39) – целому комплексу расстройств, в гораздо более сжатые сроки после операции (как правило, в течение ближайшего года) (41). При этом на степень тяжести па-

тологических проявлений самое существенное влияние оказывает резкое снижение уровня эстрогенов (6,17,50). Кроме того, в пременопаузе, когда чаще всего выполняют гистерэктомию, происходят возрастные изменения в нейроэндокринной системе, психо-эмоциональной сфере и урогенитальном тракте. При этом оперативное удаление матки и яичников с последующими гормональными сдвигами накладывается на уже имеющиеся изменения, потенцирует их прогрессирование (28,35,40).

После радикальных операций на матке более, чем у 2/3 больных отмечаются ожирение, сухость во влагалище, уретровезикальные нарушения или стресс-недержание мочи (СНМ). Наличие тесных анатомических связей половой и мочевой систем, общность кровообращения и иннервации, близость связочного аппарата мочевого пузыря к месту оперативного вмешательства создают возможности прямой или опосредованной травмы органов мочевого выделительной системы и влагалища (32,67).

При экстирпации матки повреждается и удаляется большая часть маточно-вагинального нервного сплетения, нарушается процесс передачи регулирующих нервных импульсов от тазовых органов, что проявляется в различных вариантах сенсорных и трофических нарушений урогенитального тракта (39,63).

Основные представления о механизме действия женских половых гормонов

Предшественником всех половых гормонов, в том числе и эстрогенов, является холестерин. Хотя сам холестерин и не обладает гормональной активностью, он является предшественником тестостерона и андростендиона. Эстрадиол синтезируется из тестостерона, а эстрон из андростендиона путем реакции ароматизации. Необходимо отметить, что эстрон является и метаболитом, и предшественником эстрадиола. То есть эстрадиол способен превращаться в эстрон, и, в свою очередь, эстрон также способен превращаться в эстрадиол. Однако, эстриол, в отличие от эстронов, не может превращаться в эстрадиол или обратно в эстрон. На практике это означает, что при терапии эстриолом он не способен превратиться в эстрадиол (или другой стероидный гормон) и, соответственно, не вызовет характерные для эстрадиола отрицательные и побочные эффекты. Из этого качества складывается такое преимущество эстриолсодержащих препаратов, как безопасность применения (2,10,13).

Каким же образом гормон влияет на органы и ткани? После выработки в яичниках он, циркулируя в крови и находясь во внеклеточном пространстве, соединяется с соответствующими рецепторами на клеточных мембранах (2,19,25,29,30). Эстрогеновые рецепторы находятся в ЦНС, кардиоваскулярной системе, печени, ткани молочных желез, матке, костях, желудочнокишечном тракте (ЖКТ), урогенитальном

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2010 Издательство ИРБИС

тракте. Как известно, основными функциями эстрогенов являются:

- стимулирование развития вторичных половых признаков;
- в фолликулярной фазе менструального цикла эстрогены подготавливают эндометрий для лютеиновой фазы;
- по принципу обратной связи снижение уровня эстрогенов увеличивает выработку гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ), и благодаря этому увеличивает секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ);
- эстрогены способствуют выходу яйцеклетки;
- стимулирование роста и активности молочных желез при беременности;
- предотвращение потери кальция костями скелета.

Исходя из этого, при недостатке эстрогенов во всех перечисленных органах и тканях развиваются изменения, характерные для климактерического периода.

Взаимодействие эстрогена с рецептором клетки-мишени происходит следующим образом. Как известно, есть два механизма доставки эстрогена до клетки: диффузия (в этом случае эстроген добирается до рецептора по межклеточным пространствам) и доставка через системный кровоток. Когда гормон соединяется с рецептором, расположенным на поверхности клеточной мембраны, образуется комплекс «эстроген-эстрогеновый рецептор». Комплекс двигается к ядру клетки, и запускает там соответствующие реакции (репликация, транскрипция, трансляция и т.д.), которые приводят к изменениям физико-химических характеристик клетки, делению клеток многослойного плоского эпителия, выработке белков. Затем все происходит в обратном порядке: комплекс «эстроген-эстрогеновый рецептор» покидает ядро, выводится на поверхность клетки и распадается на исходные составляющие. Ключевое отличие эстриола от других эстрогенов заключается в том, что такое взаимодействие с ядерными структурами возможно лишь не более чем на 1-4 часа, после чего комплекс выводится из клетки и распадается. Для эстрадиола время существования комплекса «эстроген-эстрогеновый рецептор» и взаимодействия с ядерными структурами составляет 6-20 часов (15,21,33,34).

Снижение выработки эстрогенов – ключевой фактор развития урогенитальных расстройств в постменопаузе

Нарушение трофики тканей, развивающееся под влиянием общих и местных причин, способствует появлению возникающих в постменопаузе УГР. Из общих причин наибольшее значение имеет эстрогенный дефицит на фоне экстрагенитальных заболеваний и хронических инфекций, стрессовые ситуации, алиментарный фактор, токсическое действие некоторых лекарственных веществ.

Эстрогенный дефицит сопровождается снижением кровообращения в органах малого таза, что приводит к ишемии тканей мочеполовой системы. Уменьшается диаметр артерий влагалища, снижается количество мелких сосудов и истончаются их стенки, что ведет к уменьшению трансудации. Сходные изменения наблюдаются в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально. Активным дилататором, влияющим на состояние сосудистых сплетений, считается вазоактивный интерстициальный полипептид, синтез которого во влагалищной стенке является также эстрогензависимым (39). Важное значение имеет возраст пациенток, однако в случае хирургической менопаузы на первый план выступает не длительность постменопаузы, а уровень снижения эстрогенов после тотального удаления придатков матки (15,23,26,27).

Среди местных причин выделяют различные факторы, оказывающие повреждающее действие на эпителий слизистой оболочки влагалища (частые спринцевания, нарушение гигиенических правил и др.) и вульвы, поэтому наличие недержания мочи у женщин с УГР, несомненно, является фактором, способствующим поддержанию и/или появлению воспалительного процесса.

В пременопаузе циркулирующие эстрогены способствуют колонизации влагалища лактобактериями, которые вырабатывают молочную кислоту из углеводов (гликогена) и поддерживают низкий уровень pH среды во влагалище, что ингибирует рост многих уропатогенов (58). После менопаузы атрофические процессы в слизистых оболочках урогенитального тракта являются неизбежными.

Дефицит эстрогенов способствует уменьшению пролиферации эпителия влагалища и уротелия. Так как процесс «слущивания» отживших свое клеток с поверхности продолжается с той же интенсивностью, а воспроизводство снижается, то количество слоев многослойного плоского эпителия неуклонно уменьшается. На данной стадии возникает феномен «молчаливой атрофии», обусловленной тем, что снижение выработки женских половых гормонов происходит медленно и в течение длительного времени. При осмотре врач может видеть характерную картину атрофии многослойного плоского эпителия, тогда как клинических проявлений атрофии урогенитального тракта еще нет, и женщина не имеет жалоб на УГР (пришла к врачу на плановый осмотр или по другому поводу). Вследствие снижения уровня эстрогенов из вагинальной флоры исчезают лактобактерии, производящие молочную кислоту в качестве продукта жизнедеятельности. Снижение выработки молочной кислоты ведет к увеличению pH среды, влагалище колонизируется микроорганизмами в основном семейства Enterobacteriaceae, особенно E. coli (они не распространяются в условиях кислой среды, но прекрасно это делают при нейтральном pH среды влагалища). Эта колонизация усугубляет клиничес-

кую картину вагинита, увеличивает риск развития восходящей инфекции мочевых путей, и приводит к развитию клинической картины расстройств мочеиспускания (26,13,16,19,25,29,68).

Эти изменения, несомненно, играют решающую роль в повышении чувствительности женщин в постменопаузе к мочевой инфекции. Лактобактерии могут защищать влагалище от колонизации потенциальными уропатогенными микроорганизмами несколькими путями.

Во-первых, большое значение имеет поддержание pH среды влагалища на низком уровне. Stamey с соавторами (65) отметил, что колонизация преддверия влагалища кишечной палочкой редко встречается при pH среды влагалища < 4,5 и значительно более часто при pH > 4,5. Более того, уропатогенные штаммы *E. coli* лучше, чем серотипы, не связанные с ИМП, выживают при низком pH.

Во-вторых, некоторые штаммы лактобактерий вырабатывают перекись водорода, которая может препятствовать вагинальной колонизации уропатогенами.

И, наконец, было показано, что фрагменты клеточной стенки лактобактерий предотвращают адгезию *E. coli* к эпителиальным клеткам, возможно – за счет блокирования мест прикрепления (49).

Связь снижения выработки эстрогенов с развитием расстройств мочеиспускания

Снижение уровня циркулирующих эстрогенов в менопаузе может привести к расстройствам мочеиспускания (48). Урогенитальный тракт имеет единое эмбриональное происхождение и рецепторы с высокой чувствительностью к стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам). Рецепторы к эстрогенам расположены в нижней трети мочеочечников, детрузоре, сосудистых сплетениях уретры, уретелии, матке, мышцах и эпителии влагалища (базальный, парабазальный слой), сосудах, мышцах тазового дна и связочном аппарате малого таза. Установлено, что возрастные изменения у женщин заключаются в снижении митотической активности эпителия влагалища и уретры, эластичности детрузора и образовании трабекул (44,52), атрофии слизистых (2,10,29,30,31,37).

Тонус гладкой мускулатуры влагалища, также как матки, обеспечивается норадренергическими нейронами с высокой чувствительностью к эстрогенам, которые в основном локализованы во влагалищных сводах и участвуют в поддержании тонуса вагинальной стенки и уретры. Эстрогены оказывают существенное влияние на нервно-мышечную систему влагалища с последующей нормализацией тонуса и сократительной активности его стенок, а эстрогенный дефицит может служить причиной атонии влагалищных стенок и развития их опущения. По мнению ряда авторов, эти факторы, наряду с падением уровня

эстрогенов, приводят к частому развитию основных симптомов расстройств мочеиспускания (недержание мочи, поллакиурия, никтурия и цисталгия) у женщин в перименопаузе (10,12,29,32,38,68).

Влияние дефицита эстрогенов на развитие недержания мочи

Эстрогенный дефицит, возникающий в перименопаузе, способствует развитию атрофических процессов во всех анатомических структурах женщины, что приводит не только к появлению симптомов атрофического вагинита, но и недержанию мочи (НМ) (30,37,38).

Удержание мочи в состоянии покоя и при напряжении осуществляется сопротивлением многофакторного замыкательного механизма, стабильностью уретральной анатомической поддержки (мышцы тазового дна, мочеполая диафрагма). Эти структуры создают определенное неподвижное положение мочевого пузыря и обуславливают сохранение неподвижности пузырно-уретрального соединения. Имеет значение адекватная иннервация всех перечисленных компонентов и величина самого физического напряжения. Кроме того, необходимо полноценное состояние уретелии, наличие слизи в просвете уретры, эластичность коллагена, входящего в состав соединительной ткани уретры, сохраненный тонус гладкой мускулатуры уретральной стенки, полноценная васкуляризация (наполнение подслизистых венозных сплетений) уретры (1,10,12,29,31).

Из всех урологических симптомов недержание мочи (НМ) является одной из самых серьезных проблем, изнуряющих физически и психологически (10,12,13,31,32). Это обусловлено ограничением подвижности и активности больных, частыми рецидивирующими инфекциями мочевого тракта, кожными высыпаниями или пролежнями в области вульвы, наличием вторичных психоэмоциональных и депрессивных расстройств (9,10,13,29).

Различают стрессовое, ургентное и смешанное НМ. При стрессовом недержании мочи (СНМ) происходит ее истечение при физической нагрузке (изменение положения тела, поднятие тяжести, кашель, смех и др.), сопровождающейся резким повышением внутрибрюшного и внутрипузырного давления. Ургентное недержание мочи (УНМ) проявляется ее подтеканием на высоте императивного (повелительного) позыва на мочеиспускание. Сопровождается принятием больными одной из характерных поз, способствующих подавлению императивного позыва: скрещивание ног, сгибание туловища вперед. Причинами УНМ являются нарушения нервной регуляции функции мочевого пузыря, дисгормональные состояния, цистит, склероз мочевого пузыря и др. У женщин в постменопаузе к УНМ (истинному недержанию мочи) может присоединиться нестабильность детрузора, проявляющаяся колебаниями внутрипузырного давления более чем на 15 мл водного столба. Помимо

поллакиурии и никтурии, нестабильность детрузора характеризуется безотлагательными позывами (императивными позывами) и неудержанием мочи при позыве (или ургентным недержанием мочи), что в ряде случаев требует дифференциальной диагностики этих состояний. Смешанная форма НМ включает симптомы ургентности и СНМ (2,10,29).

Действительно, симптомы учащенного и неотложного мочеиспускания, как с недержанием мочи, так и без, которые предполагают «гиперактивность» мочевого пузыря, наиболее часто встречаются у женщин в постменопаузе. Увеличение числа симптомов идет вследствие урогенитальной атрофии, тогда как уменьшение тонуса мышц, эластичности связок может привести к стрессовому недержанию мочи. Хотя эти симптомы гипоестрогении приписывают менопаузе, нет прямых доказательств, что это единственная причина для недержания мочи. Действительно то, что эти симптомы могут быть тесно связаны с возрастом (10,12,13,29,31).

При мета-анализе литературных источников за последние 30 лет, в которых представлены результаты применения эстрогенотерапии у женщин с гиперактивным мочевым пузырем, установлено (48), что в целом эстрогены значительно улучшали симптомы нарушений мочеиспускания: ургентность, неотложное или стрессовое недержание мочи, боли, никтурию, дизурию, по сравнению с плацебо. Также отмечено улучшение первого позыва на мочеиспускание и увеличение объема мочевого пузыря при терапии эстрогенами. Представленные результаты базируются на обследовании 436 пациенток (236 получали эстрогены, 230 – плацебо). Из методологических неточностей можно отметить использование различных эстрогенов, короткие сроки применения, а также недостаточно четкие критерии отбора пациенток. При анализе влияния путей введения препаратов выявлено, что терапия эстрогенами оказывала значительное улучшение, по сравнению с плацебо, в отношении эпизодов недержания и первого позыва на мочеиспускание. Эстрогены в целом значительно уменьшали частоту ночного мочеиспускания. Отмечен дозозависимый эффект лечения эстрогенами для системного применения. Местная терапия эстриолом оказывала наиболее благоприятное действие на все симптомы нарушений мочеиспускания, локальный путь введения был предпочтительным для лечения симптомов гиперактивного мочевого пузыря у женщин в постменопаузе.

Итак, возрастное снижение выработки эстрогенов яичниками, снижение pH среды влагалища и потеря колонизации лактобактериями через ряд механизмов приводят к развитию атрофического вагинита, а также увеличивают вероятность рецидивирующих ИМП и способствуют развитию расстройств мочеиспускания у женщин в постменопаузе. Различные методы возмещения дефицита эстрогенов оказывают благоприятный эффект на клиническую симптоматику.

Различия в механизме действия эстрогенов, обуславливающие выбор метода терапии

Наличие атрофии мягких тканей урогенитального тракта вследствие эстрогенного дефицита, несомненно, является показанием для патогенетической терапии с использованием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (51). Выделяют несколько основных типов препаратов для ЗГТ: содержащие эстрогены (монотерапия); комбинация эстрогенов и прогестагенов в циклическом или непрерывном режиме; сочетание эстрогенов с андрогенами; монотерапия прогестагенами или андрогенами (55). Для обеспечения профилактики остеопороза, ишемической болезни сердца и лечения УГР продолжительность применения ЗГТ должна составлять минимум 5-7 лет. В странах Европы среди препаратов для ЗГТ наиболее распространены содержащие в качестве эстрогенного компонента 17β-эстрадиол, эстрадиола-валерат, эстрон и эстрона-сульфат. В последние годы также нашел применение новый класс препаратов – тканеселективных регуляторов эстрогеновой активности (Ливииал). В США больше распространены конъюгированные эстрогены или эквин-эстрогены (55).

Эффективность различных эстрогенов, входящих в состав препаратов для ЗГТ, зависит от дозы, пути введения (энтеральный, парентеральный, интравагинальный), числа эстрогенных рецепторов в различных органах-мишенях, снижения уровня гонадотропинов, метаболизма в печени, влияния на эндометрий и молочные железы, от их сродства с рецепторами и временем удерживания комплекса рецептор-эстроген в клеточном ядре. Эстрадиол и тестостерон после поступления в кровь циркулируют в связанном и свободном состоянии, при этом их биологический эффект определяется несвязанными гормонами (57). Подавляющее количество гормонов связывается γ-глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), или альбумином. В свободном состоянии циркулирует только 1,0% этих гормонов. При гипертиреозе и терапии эстрогенами уровень ГСПС повышен. Кортикостероиды, андрогены, прогестины и гормон роста снижают его синтез в печени (64). В случаях ожирения, гиперандрогении содержание ГСПС снижено, что может вести к повышению концентрации свободного эстрадиола и тестостерона в крови.

При оральном применении препаратов для ЗГТ большая часть стероидов быстро всасывается и метаболизируется в слизистой кишечника, а также с участием печеночных факторов при прохождении через печень (47,54). Так как после приема внутрь валерат-эстрадиол быстро гидролизруется, его доза эквивалентна дозе эстрадиола, а эффекты обоих препаратов идентичны (66). Биологическая активность орального эстрадиола составляет 5%. Его эффективность может быть связана с измененной чувствительностью к незначительным колебаниям

уровня эстрадиола, с активным связыванием ГСПС, возможно неполное всасывание препарата при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

При парентеральном введении доставка стероидов во внутренние среды или к очагу поражения осуществляется быстрее и без потерь, позволяет избежать его прохождения через печень, поддерживать стабильный уровень эстрадиола в крови, повысить приемлемость ЗГТ (59). Существует большое количество способов парентерального применения этих препаратов: чрескожный (пластырь, гель), интравагинальный (свечи, таблетки, крем), назальный, инъекционный (внутримышечный, внутривенный, подкожный имплант).

Препараты, содержащие эстриол, биологически менее активны, однако обладают выраженным колюпотропным эффектом и используются для интравагинального введения при лечении УГР. При этом наибольшее значение имеют механизмы локальной диффузии и вагинальной абсорбции. Локально применяемые формы эстриола могут достигать структур мочевого тракта (например, мочевого пузыря, уретры) и через общий кровоток, всасываясь в месте введения. При интравагинальном применении гораздо меньше эстриола подвергается метаболизму, чем при приеме внутрь: 20% его дозы появляется в виде неконъюгированных стероидов в крови. Эпителий влагалища участвует в метаболизме местно введенных эстрогенов в катехол-эстрогены, которые способны связываться с рецепторами эстрогенов, но в меньшей степени, чем эстрадиол. Кроме того, эстрогены стимулируют также эпидермальный фактор роста и индуцируют маточный лактоферрин, улучшающий, в свою очередь, их абсорбцию (46).

Почему для локальной терапии из всех женских половых гормонов применяется именно эстриол? Эстриол представляет одну из фракций натуральных эстрогенов (кроме эстриола к ним относят эстрадиол и эстрон). Как известно, тропность рецепторов к гормонам связана с длительностью их взаимодействия. Ключевым отличием эстриола от других эстрогенов является то, что он при местном применении селективно связывается с рецепторами тканей мочевого тракта на 2-4 часа и не успевает оказать системного действия на другие органы-мишени, в частности на эндо- и миометрий. Для развития пролиферативных изменений в эндометрии эстроген должен быть связанным с рецептором более, чем на 6 часов, для пролиферации же эпителия влагалища и уретры достаточно 2-4 часов. Этого времени недостаточно для развития утеротропного эффекта, сопровождающегося пролиферацией эндометрия, и напротив, достаточно для того, чтобы развился полноценный вагинотропный и уротропный эффект, то есть пролиферация многослойного плоского эпителия влагалища и уретры. Исходя из этого, эстриол обладает избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Следовательно, при вагинальном

применении эстриола не требуется добавления прогестагенов (3,13). Местное вагинальное применение эстриолсодержащих препаратов является безопасным и эффективным подходом к предотвращению и лечению урогенитальных расстройств. Многочисленные исследования показали, что введение препаратов эстриола местно интравагинально улучшает пролиферацию слизистых оболочек влагалища, уретры и шейки мочевого пузыря, стимулирует размножение лактобактерий и снижает pH влагалища, что в результате ведет к уменьшению колонизации энтеробактериями (3,13,16).

Результаты некоторых открытых небольших контролируемых исследований подтверждают и эффективность оральной эстрогенотерапии при рецидивирующей ИМП (60). Однако в исследовании более, чем 23 тысяч женщин в постменопаузе, получавших оральную эстрогенотерапию, отмечено двухкратное увеличение риска возникновения первого эпизода ИМП (14). Следовательно, действие оральной эстрогенотерапии на первый и повторные эпизоды ИМП у женщин в постменопаузе недостаточно изучены, постоянно обсуждается роль ЗГТ и при терапии НМ.

Накопленный опыт показывает, что при СНМ использование ЗГТ весьма эффективно, но для этих целей требуется не менее 6-9 месяцев лечения и более. Положительное влияние ЗГТ при СНМ обуславливается увеличением функциональной длины уретры за счет улучшения трофики ее тканей. Некоторые авторы рассматривают СНМ как следствие травм промежности в родах и несостоятельности мышц тазового дна, поэтому рекомендуют использовать ЗГТ только как возможный этап подготовки к операции или применения препаратов в послеоперационном периоде. По-видимому, принципиальных разногласий не существует, а лечебная тактика (консервативная, хирургическая) подбирается индивидуально в каждом конкретном случае (3,10,29,30,38).

Методы патогенетической терапии урогенитальных расстройств

Почему мы говорим о патогенетической терапии? Потому, что ключевым фактором всех патогенетических механизмов развития возрастных расстройств со стороны мочевого тракта является снижение выработки эстрогена в яичниках. С одной стороны, такое снижение обуславливает снижение пролиферации эпителия урогенитальных и других органов. Так как эпителий постоянно слущивается, а нового эпителия не развивается, со временем уменьшается количество слоев эпителия. Уменьшается количество гликогена, необходимого для выработки молочной кислоты, как следствие, снижается количество лактобацилл, которые перерабатывают этот гликоген в молочную кислоту, вплоть до полного исчезновения. Из-за отсутствия молочной кислоты происходит повышение pH содержимого влагалища, что открывает ворота для заселения энтеробактериями и другой

патогенной флорой. Возбудители инфекции могут вызывать вагинит, или, при восхождении инфекции, уретрит и цистит. Другим фактором является связанное с дефицитом эстрогенов нарушение кровоснабжения и иннервации вплоть до ишемии. Это влечет за собой, во-первых, сухость влагалища и отсутствие слизистой пробки в уретре, являющейся физическим препятствием для восхождения инфекции. Во-вторых – нарушение тонуса мышц таза, растяжение тазовых связок, что ведет к опущению органов и недержанию мочи (2,13,19,22,26).

Если центральная роль в патогенезе всего многообразия проявлений атрофии урогенитального тракта у женщин в постменопаузе отводится дефициту эстрогенов, то базовой основой терапии должна быть эстрогензамещающая терапия. При сочетанных симптомах, приливах, должна использоваться системная ЗГТ традиционными эстрогенами, или терапия препаратом Ливиал®. При изолированных симптомах урогенитальной атрофии, при отсутствии показаний, наличии противопоказаний к системной ЗГТ, а также при нежелании женщины применять системную ЗГТ используется местные формы эстрогенов.

Препаратом выбора является Овестин®, который содержит эстриол – наиболее безопасный и избирательно действующий из всех эстрогенов. Другие методы лечения обеспечивают лишь симптоматическую терапию, т.е. купируют тот или иной симптом, свойственный эстрогензависимым урогенитальным расстройствам, но каждый из них может применяться в сочетании с различными формами препарата Овестин®. Это относится и к антибактериальной терапии при присоединении инфекции, рецидивирующих циститах и цистоуретритах. Негормональная терапия антагонистами адренорецепторов, модуляторами рецепторов нижних мочевых путей обеспечивает вазодилатирующий эффект, расслабление гладкомышечной мускулатуры и улучшение кровенаполнения сосудов, вследствие чего увеличивается увлажнение влагалища. Овестин® в составе комплексной медикаментозной терапии оказывает существенное влияние на ее эффективность.

Хирургические методы сводятся в настоящее время к коррекции опущения органов малого таза и к коррекции недержания мочи. В последнее время широкое распространение получают так называемые слинговые операции – малоинвазивные вмешательства свободной синтетической петлей, когда пролезнавая петля проводится в надлобковую область и обеспечивает поддержку уретры. При оперативных вмешательствах пред- и послеоперационная терапия кремом или свечами Овестин® также существенно улучшает исход и время реабилитации. Когда операция противопоказана, применяют различные методы восстановительной терапии (комплексы упражнений, электромиостимуляция и т.д.), а также различные пессарии для поддержки органов малого таза. В этом случае Овестин® также показан к совместному при-

менению с целью предупредить развитие пролежней, вагинитов и других инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта (14,31,32,41).

Безопасность применения и возможности сочетания с другими лекарственными средствами

Безопасность применения эстриола обусловлена его уникальным механизмом действия. Эстрадиол взаимодействует с рецептором больше 6 часов, что опасно пролиферацией эндометрия матки. Это нежелательный побочный эффект, чреватый развитием эндометриоза, рака матки. Эстриол же взаимодействует от одного до четырех часов, т.е. меньше шести часов, необходимых для развития гиперпластических процессов. Благодаря этому он обеспечивает исключительно пролиферацию многослойного плоского эпителия влагалища и урогенитального тракта, то есть тот положительный эффект, который необходим для лечения изолированных урогенитальных расстройств.

Однако необходимо отметить, что, увеличить время взаимодействия с рецепторами очень легко: достаточно проводить терапию эстриолом не один, а два или три раза в сутки. Комплексы «эстриол-рецептор» постоянно будут находиться в ядре клетки, и разовьется утеротропный эффект с пролиферацией эндометрия. Поэтому необходимым условием терапии эстриолом является его прием не больше одного раза в сутки для обеспечения его избирательного действия на мочеполовые пути, что составляет основу патогенетической терапии урогенитальных расстройств (4,12,15,19,27).

При пероральном или интравагинальном применении препаратов для ЗГТ у женщин с рецидивирующими УГР в постменопаузе необходимо учитывать наличие или отсутствие дисбиоза кишечника и/или влагалища. Известно, что при этих состояниях всасывание из кишечника препаратов для ЗГТ может быть затруднено (синдром мальабсорбции). Аналогичные изменения во влагалище также могут снижать диффузию или абсорбцию лекарственных средств, поэтому с точки зрения повышения эффективности лечения вагинитов способ введения препарата представляется крайне важным. Соответственно особенностям кинетики гормональных препаратов при разных способах введения различается и биодоступность последних, которая высока при парентеральном и относительно низка при пероральном приеме. Более того, длительное энтеральное применение гормональных препаратов в условиях дисбиоза кишечника может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на его микрофлору, усугубляя нарушения колонизационной резистентности. Поддержание нормобиоценоза кишечника или его восстановление является необходимым условием при пероральном применении ЗГТ для лечения УГР в перименопаузе.

Еще одной проблемой применения препаратов ЗГТ является проблема соответствия дженериков (воспроизведенных копий) и оригинальных лекарственных средств. При точном соблюдении технологии производства дженерик должен иметь тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат. Однако на практике это не всегда так (24). С одной стороны, этому способствует упрощенная, в сравнении с таковой за рубежом, регистрация дженериков в России: допускается отличие биоэквивалентности воспроизведенной копии от оригинального препарата на довольно большое значение – 5%, причем для регистрации достаточно только данных о биоэквивалентности, а сравнение клинической эффективности и безопасности оригинального препарата и его копии проводить необязательно. Между тем, в зарубежных и российских клинических сравнительных исследованиях доказаны различия в эффективности ряда дженериков и оригинальных средств. Различия могут быть обусловлены и не активным веществом, а дополнительными компонентами, входящими в состав свечей или в основу крема (нередко производители дженериков используют наиболее дешевые компоненты). Они могут влиять на время и интенсивность проникновения активного вещества через слизистую, вызывать аллергические реакции и т.д.

Итак, при изолированных урогенитальных нарушениях, в том числе ИМП, а также при наличии противопоказаний к системной ЗГТ или нежелания пациентки ее применять, препаратами первой линии для профилактики и терапии постменопаузальных расстройств становятся препараты для локального применения, содержащие эстриол (Овестин®), который в силу своего механизма связывания с рецепторами обладает тропностью к тканям мочевого тракта и не оказывает системного действия. Этими факторами обусловлена безопасность применения крема и свечей Овестин®.

Клинический опыт применения эстриола при урогенитальных расстройствах у женщин в постменопаузе.

Эстриол, как уже было приведено выше, является действующим веществом препарата Овестин®. Препарат Овестин® выпускается в следующих лекарственных формах: вагинальные суппозитории 0,5 мг (№15); крем 0,1%-15,0 с аппликатором для введения во влагалище (одна доза соответствует 0,5 мг), и таблетки 2 мг (№30). Это позволяет выбрать удобную для применения форму. При местной терапии эстриолом лечебная доза составляет 0,5 мг ежедневно в течение 2-3 недель. После этого пациента можно переводить на поддерживающую дозировку 0,5 мг 2 раза в неделю (14). При использовании препарата Овестин® уже через 7 дней отмечалось улучшение расстройств мочеиспускания, зуда, сухости, жжения, диспареунии, улучшение кольпоскопической карти-

ны, улучшение показателей зрелости слизистой влагалища (4,14,25,29).

Однако лишь длительное применение эстриола позволяет улучшить кровоснабжение, мышечный тонус, биохимические процессы, что в конечном итоге эффективно предупреждает рецидивы ИМП. Это предполагает пожизненное применение местных форм эстриола, что возможно благодаря его безопасности (2,13,29). Кратковременность действия на рецепторы, отсутствие влияния на матку, эндометрий, молочные железы, в то же время усиление созревания и размножения клеток эпителия влагалища и вульвы позволяют, по мнению ряда авторов, применять местные формы эстриола для лечения вульвита, синехий малых половых губ даже в детской практике, хотя это и не отражено как показание в инструкции по медицинскому применению препарата Овестин® (5,14).

При гинекологическом исследовании женщин в постменопаузе часто выявляется истончение эпителия, субэпителиальные сосуды стромы легко кровоточат при контакте. Однако клинические проявления и жалобы еще отсутствуют, благодаря чему такую картину можно назвать «молчаливая атрофия». По нашим наблюдениям, назначение местных форм препарата Овестин® до манифестации клинических проявлений позволяет предотвратить их и тем самым снизить обращаемость пациентов по поводу рецидивирующих циститов и других урогенитальных расстройств. В этом случае терапию также продолжают пожизненно, в поддерживающей дозе (13,29,30).

Хотя эстриол абсорбируется после вагинального введения в соответствии с фармакокинетическим профилем, риск достижения его постоянно высокого сывороточного уровня незначителен. Исследования абсорбции показали, что при вагинальном введении 0,5 мг эстриола у здоровых женщин в постменопаузе через 24 часа в сыворотке крови не обнаружено несвязанного эстрогена. В то же время эстриол достаточно хорошо абсорбируется и элиминируется независимо от применения в виде крема, или в виде суппозитория. Есть мнение, что более высокая абсорбция эстриола наблюдается при высокой степени атрофии слизистой влагалища. В начале терапии возможны незначительные системные проявления действия эстриола, которые снижаются по мере пролиферации слизистой влагалища. Вагинальная аппликация эстриола приводила к нормализации цервикальной слизистой, в то время, как эндометрий оставался неизменным, подтверждая отсутствие какого-либо системного эстрогенного действия. Местные побочные реакции, зуд и жжение, отметили незначительное количество женщин, применявших эстриол вагинально, системных побочных эффектов не отмечено. Эстриол хорошо восстанавливал экологию влагалища, популяцию лактобактерий, pH, также как и улучшал урогенитальные симптомы, обусловленные атрофическими изменениями влагалища и

нижних мочевых путей, поэтому опасения о системном воздействии препарата Овестин® в ходе местной терапии не обоснованы (2,13,30). Следует уделить внимание и действию различных форм препарата Овестин®. Во-первых, кроме активного вещества – эстриола, в состав препарата входят и вспомогательные вещества. Твердая лекарственная форма, какой являются вагинальные суппозитории, нередко менее подходит для начала терапии при выраженном истончении слизистой. В этом случае лучше начинать лечение с крема. Имея мягкую консистенцию, основа крема обладает дополнительным увлажняющим эффектом, благодаря чему женщина испытывает меньший дискомфорт. После нескольких дней лечения, когда толщина слизистой несколько увеличилась, женщина может выбирать: продолжать терапию кремом или перейти на свечи (13,14,19).

Приведенные данные литературы подтверждают результаты выполненных исследований, которые представлены ниже. При этом исходили из известных данных о том, что в случаях хирургической менопаузы падение уровня эстрогенов происходит особенно резко, а в связи с дополнительной операционной травмой влагалища, мочевого пузыря УГР возникают значительно чаще (43). При УГР в постменопаузе недержание мочи (НМ) имеет важное значение для поддержания воспалительного процесса влагалища и, особенно, вульвы вследствие необходимости постоянного проведения гигиенических процедур, и резко снижает качество жизни женщин. Среди основных форм НМ чаще наблюдается стресс-недержание, однако после оперативного вмешательства изменяется анатомия влагалища, мочевого пузыря, снижается их кровоснабжение, что приводит к развитию императивной или смешанной формы НМ (53).

Ранее было убедительно показано, что при необходимости лечения локальных симптомов УГР терапией выбора являются низкодозированные интравагинальные эстрогенные препараты и, в первую очередь, Овестин® (1,10,13,16,19,29,31,37).

Целью исследования явилась оценка эффективности местной терапии препаратом Овестин® урогенитальных расстройств (УГР) у больных после хирургической менопаузы.

При этом были поставлены следующие задачи:

1. Выяснить частоту рецидивов и клиническое течение УГР у больных в постменопаузе
2. Изучить результаты цитологических и бактериологических исследований содержимого влагалища у больных с УГР
3. Оценить эффективность лечения больных УГР препаратом Овестин® в постменопаузе.

Для решения этих задач проведено обследование 30 женщин с УГР после хирургической менопаузы, средний возраст составил $45,2 \pm 3,8$ лет. По роду занятий служащими были – 16 (53,3%), домохозяйками – 11 (36,7%), занимались физическим трудом 3 (10,0%). Длительность менопаузы у всех обследо-

ванных была в пределах 3-4 лет. Все обследованные неоднократно на протяжении последних двух лет периодически лечились без особого эффекта в различных лечебных учреждениях, частота рецидивов заболевания достигала 3-4 в год. У обследованных больных УГР чаще всего (43,3%) возникали на фоне различных перенесенных или существующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Среди других сопутствующих заболеваний выявлялись гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен и др. (13,3%), сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы (10,0%), пиелонефрит, цистит (6,7%).

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе были миома матки, хронические воспалительные заболевания, аденомиоз и/или их сочетания, а также эктопия шейки матки (30,0%), фиброзно-кистозная мастопатия (26,7%), дисфункциональные маточные кровотечения (13,3%), бесплодие (10,0%) и гиперплазия эндометрия (8,9%).

Показаниями к оперативному лечению чаще всего была миома матки, ее осложнения, а также сочетание с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия, патологическими изменениями шейки матки, нарушениями функции соседних органов. У 18 (60,0%) была выполнена пангистерэктомия, у 11 (36,7%) – надвлагалищная ампутация матки с придатками, у 1 (3,3%) – удаление яичников.

Необходимо отметить, что у 18 (60,0%) пациенток одновременно с симптомами вагинальной атрофии наблюдались различные формы недержания мочи (НМ): у 7 (23,3%) – стресс-недержание мочи (СНМ); у 11 (36,7%) – смешанная форма недержания мочи (СФНМ).

При оценке степени тяжести СНМ использовали классификацию Международного общества недержания мочи (ICS). Из 7 пациенток со СНМ у 5 был установлен тип 1, а у 2 – тип 2А по классификации ICS.

При СФНМ у 11 пациенток клиническая картина характеризовалась наличием НМ и присоединением императивных расстройств мочеиспускания (учащенное > 8 в день, urgenность мочеиспускания или недержание мочи и др.). Интенсивность основных симптомов СФНМ (поллакиурия, цисталгия, никтурия) также определяли по дневнику мочеиспускания (количество эпизодов дневных и ночных мочеиспусканий за 24-48 часов).

Диагноз во всех случаях подтверждался результатами лабораторных и инструментальных методов исследования: микроэкология влагалища (рН-метрия, аминный тест, кольпоцитология, микроскопия мазков, бактериологические исследования). При НМ проводился анализ дневника мочеиспусканий в течение 24-48 часов, которые сопоставлялись с данными комплексного уродинамического исследования. Измеряли уровни гормонов в плазме крови: (эстрадиол – пмоль/л, ФСГ – МЕ/л), выполняли кольпоскопию, маммографию, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Критериями включения в исследование являлись необходимость в локальной терапии УГР, наличие одного или сочетания симптомов атрофического цистит, уретрита и вагинита, недержания мочи (НМ).

Критериями исключения служили необходимость в проведении системной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и наличие противопоказаний к местному использованию препарата Овестин®.

В результате обследования 30 больных с УГР, включавшими симптомы вагинальной атрофии и НМ, установлена четкая взаимосвязь между их клиническими проявлениями и хирургической менопаузой, которая и явилась непосредственной причиной возникновения (первые 6 месяцев после операции) или быстрого прогрессирования уже имеющихся УГР. Кроме того, рецидивы заболевания нередко были связаны с ятрогенными ошибками, включавшими нерациональное использование антибактериальных средств и др.

Основные симптомы включали появление патологических белей. Сухость и зуд во влагалище отмечало абсолютное большинство обследованных женщин (100%), а вульвы – каждая вторая (46,7%). Эти изменения часто приводили к диспареунии, которая наблюдалась у 60,0% обследованных.

При осмотре наружных гениталий в 26,7% случаев отмечены множественные ссадины и петехии с выраженной болезненностью вульвы (вульводиния). Часто у этих женщин наблюдали выраженный отек вульвы, болезненность при пальпации, гнойное или серозное отделяемое, причем частота изменений значительно нарастала у больных в связи с различными формами НМ.

Основные клинические проявления стресс-недержания и смешанной формы недержания мочи у обследованных женщин с УГР включали ряд основных симптомов. Недержание мочи при физической нагрузке явилось основным клиническим симптомом у больных с СНМ, в то время, как при смешанной форме этот симптом встречался только в 5,2% наблюдений.

Симптомы НМ при напряжении чаще сочетались с наличием положительной кашлевой пробы (100,0%) и НМ при половом сношении (42,9%), реже – с поллакиурией (14,3%) и никтурией (14,3%).

Клинические проявления смешанной формы НМ наблюдались на фоне отрицательной кашлевой пробы (100,0%) и чаще сочетались с поллакиурией (90,9%), никтурией (81,8%), императивным позывом и ургентным НМ (90,9%), обострением состояния при приеме алкоголя или острой пищи (72,7%), реже – с НМ при половом сношении (36,4%), цисталгией (9,1%) и пролапсом гениталий (9,1%).

Результаты клинического обследования больных сопоставлялись с данными, полученными при бактериоскопии вагинального мазка, pH-метрии вагинального отделяемого, аминного теста и бактериологических исследований, а также комплексного уродинамического обследования.

В результате суммированной оценки бактериологических исследований содержимого влагалища у 36,7% с УГР была выявлена вагинальная атрофия, у 23,3% – установлен бактериальный вагиноз (БВ), у 20,0% – нормоценоз, у 16,7% – неспецифический вагинит (НВ) и у 3,3% – кандидозный вагинит (КВ).

При бактериоскопии число лейкоцитов, определяемых в мазках из влагалища, у большинства больных (43,3%) было в пределах $7,29 \pm 0,42$ в поле зрения, у каждой четвертой – $16,1 \pm 0,2$, реже (16,7%) – $27,9 \pm 1,31$, а 35 и более лейкоцитов ($35,3 \pm 0,89$) – в поле зрения у 4 из 30 пациенток.

При бактериоскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, «ключевые клетки» у больных с БВ были обнаружены у 23 (26,4%) пациенток, при этом их число было незначительным и они встречались не во всех полях зрения. Выявлялась плоскоклеточная атипия неопределенной значимости, напоминающая цервикальную интраэпителиальную неоплазию.

Результаты бактериологических исследований, выполненные для подтверждения диагноза показали, что у женщин с БВ обнаружены различные анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, во всех случаях на фоне отсутствия лакто- и бифидофлоры.

При изучении микрофлоры влагалища у больных с НВ установлено наличие различных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, также на фоне отсутствия лакто- и бифидофлоры.

У пациенток с КВ при бактериологическом исследовании содержимого влагалища выделялись грибы рода *Candida* в концентрации $10^{7,5 \pm 0,6}$ КОЕ/мл, при-

Группы обследованных	Pdet (см H2O)	V cyst (мл)	FUL (см)	Pur (см H2O)	^Pur (см H2O)
Контрольная	18,1 ± 2,5	236,0 ± 14,9	3,1 ± 0,3	53,7 ± 1,3	4,7 ± 0,5
СНМ	18,8 ± 3,1	182,0 ± 21,1	2,1 ± 0,2	51,5 ± 1,4	5,5 ± 0,7
Рк	> 0,5	< 0,01	< 0,001	< 0,01	> 0,5
СФНМ	36,2 ± 3,5	198,0 ± 17,8	2,3 ± 0,2	63,2 ± 1,7	29,2 ± 0,9
Рк	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001
Р1-2	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,001	< 0,001

Таблица 1. Результаты КУД больных с различными формами НМ.

существовали *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, и *B. Fragilis*. Лактобактерии и бифидобактерии отсутствовали.

В таблице 1 представлены результаты комплексного уродинамического исследования (КУД) больных с НМ и сравнения полученных результатов с нормативными показателями в контрольной группе женщин.

При этом было установлено значительное повышение детрузорного давления (Pdet) у больных со СФНМ по сравнению с результатами больных со СНМ и контрольной группой ($p < 0,001$), а также достоверное снижение емкости мочевого пузыря (V cyst) в исследуемых группах. В то же время разница в показателях V cyst в исследуемых группах не достоверна ($p > 0,5$).

Функциональная длина уретры (FUL) у больных со СФНМ и СНМ по сравнению с женщинами контрольной группой снижалась. Разница в абсолютных цифрах между исследуемыми группами недостоверна, однако при сравнении данных при СНМ и СМНМ с контрольной отмечено достоверное снижение этого показателя до $2,1 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) и $2,3 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), соответственно.

Максимальное уретральное давление (Pur) у больных со СНМ достоверно снижается ($p < 0,01$), а при СФНМ – повышается ($p < 0,001$), в отличие от значений в контрольной группе. Достоверной явилась и разница в колебаниях Pur у больных со СФНМ, по сравнению с результатами у больных со СНМ и контрольной группой ($p < 0,001$).

Лечение больных с УГР в постменопаузе проводилось дифференцированно в зависимости от результатов бактериологического исследования содержимого влагалища, наличия недержания мочи и ее формы.

У большинства (56,7%) больных (нормоценоз, вагинальная атрофия) сразу же начиналось лечение препаратом Овестин® для интравагинального применения по следующей схеме: 1 свеча 7 раз в неделю (ежедневно) в течение 4-х недель, затем 2 раза в неделю в течение 22 недель. Общая продолжительность терапии составила 6 месяцев.

У больных с вагинитами (43,3%) вне зависимости от их этиологии (БВ, НВ, КВ) для устранения воспалительных изменений во влагалище вначале использовалась сорбционно-комплексная терапия, включающая применение двух лекарственных форм кремний-органического сорбента: энтеросгель для перорального применения и – гидрогеля этого препарата для интравагинального использования с пробиотиками (бифидум, лактобактерин, ацилакт, жлемик и др.) в течение 7-10 дней. После санации влагалища назначали Овестин (6 месяцев) по стандартной схеме: 1 свеча 7 раз в неделю (ежедневно) в течение 4-х недель, затем по одной свече 2 раза в неделю в течение 22 недель.

При наличии смешанной формы НМ у 11 больных интравагинальное введение препарата Овестин®

(стандартная схема в течение 6 месяцев) сочетали с пероральным назначением толтероидина. Клинико-лабораторный контроль эффективности проводимой терапии осуществляли через 3 и 6 месяцев терапии.

После курса терапии свечами Овестин® при повторном цитологическом обследовании не выявлено диспластичного эпителия, свойственного цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Это подтверждает возможность использования препарата Овестин® в дифференциальной диагностике при сомнительных результатах цитологического обследования. Под действием эстриола атрофичный атипический эпителий созревает и превращается в нормальный плоский эпителий, в то время как цитоморфологические характеристики диспластичных клеток не изменяются.

Представленная терапия позволила практически устранить большинство локальных симптомов и жалоб больных в течение первых трех месяцев от начала терапии. Так, к концу 3 месяца от начала терапии выделения из половых путей у большинства женщин (90,0%) или прекращались, или становились скудными (10,0%), исчезал и неприятный запах. Частота встречаемости сухости и зуда во влагалище уменьшилась в четыре раза, а вульвы – вдвое, что обусловило значительное (у каждой второй) снижение и частоты диспареунии. Исчезали ссадины и петехии в области вульвы, вдвое снижалась частота вульводиспареунии и выраженность ее клинических проявлений.

В результате суммированной оценки проведенных клинико-бактериологических исследований отделяемого влагалища к концу 6 месяца от начала комплексной терапии у всех 30 обследованных женщин был установлен нормоценоз.

В результате проводимой терапии свечами Овестин® удалось значительно улучшить состояние большинства пациенток со СНМ к концу третьего месяца от начала терапии. Эпизодически НМ возникало лишь при значительной физической нагрузке (14%) или при половом сношении (6%), но активность и работоспособность женщин значительно повышались.

Динамика основных клинических проявлений СФНМ на фоне комплексной терапии показала, что частота поллакиурии, никтурии, императивных расстройств мочеиспускания значительно сокращалась уже к концу 3-го месяца от начала терапии. Однако у каждой пятой пациентки возникало кратковременное обострение состояния при приеме алкоголя или острой пищи, что потребовало в качестве дополнительного лечебного воздействия рекомендовать на период до 6 месяцев от начала терапии воздержаться от них.

Фармакоэкономические аспекты профилактики и лечения урогенитальных расстройств

К симптомам нижних мочевых путей (СНМП) относят неотложность, частоту, никтурию, боли, на-

пряжение, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, колебание струи мочи, слабую струю, прерывистое мочеиспускание. Однако, когда мы оцениваем экономическое бремя этих симптомов на пациента и общество в целом, необходимо учитывать затраты, связанные например, с потерей сна вследствие никтурии, изменения в обычной деловой активности вследствие частого мочеиспускания, которые трудно оценить. Общие затраты на лечение СНМП могут быть значительно больше, нежели только на лечение урогенитальных расстройств. Однако, даже если не принимать во внимание субъективные оценки улучшения качества жизни самими пациентами и их родными, а ограничиться простыми критериями разницы в затратах на препараты и обследование, преимущества терапии эстриолом остаются очевидными.

Так, в исследовании Raz R., Stamm W. (88) показано, что при лечении пациенток эстриолом, по сравнению с группой, получавшей плацебо, количество эпизодов обострений инфекций мочевых путей было, соответственно, 0,5 и 5,9 на пациентку в год. Среднее количество дней применения антибактериального лечения на одну пациентку, получавшую эстриол, было $6,9 \pm 1,1$, тогда как в группе плацебо – $32,0 \pm 7,8$ ($p < 0,001$). Более, чем десятикратная разница в количестве рецидивов циститов, и более чем четырехкратная разница в количестве дней терапии антибиотиками естественно имеет фармакоэкономическое преимущество (62).

В последние годы в России также были предприняты фармакоэкономические исследования (ФЭИ) терапии урогенитальных расстройств в постменопаузе. В последнем доступном для анализа исследовании Лединой А.В., Куликова А.Ю., Толкушина А.Г., (2009 г.) изучались только прямые затраты с использованием метода «затраты-эффективность» (20). Сравнивали профилактику инфекций мочевых путей (рецидивирующих циститов) у женщин в постменопаузе кремом Овестин®, содержащим эстриол, с лечением одним из самых дешевых антибиотиков – ципрофлоксацином. Хотя упаковка ципрофлоксацина стоит гораздо меньше крема Овестин®, эпизоды рецидивирующего цистита в течение года беспокоят женщину, не использующую Овестин®, в 11 раз чаще. Это влечет за собой расходы на оплату консультаций специалистов (гинеколог; уролог) и обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, микробиологическое исследование мочи) согласно утвержденным стандартам. Исследователи выявили, что даже без учета косвенных затрат профилактика урогенитальных расстройств кремом Овестин®, является экономически и клинически оправданной: экономическая выгода составила 6731,48 руб. на 1 человека в год). Таким образом, терапия местными формами препарата Овестин® является высокоэффективным методом лечения и профилактики заболеваний нижних отделов урогенитального тракта, вызванных возрастным дефицитом эстрогенов.

Следует отметить, что в доступных для анализа ФЭИ учитывались только объективные и легкоизмеримые показатели прямых затрат. Непрямые затраты, такие, как издержки, связанные со снижением или утратой трудоспособности, снижением либидо и психосоциальным дискомфортом женщины и членов ее семьи не учитывались. Оценка этих показателей крайне актуальна и может являться темой для дальнейших научных исследований. Возможно, с учетом данных факторов эффективность применения местных форм эстриола при лечении и профилактике урогенитальных расстройств у женщин климактерического периода будет еще более значимой (20).

Овестин® – единственный в России препарат для местной терапии УГР, имеющий разные формы (крем, вагинальные суппозитории). Аспекты выбора формы исходя из тяжести клинических проявлений рассматривались выше (при выраженной атрофии целесообразно начинать лечение с крема, а по мере снижения выраженности клинических проявлений выбирать наиболее удобную форму). С экономических позиций, особенно в условиях продолжающегося кризиса и ограниченного бюджета, что не редкость для пациентов в пред- и пенсионном возрасте, женщина также может выбирать: продолжать терапию кремом (более экономичной формой) или перейти на более удобные в применении свечи Овестин (13,20,30).

Заключение

Терапия эстрогенами широко используется для лечения симптомов нарушения мочеиспускания нижних мочевых путей у женщин в постменопаузе. Мочевая и половая системы у женщин имеют общее эмбриональное происхождение, а рецепторы к эстрогенам локализованы в нижних мочевых путях. Исходя из этого, эстрогены при интравагинальном введении эффективно влияют на функцию нижних мочевых путей. Дефицит эстрогенов является одним из основных моментов в патогенезе рецидивирующей ИМП у женщин в постменопаузе, особенно после гинекологических операций. Хирургическая менопауза в течение 6 месяцев приводит к развитию урогенитальных расстройств (УГР), включающих симптомы вагинальной атрофии и недержания мочи: СФН доминирует (61,1%), по сравнению со СНМ (38,9%). Среди больных с УГР в постменопаузе при суммированной оценке бактериологических исследований содержимого влагалища у 36,7% выявлена вагинальная атрофия, у 43,3% – установлен вагинит различной этиологии, и только у каждой пятой – нормоценоз.

При отсутствии выраженных менопаузальных проявлений, достаточных показаний к системной ЗГТ, или же при нежелании пациентки ее использовать, местная терапия эстриолом позволит безопасно и эффективно предотвратить эпизоды ИМП и другие урогенитальные расстройства. Эстриол имеет относительно короткий период действия и незначительный риск осложнений. Терапевтический и профилактический эффект действия эстриола на урогениталь-

ную инфекцию является поразительным. Этот подход может быть альтернативой длительной поддерживающей антибактериальной терапии при профилактике рецидивов ИМП (62). Интравагинальное применение препарата Овестин® у больных с УГР в течение 6 месяцев позволяет восстановить биоценоз влагалища и устранить СНМ, а комбинируя его с толтероидом – и императивные расстройства мочеиспускания.

В случаях, когда симптомы недержания мочи нарастают или связаны с инфекцией мочевых путей (ИМП), закономерно предположить, что локальная эстрогенотерапия улучшит это состояние. С другой стороны, если недержание мочи у женщины существовало с детства, возникло после родов или операции, очень мало надежды на то, что только эстрогенотерапия улучшит или уменьшит инконтиненцию, необходимы комплексные меры. Терапия эстрогенами, несомненно, будет иметь благоприятное влияние на симптомы инконтиненции у женщин, особенно если не имеется чисто механической причины недержания мочи (31,38).

Фармакоэкономические преимущества терапии местными формами препарата Овестин® очевидны: затраты на предупреждение развития симптомов ниже, чем на их лечение (4-х упаковок крема Овестин® хватает на год терапии в поддерживающей дозировке), применение простое, пациентка меньше страдает и применяет меньше лекарственных препаратов. С точки зрения антибактериальной терапии ИМП имеются преимущества и в том, что при уменьшении применения антибиотиков снижается риск селекции мультирезистентных микроорганизмов. В условиях стационара уменьшение количества ИМП уменьшает потенциальные источники инфекции, благодаря чему снижается нагрузка на медицинский персонал.

При наличии «молчаливой атрофии» слизистой целесообразно назначение местных форм препарата Овестин® с целью предотвращения развития клинических симптомов урогенитальных расстройств. Результаты выполненных исследований свидетельствуют также о том, что после хирургического удаления яичников показано назначение крема или свечей Овестин® интравагинально для профилактики УГР. Ошибочно полагать, что потенциальные пациентки для назначения местной терапии эстриолом – это женщины в глубоко пожилом возрасте. Практика показывает, что и в 45 лет уже могут встречаться расстройства в мочеполовой сфере, обусловленные дефицитом эстрогенов.

Важным моментом является необходимость активного расспроса женщины о наличии у нее проблем с урогенитальным трактом. В силу сформировавшихся в прошедшую эпоху жизненных взглядов женщины нередко не придают значения («это нужно пережить») или не рассказывают о проблемах «в интимной сфере» как близким, так и лечащему врачу. Даже при наличии существенных жалоб ряд женщин признает проблему с мочеполовой системой только

после нескольких целенаправленных вопросов со стороны специалиста (8,9,33,34).

Овестин® также может использоваться для повышения качества онкоцитологической диагностики (14). При сомнительных результатах цитологического исследования после терапии препаратом Овестин® атрофичный атипический эпителий в отличие от диспластичного созревает и превращается в нормальный плоский эпителий. Необходимо отметить, что терапия эстриолом в поддерживающей дозе должна быть длительной, если ее прекратить после восстановления адекватной микрофлоры и слизистой, то закономерно наступит рецидив ИМП и других урогенитальных расстройств. Оправданно предположить, что такое лечение у женщин в постменопаузе должно продолжаться длительно и непрерывно под контролем врача.

Литература:

1. Балан В.Е. Вагинальная атрофия в климактерии. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009; 3: 44-47.
2. Балан В.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение вагинальной атрофии в климактерии. Гинекология. 2009; 2(11): 26-29.
3. Балан В.Е., Есефидзе З.Т., Гаджиева З.К. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств// Consilium medicum. – 2001. – том 3. – № 7. – С.332–338.
4. Бебнева Т.Н. Опыт применения Овестина в комплексном лечении больных с доброкачественными заболеваниями шейки матки. Гинекология. 2006; экстравыпуск.
5. Богданова Е.А. Применение Овестина в практике гинеколога детей и подростков. Журнал Акушерства и Женских Болезней. 1998; 3(4): 74–75.
6. Броженов В.В. Влияние заместительной гормональной терапии на артериальную гипертензию при лечении климактерического синдрома у женщин после пангистерэктомии: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М. – 2001. – 24с.
7. Вишневский А. Г., Андреев Е. М., Трейвиш А. И. Перспективы развития России: роль демографического фактора. ИЭПП, Москва. 2003, 61 стр.
8. Воронцова А.В., Звычайный М.А., Антропова М.Ц. Сексуальная активность в супружеской паре при использовании препарата Овестин для коррекции урогенитальных расстройств. Гинекология. 2009; 11(4): 40-42
9. Гальцев Е.В., Казенашев В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстроген-обусловленными урогенитальными расстройствами. ОРЖИН. 2007; N2: с.4-9
10. Давидов М.И., Петруняев А.И., Бунова Н.Е. Лечение хронического цистита у женщин в постменопаузе. Урология. 2009; 4: 14-19.
11. Дикке Г.Б. КВЧ-терапия в комплексном лечении вегетативно; невротических нарушений у женщин

- после гистерэктомии в репродуктивном возрасте: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, – 1996. – 119с.
12. Дьяков В.В., Годунов Б.Н., Гвоздев М.Ю. «Опыт длительного применения препарата «Овестин» у женщин, страдающих расстройствами мочеиспускания в постменопаузальном периоде// Урология, 2003, №1, с.43 – 45
 13. Жаров Е.В., Серов В.Н., Голубева О.Н. Оценка эффективности локальной терапии препаратом Овестин больных с урогенитальными расстройствами после хирургической менопаузы. АГ-Инфо. 2007; 3: 37-42.
 14. Инструкция по медицинскому применению препарата «Овестин».
 15. Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В. Дистрофические и атрофические процессы нижнего отдела половых путей: современный взгляд на проблему. Гинекология. 2006; экстравыпуск.
 16. Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В. Шеечно-влагалищная экосистема в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. Гинекология. 2006; экстравыпуск.
 17. Краснопольский В.И., Рубченко Т.Н. Хирургическая менопауза// Проблемы репродукции. – 1998. – №5. – С.76 – 80.
 18. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины// М.: Медицина. – 1999. – 310с.
 19. Ледина А.В. Атрофические вагиниты у женщин в постменопаузе (в помощь практическому врачу). Гинекология. 2006; экстравыпуск
 20. Ледина А.В., Куликов А.Ю., Толкушин А.Г. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. Фармакоэкономика. 2009; 1.
 21. Лихачев А.В., Галаянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Полянская И.Б. Терапия эстроген-дефицитных состояний в климактерическом периоде. ОРЖИН. 2008; N1: с.4-6
 22. Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. // М.–2000. –267с. Медицина климактерия/ под. редакцией Сметник В.П./ Москва, 2006. – 848с.
 23. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гилязова Э.Э. Особенности заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы у женщин в постменопаузе и возможности терапии. ОРЖИН. 2008; N4: с.12-15
 24. Мешковский А.П. Дженорики: что мы о них знаем? Фарматека. 2000; 5(41)
 25. Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. Урогенитальные нарушения в постменопаузе: опыт применения препарата «Овестин». Гинекология. 2006; экстравыпуск
 26. Новикова В.А., Федорович О.К., Атанесян Э.Г. Овестин – в комплексной терапии урогенитальной атрофии пременопаузального у женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников. Гинекология. 2009; 1(11): 60-62.
 27. Новикова В.А., Федорович О.К., Атанесян Э.Г. Комплексная терапия атрофии урогенитального тракта у женщин пременопаузального периода с преждевременной недостаточностью функции яичников. ОРЖИН. 2008; N7: с.14-16
 28. Паукер В.А. Здоровье женщины после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки: Дис. ... канд. мед. наук. – М., – 1997. – 132с.
 29. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Роль эстриола в терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. Урология. 2007; 3: 102-105.
 30. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Современный взгляд на патогенетическую терапию урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. Журнал РОАГ. 2006; 4: 3-6.
 31. Пушкарь Д.Ю. Тазовые расстройства у женщин. МЕДпресс;информ. 2006; 254 стр.
 32. Пушкарь Д.Ю. Функциональное состояние нижних мочевых путей после радикальных операций на матке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.– 21 с.
 33. Ромащенко О.В., Мельников С.Н. Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 1: этиология, патогенез, диагностика. ОРЖИН. 2008; 3: 4-6
 34. Ромащенко О.В., Мельников С.Н. Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 2: современные подходы к терапии. ОРЖИН. 2008; N4: с.4-7
 35. Руднев С.В., Адамян Л.В., Волобуев А.И. Особенности ведения женщин, перенесших оперативное лечение с удалением матки и придатков, с учётом состояния щитовидной железы//АГ-инфо.–2001. –№3. –С.35–36.
 36. Сафронова М.М. Шейка матки в норме и при патологии. Роль цитологического исследования в диагностике. ОРЖИН. 2008; N2: с.15-17.
 37. Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Голубева О.Н. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. Москва. 2008.
 38. Тевлин К.П., Дьяков В.В., Пушкарь Д.Ю. Применение эстрогенов в комплексном лечении гиперактивного мочевого пузыря. Эффективная39.
 39. Терешин А.Г. Патогенетические механизмы сексуальных расстройств при посткастрационном синдроме. Деп. рукопись. – Пятигорск, – 1994. – 21с.
 40. Тювина Н.А., Балабанова В. В. Клиника и принципы терапии психических расстройств у женщин с послеоперационным климактерием// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1997. – № 2. – С.19–24.
 41. Уварова Е.В. Вопросы восстановительного лечения больных переходного возраста после удаления матки// Акушерство и гинекология. – 1984. – № 12. – С.66–70.

42. Bachmann GA. The clinical platform for the 17beta;estradiol vaginal releasing ring. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: S257–60
43. Ballanger P., Rischman P. Female urinary incontinence.// *Eur.Urol.*, – 1999. – P.165–174.
44. Bent A.E. Etiology and management of detrusor instability and mixed incontinence. // *Obstet. Gynecol. Clin. North.Am.*, –1989. –V.16(Suppl.4). – P.853–868.
45. Berging EW. Oestriol receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol.*1980; 233–9–16
46. Berging E.W., Kloosterboer H.S., Van der Vies H. Oestrogen binding proteins in the fetal genital tract.// *J. Steroid Biochem.*, –1997. – №20. – P.1057–1060.
47. Brown JS, GradyD, Ouslander JG,Herzog AR, VarnerRE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Reserch Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 66–70.
48. Cardozo L, Lose G, Mc Clish D.,Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:892–897.
49. Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun* 1985; 47:84–9.
50. Chittacharoen A., Theppisai U., Sirisriro R., Thanantaseth C. Pattern of the surgical menopausal bone loss.// 8th International Congress on the Menopause. Sydney. Australia.1996. – 127p.
51. De Meersman R.E., Zion A.S., Giardian E.G. et al. Estrogen replace;ment, vascular distensibility and blood pressures in postmenopausal women.// *Am. J. Physiol.*, 1998. –V. 274. – P. 1539–1544.
52. Elbadawi A. Diokno AC. Millard RJ. The aging bladder;morphology and urodynamics. // *World J. Urol.*, – 1998. – V.16. – P.10–34.
53. Falkoner C.,Ekman;Orderberg G.,Ulmsten U.,Westergren;Thorsson G., Barchan K., Malmstrom A. Changes in paraurethral connective tissue at menopause are connteracted by estrogen.// *Maturitas*, – 1996. –№24. –P.197–204.
54. Hirvonen E., Lipasti A., Malkonen M. et al. Clinical and lipid metabolic effect of unopposed estrogen and two estrogen;progesterone regimens in postmenopausal women.// *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, –1997. – V.94. – P.144–149.
55. Grodstein F., Stampfer N.J., Colditz G.A., et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality.// *N. Engl. J. Med.*, – 1997. – V.336. – P.1769–1775.
56. Kulikov A., Yagudina R.I., Tolkushin A.G. retrospective investigation of cost-effectiveness of vaginal cream Ovestin (Organon, Holland) for the treatment and prevention from recurrent infections of lower urinary tracts in menopausal women. *ISPOR 1st Latin America Conference's materials.*
57. Koninck P.H., Shmidt; Gollwitzer L. Use of estradiol; valerat in combination with ciproterone; acetate in treatment of menopausal symtomes.// *European Menopause Journ.*, – 1997. – V.4. –№ 2. – P.49–59.
58. Lang W.R. Vaginal acidity and pH: review. *Obstet Gynecol Surv* 1955; 10:546–60).
59. Predanic M., Ujevic D., Aleem F., Pennisi J. Correlation of serum estrogen levels with uterine and carotid arteries flow in postmenopausal women on hormone replacement therapy.// *Croat. Med. J.*, –1998. –V.39. – P.181–184.
60. Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1988; 50:24–27
61. Raz R, Cologner R, Rohana Y,et al. Effectiveness of estriol;containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clinical Infectious Diseases* 2003, 36; 1362–1368.
62. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 753–756.
63. Siddle N., Sarrel P., Whitehead M. The effect of hysterectomy of the age of ovarian failure of women with premature losse of ovarian;function and literature review.// *Fertil. Steril.*, –1997. – V.47. – P.94–100.
64. Snabes M.C., Payne J.P., Kopelin U.A. et al. Physiologic estradiol replacement therapy and cardiac structire and function in normal postmenopausal women: a randomized double;bling, placebo controlled crossover trial.// *Obstet. Gynecol.*, – 1997. –V.89. –P.332–339.
65. Stamey T.A. Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary tract infections in adult women: the role of introinal enterobacteria. *Calif Med* 1971; 115:1–19
66. Tang M., Abplanalp N., Subbian M.T. Association of estrogen with human plasma lipoproteins: studies using estradiol;17(3 and its hydropholic derivative.// *J. Lab. Clin. Med.*, –1997. –V.129. –P.447–452.
67. Zip G.Y., Blann A.D., Jones A.F., Beevers D.G. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. // *Am. Heart. J.*, – 1997. –V.134. –P. 764–771.
68. Zullo M.A, Plotti F., Calcagno M., Palaia I., Muzii L., Mancini N., Angioli R., Panici P.B. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause.* 2005;12(4):421–427.

TREATMENT FOR THE UROGENITAL DISORDERS, CAUSED BY THE ESTROGEN DEFICIENCY

Member of the RAMS Serov V.N.

Urogenital disorders (UD) are the common complication of the climacteric syndrome: itching, burning, soreness, vaginal dryness, painful coitus, frequent urinary urgency, urination past bed time, incontinence and poor capability to withhold the urine, worsen the quality of life for almost half of the women in post menopause. The key factor that leads to the urogenital disorders in post menopause is the low estrogen synthesis. An efficient and safe way to prevent and treat these disorders is to use the forms of the estriol for the local application. Key factor, that differentiates estriol from the other estrogens, is that estriol selectively binds with the receptor-cell of the urogenital tract for 2-4 hours, when used in local application and so does not have any systemic effect on target-organs, in particular does not affect endometrium and myometrium. In this article we have presented the survey of publications and the result from the personal UD (Urogenital disorders) treatment observation caused by the estrogen deficiency. For the treatment we used: Ovestin (Овестин®) in cream and suppository, containing estriol as the active component. We also described all the pharmacoeconomic properties of the Ovestin and the beneficial effect the local application of estriol has on a married couple.

Key words: UD (Urogenital disorders), estriol, climax, urinary tract infections (UTI), hormonal replacement therapy (HRT)

Подписной купон
Бесплатная подписка
на журнал «Акушерство, гинекология и репродукция»

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Адрес* _____

Контактный телефон** _____

Номер основного документа, удостоверяющего личность
(паспорт, военный билет), кем и когда выдан _____

Данным письмом я разрешаю учредителю издания ООО «Ирбис» и его правопреемникам, уполномоченным представителям, агентам, подрядчикам и иным третьим лицам, связанным с ним договорными отношениями, осуществлять обработку вышеуказанных персональных данных с целью проведения с помощью средств связи рассылок информационных материалов, приглашений на семинары и другие мероприятия, распространения иной информации и рекламы. Обработка данных может осуществляться с использованием средств автоматизации и иными способами. Данное согласие действует со дня подписания до момента отзыва. Согласие может быть отозвано в любое время в письменной форме.

Дата _____

Подпись _____

125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66, офис 401, ООО «ИРБИС»

* адрес, на который удобно получать почтовую корреспонденцию

** лучше указывать мобильный телефон (как правило, входящие вызовы – бесплатно)