

# Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе

Ю.В. Чушков, И.В. Кузнецова, А.И. Ищенко

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

*Существующие хирургические техники лечения пролапса гениталий не могут гарантировать отсутствие осложнений в послеоперационном периоде и рецидива. В статье рассматриваются возможности профилактики послеоперационных осложнений и повторных эпизодов опущения половых органов локальной гормональной терапией препаратами эстриола, улучшающей регенеративные процессы в тканях мочеполовой системы. На основе клинического опыта авторов делается вывод о высокой эффективности и безопасности местного применения эстриола в подготовке стенок влагалища к оперативному лечению.*

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, хирургическая коррекция тазового дна, урогенитальная атрофия, эстриол

## Введение

По данным крупных эпидемиологических исследований, от 6 до 8% женщин жалуются на дискомфортное ощущение инородного присутствия внутри влагалища [1, 2], а 11,45% женской популяции в целом имеют риск генитального пролапса. В нашей стране распространенность опущения и выпадения половых органов оценивается в 15–45% [3]. Пролапс выявляется у 40 из 100 женщин в возрасте от 30 до 45 лет [4] и у каждой второй женщины старше 50 лет [4], в 10–20% наблюдений достигая выраженной стадии, требующей оперативного лечения [5]. Главный провоцирующий фактор опущения половых органов в молодом возрасте – это роды через естественные родовые пути, и хотя тургор молодых тканей удерживает гениталии от выраженного пролапса, его симптомы обнару-

живаются при гинекологическом исследовании.

Оценивая данные статистики, можно увидеть, насколько быстро возрастает средняя продолжительность жизни женщин [6]. Если в начале XX в. она составляла 50 лет, то в конце XX в. приблизилась к 80 годам. Соответственно со временем число пожилых пациенток, страдающих опущением половых органов, будет только увеличиваться. В этой связи усилия науки и здравоохранения должны быть направлены на улучшение качества жизни данной группы больных, что актуализирует проблему лечения пролапса гениталий.

Пролапс тазовых органов серьезно сказывается на физическом, психологическом и социальном самочувствии женщин [7, 8] и является причиной значительной части обращений за медицинской помощью. Это состояние резко

нарушает качество жизни, в том числе снижает социальную активность и негативно влияет на половые отношения [9]. Наиболее выражено нарушение качества жизни в случаях, когда пролапс тазовых органов сопровождается стрессовым недержанием мочи и/или нарушением функции кишечника. У 85,5% больных с опущением и выпадением гениталий развиваются функциональные расстройства смежных органов: недержание мочи (70,1%), нарушение дефекации (36,5%), диспареуния (53,3%) [10]. Кроме того, у определенного количества женщин пролапс тазовых органов сопровождается инфекционно-воспалительными осложнениями нижних и верхних мочевых путей, иногда представляющими угрозу для жизни [3, 5].

## Хирургические методы лечения генитального пролапса

Несмотря на давнюю историю вопроса, опущение половых органов, или пролапс тазовых органов, у женщин остается частым и трудно поддающимся терапии заболеванием. В настоящее время ведущим методом лечения пациенток с пролапсом гениталий является реконструктивное оперативное вмешательство, проводимое с целью восстановления нормального анатомического положения и функции тазовых органов [6]. В структуре гинекологических заболеваний, нуждающихся в хирургической коррекции, на долю выпадений и опущений гениталий приходится 28–39% [11].



Несмотря на наличие в арсенале свыше 200 методик хирургического вмешательства, многочисленные вариации реконструктивных операций не способны повлиять на частоту рецидивов, достигающую 30%, и послеоперационных осложнений, достигающую до 20% [12]. По мнению ряда авторов, чаще всего (до 75%) рецидивы развиваются после реконструктивных операций с пластикой местных тканями [10, 13]. Именно поэтому в настоящее время в реконструктивной хирургии влагалища широко применяются синтетические сетки-имплантаты, что достоверно снижает риск повторного опущения половых органов. Обоснование для использования в хирургической практике неабсорбируемых сеток дало представление о генитальном пролапсе как о грыже [14]. Эффективность сетчатых имплантатов с облегченной сеткой особого плетения, которое способствует прорастанию внутрь имплантата соединительной ткани, согласно данным литературы, достигает 95%. В то же время в большом количестве наблюдений указывается, что имплантация синтетической сетки сопровождается послеоперационными осложнениями. Так, дефекты заживления и эрозия стенки влагалища отмечаются с частотой 10–45%, что в ряде случаев требует повторного оперативного вмешательства.

### Роль эстрогенного дефицита в развитии пролапса

Неудачи хирургического лечения во многом обусловлены недостаточной регенерацией тканей, связанной в свою очередь с теми же факторами, которые привели к пролапсу тазовых органов. Как подчеркивают многие исследователи, эффективность операции, профилактики рецидивов заболевания и возможных осложнений во многом определяется качеством предоперационной подготовки [3]. Поскольку большая часть пациенток, страдающих опущением половых органов, – это женщины позднего репродуктивного и менопаузального возраста, роль эстрогенизации тканей влагалища в обеспечении благоприят-

ного послеоперационного прогноза трудно переоценить.

Урогенитальные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе обусловлены атрофическими и дистрофическими процессами в эстрогензависимых тканях нижней трети мочеполового тракта – мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Клинически манифестированные процессы старения мочеполовой системы развиваются в двух направлениях – на первый план выходит или атрофический вагинит, или атрофический цистуретрит с явлениями нарушения контроля мочеиспускания или без такового. Урогенитальные расстройства характеризуются клиническими симптомами атрофического вагинита, атрофического цистуретрита, истинного недержания мочи при напряжении и смешанного недержания мочи, опущения стенок влагалища (пролапс гениталий). Распространенность возрастных урогенитальных расстройств весьма велика и среди женской популяции составляет 30%. С возрастом частота этих нарушений прогрессивно растет: 10% в перименопаузе, 50% в 55–60 лет и 80% в 75 лет.

Одной из главных причин урогенитальных расстройств является гипостроения. Эстрогенный дефицит приводит к торможению пролиферативных процессов во влагалище, вследствие чего значительно уменьшается число эпителиальных слоев его слизистой оболочки [6]. Одновременно сокращается число и замедляется скорость созревания поверхностных эпителиальных клеток – главных поставщиков гликогена. Снижение концентрации гликогена, который представляет собой питание для лактобактерий, ведет к частичному или полному их исчезновению из влагалищного биотопа [3] и изменению нормальной кислой среды влагалища на щелочную. Высокий pH создает благоприятные условия для развития *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Clostridium sordellii*, *Mycoplasma hominis* и других условно-патогенных микроорганизмов, в малых количествах

присутствующих во влагалище женщин. Колонизация аэробной микрофлорой (кишечной палочкой, стрептококками и стафилококками, грибами рода *Candida*) часто сопровождается явлениями вагинита. В результате женщину начинают беспокоить такие симптомы, как сухость, жжение и неприятный запах, а при инфицировании мочевых путей присоединяются также дизурические жалобы. Подобные симптомы часто, хотя и не всегда отмечают пациентки с опущением половых органов [4]. Наличие этих симптомов ухудшает прогноз послеоперационного течения заболевания по двум причинам. Во-первых, высока вероятность инфекционных осложнений. Во-вторых, эти симптомы свидетельствуют о возможной вялой регенеративной способности тканей. Именно поэтому пациенткам с пролапсом гениталий, обусловленным эстрогенным дефицитом, перед плановым оперативным лечением необходимо восстановить функциональное состояние гормонозависимых тканей урогенитальной системы, а в ее нижних отделах – стимулировать механизмы естественной биологической защиты.

Высокая и сходная чувствительность различных структур нижних отделов мочевыделительной и половой систем к эндо- и экзогенным эстрогенным влияниям обусловлена их эмбриологической общностью: две трети влагалища, уретра, мочевой пузырь и нижняя треть мочеточников развиваются из урогенитального синуса. Специфические эстрогеновые рецепторы локализируются в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительнотканной и сосудистой структурах уретры, слизистой оболочке и мышцах-детрузорах мочевого пузыря, мышцах тазового дна, круглых маточных связках, соединительнотканых структурах малого таза [10].

Положительное воздействие эстрогенов на структуры урогенитального тракта не зависит от особенностей клинической картины и происхождения нарушений. В равной степени улучшают течение и прогноз болез-

ни у многорожавших женщин, при врожденной слабости мышечных структур мочевыводящих путей, при перенесенном хирургическом вмешательстве [6]. Именно поэтому терапия эстрогенами у больных с пролапсом гениталий патогенетически оправдана, ее эффективность не вызывает сомнений.

Назначение эстрогенов позволяет восстановить экологию влагалища, препятствует рецидиву вагинальной и мочевого инфекции и играет важную роль в лечении недержания мочи, особенно стрессового и связанного с нестабильностью детрузора. Эстрогены не только способствуют удерживанию в уретре оптимального давления, но и препятствуют восходящей мочевой инфекции благодаря возникновению зоны повышенного давления в средней части уретры, которая действует как механический барьер, а также стимуляции секреции иммуноглобулинов парауретральными железами и слизи эпителием уретры [3].

### Эстрогензаместительная терапия

Следует отметить, что лекарственные средства, содержащие эстрогены, представляют неоднородную группу и различаются по эффективности. В ряде исследований установлено, что препараты системной менопаузальной гормональной терапии, хотя и намного превосходят плацебо и методы немедикаментозного воздействия [13], в 30–45% случаев не оказывают должного эффекта в отношении симптомов вагинальной атрофии. Низкодозированные локальные эстрогены при лечении симптомов урогенитальных расстройств в постменопаузе имеют более высокую эффективность, чем системные препараты. При этом в фундаментальных исследованиях, начиная с 1980-х гг. вплоть до последних лет, показано, что эстриол оказывает меньшее системное действие по сравнению с эстрадиолом.

Эстриол представляет собой эстроген, синтезируемый в организме человека. Длительность связывания эстриола с эстрогеновым рецептором в несколько раз меньше

таковой у эстрадиола, в связи с чем потенциала эстриола оказывается недостаточно, чтобы инициировать пролиферацию эндометрия. Но особенностью эндогенного эстриола и его синтетических аналогов является высокая тропность к органам нижнего отдела мочеполового тракта. Таким образом, эстриол селективно воздействует преимущественно на шейку матки, влагалище, вульву, вызывает усиление пролиферации эпителия влагалища и шейки матки, стимулирует кровоснабжение, способствует восстановлению эпителия при атрофических изменениях в периоды перименопаузы и постменопаузы, нормализует pH влагалищной среды, микрофлору влагалища, повышает сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам, оказывает влияние на качество и количество цервикальной слизи, способствует васкуляризации тканей, а также активирует циркуляцию крови в тканях. Атрофичный эпителий замещается нормальным, хорошо кровоснабжаемым эпителием и становится более устойчивым к неблагоприятным воздействиям, инфекционным процессам и другим повреждениям. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что препараты эстриола усиливают пролиферативную активность влагалищного эпителия у женщин пожилого и преклонного возраста [6]. Было также доказано, что эстриол в виде свечей местно позволяет улучшить кровоснабжение и трофику мочеиспускательного канала, тазовых мышц и увеличить внутриуретральное давление, тем самым способствуя уменьшению частоты мочеиспусканий и эпизодов недержания мочи и предотвращая прогрессирующее опущение тазовых органов.

Эффективность препаратов эстриола местно в процессе подготовки к влагалищным пластическим операциям и послеоперационного ведения больных постменопаузального возраста с опущением и выпадением внутренних половых органов была продемонстрирована в клинических исследованиях [9]. Терапия эстриолом в течение двух

недель перед slingовыми операциями рекомендуется женщинам постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи, обусловленным утеровагинальным пролапсом [15].

Короткий период связи эстриола с ядерным рецептором обуславливает безопасность применения его лекарственных форм. Клинические исследования показали, что длительный однократный прием препарата в суточной дозе не вызывает пролиферативных процессов в эндометрии, не увеличивает риск гиперплазии и постменопаузальных кровотечений, поэтому не требует дополнительного использования прогестагенов. Низкие дозы эстриола можно назначать даже больным, находящимся на терапии ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы [16]. Ежедневный прием 500 мкг эстриола в течение двух недель не приводит к повышению уровня эстриола или эстрадиола плазмы крови у больных в постменопаузе, получающих ингибиторы ароматазы [17].

### Овестин в комбинированной терапии генитального пролапса

Среди препаратов самую долгую историю использования имеют крем и свечи Овестин. Лекарственное средство Овестин остается одним из немногих оригинальных препаратов в классе местной менопаузальной гормональной терапии у женщин с атрофией слизистой влагалища и мочевыводящих путей. В его состав входит эстриол, доказавший свое прицельное воздействие на эпителий влагалища и мочевыводящих путей [3, 13].

Применение препарата Овестин способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в пери- и постменопаузе, нормализации микрофлоры влагалища, тем самым повышая сопротивляемость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам. Поскольку эстриол обладает короткой продолжительностью действия, прием препарата однократно в суточной дозе не вызывает проли-



ферации эндометрия и не требует дополнительной терапии прогестагенами. Препарат также не оказывает существенного влияния на минеральный и белковый обмен, уровень глюкозы в крови, картину периферической крови, содержание фосфора в плазме крови. Как свидетельствуют данные многочисленных исследований, крем и свечи Овестин – наиболее оптимальный способ лечения атрофических изменений в структурах урогенитального тракта [9].

Оказывая быстрый эффект в отношении урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов, препарат восстанавливает нормальную структуру слизистой оболочки влагалища и мочевого пузыря, препятствует развитию инфекции и воспаления, стимулирует пролиферацию влагалищного эпителия и уротелия, а также секрецию слизи во влагалище и в просвете уретры, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки уретры и влагалища, увеличивает содержание коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры, связочном аппарате малого таза, повышает тонус гладкой мускулатуры влагалища, уретры, мышщ тазового дна, способствует удержанию мочи. Первые признаки клинического улучшения наблюдаются уже через пять дней терапии в обычном режиме. Скорость наступления клинического эффекта, как правило, зависит от степени атрофии влагалищного эпителия или уротелия и индивидуальной чувствительности к препарату [9].

Наш собственный опыт применения препарата Овестин относится к разным областям гинекологической практики, в числе которых предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация пациенток с пролапсом тазовых органов.

В клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период с 2010 по 2014 г. было произведено 492 операции по поводу опущения половых органов:

- коррекция цистоцеле с помощью сетчатых имплантатов (n = 135);

- коррекция ректоцеле с помощью сетчатых имплантатов (n = 108);
- влагалищная экстирпация матки (n = 78);
- коррекция цистоцеле, ректоцеле местными тканями (n = 37);
- ампутация шейки матки, пластика шейки матки (n = 36);
- комбинированные операции, в том числе по поводу недержания мочи при напряжении (n = 65).

Средний возраст пациенток составил 51 год, при этом 459 женщин находились в периоде пери- и постменопаузы. Чаще всего пациентки предъявляли жалобы на дискомфорт в области промежности (n = 408, 83%), затрудненное опорожнение мочевого пузыря (n = 103, 21%), дискомфорт при половой жизни (n = 133, 27%), недержание мочи при напряжении (n = 73, 15%). При этом именно последние две жалобы – дискомфорт при половых отношениях и недержание мочи при напряжении – заставляли пациенток активно обращаться за помощью к гинекологу.

В процессе предоперационной подготовки препараты эстриола женщинам в постменопаузе обычно назначаются курсами разной длительности до 21 дня [18]. Мы рекомендовали введение суппозиториев Овестин 500 мкг ежедневно курсом не менее десяти дней пациенткам как в постменопаузе, так и в перименопаузе.

Схема обследования пациенток до операции и ведение послеоперационного периода были стандартными. Предоперационная подготовка с помощью эстриола позволила снизить уровень послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания. О снижении частоты эрозий стенки влагалища у больных, оперированных с использованием сетчатых имплантатов и прошедших предоперационную подготовку препаратами эстриола, сообщают и другие авторы [18].

После выполнения оперативного вмешательства начиная со второго дня возобновлялась терапия препаратом Овестин в виде крема или суппозиториев в той же дозе с переходом после двух недель ежедневно-

го приема на режим «через два дня на третий». Послеоперационное применение препаратов эстриола общепринято и актуально. Так, сравнивая исходы двух лапароскопических методик пектопексии при пролапсе тазовых органов, авторы недавнего исследования описывают в качестве стандартной методики послеоперационного ведения использование вагинальных препаратов эстриола в течение шести – восьми недель [19]. Мы придерживаемся тактики назначения эстриола согласно принципам ведения пациентов с урогенитальными расстройствами, когда ежедневный прием гормона в течение примерно трех недель продолжает длительная поддерживающая терапия, высокобезопасная и не требующая дополнительного контроля. Результаты наблюдения за пациентками, обратившимися в нашу клинику, позволили сделать следующие выводы.

1. Овестин эффективен в подготовке стенок влагалища к оперативному вмешательству по поводу опущения половых органов и послеоперационной реабилитации.
2. Овестин позволяет полностью избавиться от симптомов вагинальной атрофии.
3. При наличии нарушений мочеиспускания в большинстве случаев на фоне применения Овестина их выраженность уменьшается.
4. Ни в одном из случаев не было отмечено системного действия эстриола, в частности не было зафиксировано ни одного случая гиперпластического процесса эндометрия.
5. В подавляющем большинстве случаев не было отмечено местных побочных эффектов, и ни одна женщина не прекратила лечение досрочно.

### Заключение

Таким образом, роль предоперационной подготовки стенок влагалища с использованием эстрогенсодержащих препаратов у пациенток с опущением половых органов не вызывает сомнений. Наиболее эффективный и безопасный метод лечения –

применение локальных форм эстриола, в частности препарата Овестин, который показал высокую эффективность в комплексной терапии опущения половых органов. Комбинированная терапия (хирургическое вмешательство + гормональные препараты) дает возможность не только повысить эффективность, но и устранить влияние эстрогенного дефицита на ткани урогенитального тракта. Комплексный подход улучшает качество жизни пациенток и на практике претворяет в жизнь концепцию Всемирной организации здравоохранения – обеспечение хорошего самочувствия и полноценной жизни пациенток, в том числе страдающих генитальным пролапсом. ♣

### Литература

1. Lawrence J.M., Lukacz E.S., Nager C.W. et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. № 3. P. 678–685.
2. Tegerstedt G., Maehle-Schmidt M., Nyrén O., Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2005. Vol. 16. № 6. P. 497–503.
3. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии // *Медицина климактерии* / под ред. В.П. Сметник. М.: Литтерра, 2006. С. 217–290.
4. Ледина А.В., Куликов А.Ю. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ // *Фармакоэкономика.* 2009. № 1. С. 13–18.
5. Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview // *Climacteric.* 2009. Vol. 12. № 2. P. 91–105.
6. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy // *Climacteric.* 2009. Vol. 12. № 4. P. 279–285.
7. Sola V., Pardo J., Ricci P., Guiloff E. Tension free monofilament macropore polypropylene mesh (Gynemesh PS) in female genital prolapse repair // *Int. Braz. J. Urol.* 2006. Vol. 32. № 4. P. 410–415.
8. Digesu G.A., Khullar V., Cardozo L. et al. P-QOL: a validated questionnaire to assess the symptoms and quality of life of women with urogenital prolapsed // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 176–181.
9. Cavallini A., Dinario E., Giocolano A. et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expressoin in normal and atrophic human vagina // *Maturitas.* 2008. Vol. 59. № 3. P. 219–225.
10. The Proceedings of the 7<sup>th</sup> Workshop of the International Menopause Society // *Climacteric.* 2007. Vol. 10. Suppl. 2. P. 1–124.
11. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М. и др. Перинеология. Опущение и выпадение половых органов: учебное пособие. М.: Изд-во РУДН, 2008.
12. Радзинский В.Е., Петрова В.Д., Хамошина М.Б. и др. Оптимизация заживления ран после пластических хирургических операций // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 1. С. 89–94.
13. Weisberg E., Ayton R., Darling G. et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet // *Cimacteric.* 2005. Vol. 8. № 1. P. 83–92.
14. Milani R., Salvatore S., Soligo M. et al. Functional and anatomical outcome of anterior and posterior vaginal prolapse repair with prolene mesh // *BJOG.* 2005. Vol. 112. № 1. P. 107–111.
15. Verma R., Acharya R., Bhatia S. et al. Study of inside-out technique of trans-obturator tape for treatment of stress urinary incontinence in women with utero-vaginal prolapse // *J. Midlife Health.* 2013. Vol. 4. № 4. P. 221–224.
16. Griesser H., Skonietzki S., Fischer T. et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol // *Maturitas.* 2012. Vol. 71. № 4. P. 360–368.
17. Pfeiler G., Glatz C., Königsberg R. et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients // *Climacteric.* 2011. Vol. 14. № 3. P. 339–344.
18. Abou-Elela A., Salah E., Torky H., Azazy S. Outcome of treatment of anterior vaginal wall prolapse and stress urinary incontinence with transobturator tension-free vaginal mesh (Prolift) and concomitant tension-free vaginal tape-obturator // *Adv. Urol.* 2009. ID 341268.
19. Noé K.G., Schiermeier S., Alkatout I., Anapolski M. Laparoscopic pectopexy: a prospective, randomized, comparative clinical trial of standard laparoscopic sacral colpopexy with the new laparoscopic pectopexy-postoperative results and intermediate-term follow-up in a pilot study // *J. Endourol.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 210–215.

### A Role for Topical Administration of Estriol in Optimizing Outcome of Surgical Treatment in Peri- and Postmenopausal Patients with Female Genital Prolapse

Yu.V. Chushkov, I.V. Kuznetsova, A.I. Ishchenko  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

*Here we discuss an opportunity of applying topical hormone therapy containing estriol that improves regenerative processes in tissues of urogenital system. The authors share with the experience allowing to conclude that topical therapy with estriol was effective and safe during preparation of vaginal walls for further surgical treatment.*

**Key words:** female genital prolapse, surgical correction of pelvic floor, urogenital atrophy, estriol