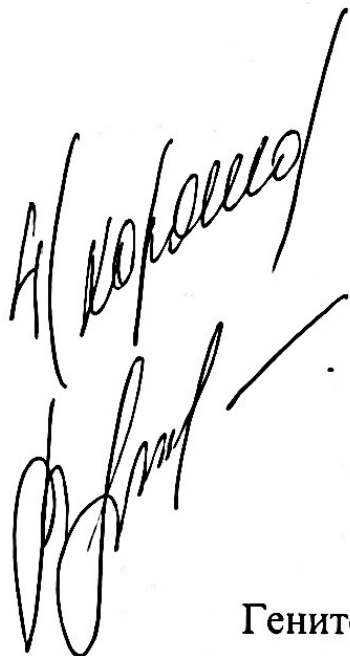


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Кафедра «Перинатологии акушерства и
гинекологии лечебного факультета» Зав.
кафедрой: д.м.н. проф. Цхай В.Б.

РЕФЕРАТ:

Генито-уринальный менопаузальный синдром.

Выполнила:

Клинический ординатор
кафедры перинатологии,
акушерства и гинекологии
Гарфутдинова Ю.О.

Проверил:

Ассистент Коновалов В.Н.

Красноярск 2021

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора Н.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета
(наименование кафедры)

Рецензия Коновалова Вячеслава Николаевича, ассистента кафедры
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения

по специальности «Акушерство и гинекология»

Гарфутдиновой Юлии Олеговны
(ФИО ординатора)

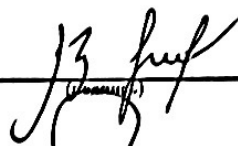
Тема реферата Генито-уринальный менопаузальный синдром

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	
2.	Актуальность	
3.	Соответствие текста реферата его теме	
4.	Владение терминологией	
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6.	Логичность доказательной базы	
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	
9.	Наличие общего вывода по теме	
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	

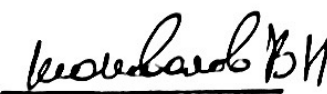
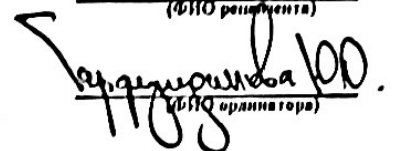
Дата: «__» _____ 20__ год

Подпись рецензента


(подпись)

(подпись)

Подпись ординатора


(ФИО рецензента)

(ФИО ординатора)

План

1. Определение, этиология, частота развития
2. Патогенез
3. Клиническая картина
4. Диагностика
5. Лечение
6. Прогноз
7. Список литературы

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников.

Это универсальный физиологический процесс, связанный с падением секреции овариальных гормонов (эстрогены, прогестерон). Диагноз «менопауза» правомочен в отсутствие менструации в течение 12 месяцев у женщин в возрасте 47–51 года.

Время наступления менопаузы зависит от многих факторов, таких как социальный статус женщины, характер питания, образ жизни (курение) и масса тела. Как известно, любые эпителиальные ткани реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, но ни одна из них не может сравниться с эпителием свода влагалища и шейки матки по скорости и отчетливости реакции на гормоны, в первую очередь на половые стероиды.

У 15% женщин в перименопаузе и 40–57% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы УГС (ГУМС), такие как сухость влагалища – 27–55%, жжение и зуд – 18%, диспареуния – 33–41%, а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза – 6–8%, что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни.

У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов УГР (ГУМС). Наибольшая частота и выраженность УГС наблюдается у курящих женщин, а также у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы.

Распространенность нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе достаточно высока. Анализ данных 20 эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, показал, что в группе женщин в возрасте от 30 до 60 лет распространенность недержания мочи составила 21,5%, а в группе женщин старше 60 лет – 44%. Большинство женщин с нарушениями мочеиспускания старше 45 лет указывают на совпадение начала заболевания с наступлением менопаузы. Прослеживается связь распространенности симптомокомплекса с длительностью постменопаузы и увеличением ее с 15,5% при постменопаузе до 5 лет до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет. Данные о распространенности симптомов УГС практически не отражают реальную ситуацию. Так, в исследовании Barlow D.H. и соавт., включающем 2045 женщин Великобритании в возрасте 55–85 лет, урогенитальные симптомы выявлены у каждой второй женщины, но лишь 11% пациенток акцентировали внимание врача на наличие этих симптомов.

Урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства (УГС, УГР), – второй по частоте «маркер» наступления климактерия и показание к назначению гормонотерапии. Несмотря на большое количество научных исследований на протяжении более 20 лет, до настоящего времени не закончены споры о виде заместительной гормонотерапии (локальная или системная) при развитии симптомов УГС, ее безопасности, длительности, возможностях альтернативных методов лечения.

В англоязычной литературе с 90-х гг. XX века был принят термин «вульвовагинальная атрофия». В 2012 г. состоялась конференция по разработке консенсуса о замене термина «вульвовагинальная атрофия» на термин «менопаузальный генитоуринарный синдром» (genitourinary syndrome of menopause, GSM, ГУМС).

По мнению экспертов, GSM (ГУМС) с медицинской точки зрения является более точным, всеобъемлющим и приемлемым для клиницистов, исследователей, преподавателей, пациенток и средств массовой информации. Соответствующие Комиссии NAMS и ISSWSH формально уже утвердили новую терминологию в 2014 г. В русском языке нет благозвучного термина, который начинался бы со слова «генитальный», и нашему уху привычен термин «урогенитальный синдром, или урогенитальные расстройства», включающий как вагинальные, так и мочевые симптомы.

Принятая в России терминология может прекрасно уживаться с термином «менопаузальный генитоуринарный синдром», они могут быть взаимозаменяемыми. УГС (ГУМС) – комплекс вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Синонимами УГС, кроме ГУМС, является термин «урогенитальная атрофия» (УГА), или «урогенитальные расстройства».

В клинической картине УГС в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная атрофия) и расстройствами мочеиспускания (цистоуретральная атрофия).

Очень часто пациентки с симптомами УГС не обращаются за помощью и считают их естественными проявлениями старения, а врачи, в свою очередь, не задают уточняющих вопросов при обследовании пациентки.

Симптомы вагинальной атрофии включают:

- сухость, зуд, жжение во влагалище,
- диспареунию,
- рецидивирующие выделения из влагалища,
- контактные кровянистые выделения,
- опущение стенок влагалища,
- сексуальные нарушения.

Расстройства мочеиспускания при УГС включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 8 раз в сутки);
- ноктурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- urgentные позывы к мочеиспусканию;
- urgentное недержание мочи;
- стрессовое недержание мочи (при смехе, кашле, любой физической нагрузке);
- рецидивирующие инфекции мочевых путей.

Появление симптомов УГС связано с дистрофическими изменениями эстроген-зависимых тканей урогенитального тракта и основано на особенностях эмбриогенеза. Показано, что мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша. Верхние три четверти влагалища формируются из мезодермы, дистальный отдел влагалища и вульва – из эндодермы, эпителий половых губ имеет эктодермальное происхождение.

Популяция и плотность рецепторов к половым стероидам в структурах мочевых путей и влагалища различна, что, по-видимому, является результатом тонкой дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза, а также, возможно, объясняет разновременный ответ различных структур на заместительную гормонотерапию.

Сравнительно недавно с помощью иммунологических и иммуноцитохимических методов во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация α - и β -эстрогеновых рецепторов ($ER\alpha$, $ER\beta$), прогестероновых рецепторов (A и B), рецепторов к андрогенам. Установлено, что рецепторы к половым гормонам располагаются в базальных и парабазальных клетках вагинального эпителия, гладкомышечных клетках сосудов, нижней трети влагалища, коже и

поперечно-полосатых мышцах промежности, уротелии, эндотелии сосудов влагалища, стенки мочевого пузыря и уретры.

Наибольшую плотность имеют рецепторы к эстрогенам, которые, располагаясь в производных эктодермы, вероятно, играют доминирующую роль в развитии заболеваний вульвы. В 2008 г. опубликованы результаты исследования, значительно расширяющие наше представление о рецепции урогенитального тракта – в биоптатах влагалищной стенки выделена большая группа стероидных ядерных рецепторов эстроген-связанных рецепторов ERR, включающих три изоформы (ERR α , ERR β , ERR γ).

Авторами показано, что содержание ER α существенно не отличается у пациенток в пре- и постменопаузе в отличие от ER β , уровень которых снижается в постменопаузе. Показано, что терапия эстрогенами существенно не влияет на уровень рецепторов ER β [9]. Выдвинуто предположение о коэкспрессии ER α и ERR α в эпителии влагалища, а также в тканях, чувствительных к эстрогенам.

Установлено, что у женщин в постменопаузе снижается уровень м-РНК ER β , ERR α и ERR γ в биоптатах влагалищной стенки, что может объяснить клинический эффект изофлавонов и натуральных компонентов заместительной гормонотерапии при развитии вагинальной атрофии. Присутствие рецепторов эстрогенов в области автономных и сенсорных нейронов влагалища и вульвы объясняет положительный эффект терапии эстрогенами.

Показано, что в отличие от плотности андрогеновых рецепторов, плотность рецепторов к эстрогенам снижается по направлению от влагалища к коже наружных половых органов.

Прогестероновые рецепторы (ПР) функционируют как активаторы транскрипции прогестеронстимулируемых генов в ответ на прогестерон. ПР типа А играют минимальную роль и могут ингибировать активность ПР типа В. В разных клетках одного органа могут быть представлены разные изоформы ПР. Среди выделенных рецепторов урогенитального тракта наименее изучены рецепторы к андрогенам. Известно, что их плотность меняется в течение жизни, снижаясь в менопаузе, и увеличивается на фоне терапии.

Основными звеньями патогенеза УГС являются:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение трансудации;
- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;
- изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, потеря эластичности, ломкость. Как следствие, опущение стенок влагалища и нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие стрессового недержания мочи;
- уменьшение количества α - и β -адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрил к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия;
- снижение кровоснабжения и оксигенации стенки влагалища, уменьшение трансудации приводит к возникновению симптомов диспареунии.

Появление симптомов вагинальной атрофии обусловлено изменениями в области вульвы и влагалища, характеризующимися истончением слизистых, снижением кровотока и секреции. Длина влагалища может уменьшаться, чаще при отсутствии половых контактов.

Эластичность и складчатость влагалища снижаются, на слизистых появляются петехиальные кровоизлияния. Изменение клеточного состава слизистой оболочки влагалища приводит к нарушению микробиоценоза. В связи с исчезновением промежуточных клеток вагинального эпителия происходит уменьшение синтеза гликогена и изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), что способствует присоединению вторичной инфекции. Диагностика УГС происходит на основании жалоб пациентки, анамнеза, данных осмотра, расширенной кольпо- и вульвоскопии. При необходимости определяют Ph влагалищного содержимого, значение зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ).

Для определения интенсивности симптомов вагинальной атрофии используют пятибалльную шкалу по D. Barlow, где 0 – отсутствие симптомов, 5 – симптомы тяжелой степени.

В России в качестве средств первой линии для решения проблем, связанных с атрофическими изменениями слизистой оболочки влагалища и облегчения вышеуказанных симптомов, также рекомендуют препараты, содержащие натуральные эстрогены. Данные медикаменты по-прежнему остаются в числе немногих оригинальных средств в линейке менопаузальной терапии, выпускаются во многих лекарственных формах: в виде таблеток – Прогинова, Овестин, свечей – Овипол Клио, Эстрокад, Овестин, и крема – Овестин. В силу своих составляющих характеристик используются мультимодально: как системно, так и местно.

Эстролеодержащие препараты обладают множеством положительных эффектов: избирательно действуют на урогенитальный тракт, восстанавливают нормальную микрофлору и физиологию pH влагалищного содержимого, улучшают пролиферацию слизистой оболочки наружных половых органов, уменьшают вероятность возникновения инфекций мочеполовой системы, предотвращают явления мочевого недержания.

Клинические исследования по использованию препаратов класса стероидных гормонов весьма обширны, в основном освещают их положительные характеристики, иллюстрируют многочисленные возможности терапевтических подходов применения в различные периоды наступления климактерия и возникновения урогенитальных расстройств. Однако обзор современной литературы показал, что исследования, касающиеся преимуществ и недостатков различных путей и форм введения при использовании препаратов с эстриолом, весьма разрозненны, не систематизированы. По-прежнему дискуссионен вопрос о целесообразности и возможностях комбинированной менопаузальной терапии и уровнях её действия.

Согласно данным обследований пациенток в климактерии, решение вопроса о выборе системной или местной менопаузальной терапии в каждом случае решается индивидуально, с учётом качества жизни и приоритетов здоровья, зависит от многих факторов: жалоб, возраста, продолжительности менопаузального периода, необходимости профилактики и терапии системных и местных проявлений климактерия, с учётом всевозможных рисков: венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС, фоновых и онкологических заболеваний.

Установлено, что комбинированная гормональная терапия назначается при выраженной атрофии, на фоне проводимой системной заместительной гормональной терапии, рекомендуется в первые месяцы применения системного заместительного гормонального лечения. При этом частота назначения комбинированной гормональной терапии составляет 20–22% пациенток, получающих системную заместительную гормональную терапию. Исследования показали, что при лёгкой степени генитоуринарного синдрома

в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией препарат с эстриолом целесообразно применять местно, кратностью до двух раз в неделю. При средней тяжести проявлений урогенитальных расстройств рекомендуется ежедневный приём препарата эстрогена локально, в составе менопаузальной гормональной терапии в течение 2–3 недель, с переходом на поддерживающую терапию 2 раза в неделю.

В случае тяжёлой степени симптомов генитоуринарного синдрома к менопаузальной гормональной терапии после консультирования урологом добавляют медикаменты, увеличивающие тонус мышечной стенки мочевого пузыря: Уротол, Дриптан. При этом оправданно сочетание местной и системной менопаузальной гормональной терапии до 6 месяцев, с решением вопроса о типе пролонгируемой терапии.

Препараты эстрогенового ряда различны не только по терапевтическому спектру действия, но и по способам их введения, что в дальнейшем обеспечивает принципиальные различия в клинико-фармакологическом действии данных медикаментов. Исследованиями установлено значимое превосходство местного, именно вагинального использования эстрогенной терапии, в сравнении с системным пероральным способом введения, при обострении симптомов урогенитальной атрофии. Также доказано, что интравагинальный путь введения эстриолсодержащих препаратов более физиологичен, способствует постепенному поступлению и лучшей концентрации активного вещества в системный кровоток, точно воспроизводит ситуацию, свойственную нормальной микрофлоре и физиологии влагалища, нежели пероральный путь применения рассматриваемых препаратов. Кроме того, топическая терапия эстрогенами не оказывает отрицательного влияния на печёночный метаболизм, обладает минимальными побочными эффектами.

Известно, что пероральный приём эстрогенных препаратов связан с дополнительным риском тромбообразования. Активизирующиеся эстрогеновые рецепторы повышают экспрессию генов, ответственных за синтез факторов свёртывания XII и V. Вследствие повышения прокоагулянтной активности крови на фоне терапии существенно увеличивается риск тромбоза.

Выявлено, что лечение генитоуринарного синдрома натуральными эстрогенами системно, используя таблетированные формы выпуска, возможно при наличии дискомфорта при использовании местных форм и у тучных женщин старше 65 лет. При выборе метода локального применения препаратов с эстриолом необходимо решить задачу о том, какие формы данных медикаментов целесообразны в разных клинических ситуациях. В результате проведенных исследований отмечено, что форма выпуска препаратов в виде свечей показана: пациенткам в возрасте 45 и более лет в

качестве менопаузальной гормональной терапии для лечения вульвовагинальной атрофии; женщинам, которым противопоказана системная менопаузальная гормональная терапия при ряде соматических заболеваний, отягощённом гинекологическом анамнезе; в качестве пред- и послеоперационной терапии в постменопаузе, при оперативных вмешательствах влагалищным доступом.

Применение интравагинальных форм эстриолсодержащих медикаментов производится с целью дифференциальной диагностики при сомнительных результатах цитологического исследования шейки матки с подозрением на онкологический процесс на фоне атрофии. Механизм действия при данном способе терапии таков: под влиянием эстриола атрофический эпителий пролиферирует, превращаясь в нормальный, а характеристика диспластичного эпителия при этом не изменяется.

Эстриол в форме крема – препарат для локального применения с установленной точностью дозирования, содержит дополнительные компоненты: молочную кислоту – обеспечивающую оптимальную среду и кислотность лактобактерий, цетилпальмитат – значительно усиливающий регенерацию и заживление тканей, хлоргексидина дигидрохлорид – являющийся известным антисептиком. Ввиду такого уникального состава крем с эстриолом незаменим в лечении рецидивирующих урогенитальных инфекций в климактерии. Его назначают пациенткам при вышеперечисленных показаниях, а также пожилым женщинам, которым не удобно вводить свечи в силу различных проблем опорно-двигательного аппарата, при эндокринно-обменных нарушениях; пациенткам, ведущим активную половую жизнь, в качестве дополнительной смазки как лубрикант для устранения сухости; незаменим у женщин с укорочением влагалища после хирургических операций влагалищным доступом; у пациенток при опущении и выпадении наружных половых органов; женщинам, которым необходима экономичность лечения, так как одной упаковки крема хватает на 4 месяца поддерживающей терапии, что в денежном выражении составляет 73 рубля в неделю.

Положительный эффект при использовании крема с эстриолом зарегистрирован как вариант локальной гормонотерапии при склероатрофическом лишае. Доказано, что кортикостероиды, назначаемые традиционно при этой нозологии, действуют изолированно, лишь устраняя зуд, не воздействуя патогенетически. Кроме того, длительное использование данных медикаментов нежелательно, способствует возникновению иммуносупрессии, отёкам, гирсутизму, нейроэндокринным нарушениям. Отмечается истончение кожи вульвы за пределами очагов склероатрофического лишая, с её дальнейшей атрофией и ранимостью. В настоящее время кортикостероиды показаны при плоскоклеточной гиперплазии вульвы, а в случае склероатрофического лишая они

нежелательны, способствуют более выраженной степени вагинальной атрофии, склерозированию слизистой оболочки урогенитального тракта, а также образованию рубцов за счёт дегидративного торможения синтеза коллагена.

Необходимо отметить, что в любой форме выпуска эстриолсодержащая гормональная терапия применима один раз в сутки, не рекомендуется сочетание системных и местных форм. Пациентки при возникновении кровянистых выделений из влагалища при использовании локальной гормональной терапии должны обязательно обратиться к врачу акушеру-гинекологу, а женщины с анамнезом, отягощённым по онкопатологии, перед этим лечением должны проконсультироваться у врача-онколога.

Учитывая данные современной литературы, можно сделать выводы об очевидном более безопасном профиле локального применения эстрогенсодержащих препаратов. Интравагинальное применение, и воздействие непосредственно на влагалищный биотоп, минимизирует степень системной абсорбции, увлажняет и восстанавливает структуру урогенитального тракта, защищает от рецидивирующих инфекций, более экономично, позволяет избежать обострения соматических заболеваний, удобно в использовании, может применяться пожизненно. Все эти составляющие дают дополнительные бонусы для более широкого применения местных форм эстриола и открывают новые горизонты для их использования при различных гормонально зависимых процессах.

Потребность в пролонгировании лечения, как и наличие показаний и противопоказаний для менопаузальной терапии, должны периодически пересматриваться, несмотря на продемонстрированную и доказанную возможность длительного применения поддерживающей локальной менопаузальной терапии.

Таким образом, обзор современной литературы показал обоснованность гормонофобии менопаузальной гормональной терапии, особенно в контексте её локального применения. Препараты натуральных стероидных гормонов, применяемые интравагинально, более эффективны, могут быть рекомендованы в качестве терапевтического стандарта для коррекции генитоуринарного синдрома.

Следует помнить, что симптомы вагинальной атрофии довольно часто возобновляются, и вовремя невосполненный дефицит эстрогенов может не только ухудшить качество жизни социально активной женщины, но и создать дополнительный риск для её здоровья в целом, а своевременно и рационально подобранная терапия способна вернуть пациенткам радость бытия и активное, здоровое долголетие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.В., Балан В.Е. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Москва, 2015. / Sukhih G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.V., Balan V.E. et al. Menopausal hormone therapy and health maintenance in women of middle age. Clinical recommendations (Therapeutic Protocol). Moscow, 2015.
2. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн. «Медицина климактерия» под ред. Сметник В.П. ООО «Издательство Литера» 2006; С. 217- 90./Balan V.E., Smetnik V.P., Ankirskaya A.S. et al. Urogenital disturbances and menopause. In the book Medicine of Menopause ed. by Smetnik V.P. LLC Publishing House Litera 2006; P.217-90.
3. Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). Акушерство и гинекология. 2016; 5: 138-144./Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Diagnostics and therapy of genitourinary menopausal syndrome in patients in periand postmenopause (short clinical recommendations). Akusherstvo I Ginekologia.2016; 5: 138-144.
4. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 7-10./Smetnik V.P. Genitourinary menopausal syndrome: a new term, justification and discussion. Akusherstvo I Ginekologia. 2016; 4: 7-10.