

РОЛЬ ЭСТРИОЛА В ЛЕЧЕНИИ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

© Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский медицинский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Исследования последних десятилетий показывают неуклонный рост средней продолжительности жизни человека, и женщины в частности. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует к 2030 г. четырехкратное увеличение численности женщин старше 70 лет, при этом многие из них в возрасте после 45 лет могут столкнуться с проблемами климактерического периода. Климактерий является физиологическим состоянием в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходят постепенное снижение и выключение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов. Генитоуринарный синдром встречается у каждой третьей женщины в этом периоде. Эстриол — основной эстроген, который таргетно решает проблемы, обусловленные эстрогенной недостаточностью: диспареунии, сухости и зуда во влагалище и нижних отделах мочевого тракта, нарушения мочеиспускания, умеренного недержания мочи, а также рецидивирующего вульвовагинита и цистита. Вульвовагинальная дистрофия у женщин старшей возрастной группы — это мультидисциплинарная проблема на стыке гинекологии, урологии и дерматологии, которая может и должна быть решена для предотвращения более тяжелой гинекологической и урологической патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эстриол; вульвовагинальная атрофия; генитоуринарный синдром; постменопауза; недержание мочи.

THE ROLE OF ESTRIOL IN THE TREATMENT OF ATROPHY OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE LOWER GENITOURINARY TRACT IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Studies of recent decades show a steady increase in the average life expectancy of a person, and women in particular. The World Health Organization predicts a four-fold increase in the number of women over 70 by 2030, and many of them over the age of 45 may face menopausal problems. Menopause is a physiological state in a woman's life, during which, against the background of age-related changes, there is a gradual decrease and shutdown of ovarian function and the cessation of estrogen production. Genitourinary syndrome occurs in every third woman in this period. Estriol is the main estrogen that specifically addresses problems associated with estrogen deficiency: dyspareunia, dryness and itching in the vagina and lower genitourinary tract, urinary incontinence, moderate urinary incontinence, and recurrent vulvovaginitis and cystitis. Vulvovaginal dystrophy in women of the older age group is a multidisciplinary problem at the intersection of gynecology, urology and dermatology, which can and should be solved to prevent more severe gynecological and urological pathologies.

KEYWORDS: estriol; vulvo-vaginal atrophy; genitourinary syndrome; postmenopause; urinary incontinence.

Современная демографическая ситуация характеризуется увеличением продолжительности жизни, а следовательно, и ростом популяции пожилых людей. В России количество женщин перименопаузального возраста составляет более 21 млн [1].

Согласно мировым статистическим данным, средний возраст наступления менопаузы у женщин во всем мире составляет 48,8 года с колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания, в РФ он колеблется от 49 до 51 года [2–4]. К 2030 г., по демографическим прогнозам, более 1,2 млрд женщин вступят в период менопаузы [2].

Климактерический период — физиологический период, в течение которого на фоне возрастного снижения

и последующего «угасания» функции яичников происходит биологическая трансформация различных функций женского организма, изменяется работа отдельных структур центральной нервной системы, активность вегетативной нервной системы, повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в значительной мере обусловленных снижением сосудистой эластичности [1].

В настоящее время медицинская общественность проявляет все больший интерес к актуальному междисциплинарному направлению — anti-age медицине (медицине «антистарения»), целями которой являются индивидуализация выявления инволюционных изменений организма и комплексный междисциплинарный подход при их коррекции.

Симптомы генитоуринарной атрофии, согласно мировой статистике, есть у 50% женщин в возрасте 55–80 лет, но только 11% из них будут говорить о ней как о жалобе и проблеме [3], согласно данным по европейской популяции, один и более симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА) имеют до 57,5% пациентов и не получают при этом никакого, в т.ч. патогенетического, лечения [4]. Интенсивность симптомов ВВА имеет прямую корреляцию со снижением качества жизни женщины в мено- и постменопаузе [5].

Не стоит забывать, что гипоэстрогенные состояния на уровне гениталий, в том числе связанные с гипоталамической аменореей или первичной недостаточностью яичников и с явлениями симптоматической ВВА, могут возникнуть у женщин любого возраста [6]. Факторами риска ВВА принято считать: менопаузу, двустороннюю овариэктомию, преждевременную недостаточность яичников, курение, злоупотребление алкоголем, половое воздержание и снижение половой активности, отсутствие родов через естественные родовые пути, другие причины низкого уровня эстрогена (например, послеродовой период, гипоталамическая аменорея), лечение онкологических заболеваний, включая лучевую терапию органов малого таза, химиотерапию и гормональную терапию [7]. Вульвовагинальные симптомы в менопаузе могут быть следующего генеза: инфекционного, воспалительного, психологического (и быть продолжением проблемы в репродуктивном периоде), как правило, это 2 причины и более. Поэтому клиницисту необходим тщательный сбор анамнеза для верификации причины жалоб и разработки индивидуального подхода к лечению конкретной причины.

С какими же жалобами может прийти пациентка на прием к гинекологу в постменопаузе, помимо «приливов»? Как правило, женщина будет предъявлять жалобы на сухость и зуд во влагалище, боль при половых актах, учащенное болезненное мочеиспускание, частые обострения хронического цистита, недержание мочи при позыве. На первый взгляд может показаться, что это проблема урологическая, но все-таки следует помнить: происходит модификация скелетной мускулатуры мышц тазового дна, и следовательно, основной причиной урогенитальных проблем будет несостоятельность мышц тазового дна на фоне эстрогенного дефицита [8, 9]. Как мы видим, проблема ВВА при генитоуринарном синдроме у женщин старшей возрастной группы мультидисциплинарная.

Диагноз основывается на базе индивидуального консультирования. Иногда пациентка точно и четко описывает симптомы ВВА, но часто возможно диагностировать эту патологию путем сбора разнообразных жалоб, которые в первую очередь свидетельствуют о снижении качества жизни женщины [10]. В Европе существует опросник вагинального старения (DIVA) — это структурированная шкала для опроса, предназначенная для оценки состояния здоровья влагалища в рамках повседневной жизни женщин, которое отражает эмоциональный комфорт, сексуальную функцию, самооценку и удовлетворение [11]. В РФ такой опросник пока не получил валидации русскоязычной версии.

Идеальная профилактика ВВА у женщин старшей возрастной группы — это поддержание достаточного уровня эстрогенов в пременопаузальном возрасте, этого воз-

можно достичь только в рамках персонализированного консультирования [3]. В реальной клинической практике, к сожалению, мы это видим крайне редко, и речь идет уже о необходимости не превентивной, а терапевтической медицины. По данным статистики, лечение как в рамках менопаузальной гормональной терапии (МГТ), так и местными эстрогенами начинается крайне поздно (когда клиническая картина уже наиболее яркая) [4]. Нужно отметить, что и сами женщины не считают нужным сказать о жалобах, которые они называют следующим образом: «у всех так», «мне стыдно, я смущаюсь», «старею, не молодею». Генитоуринарный синдром в мено- и постменопаузе остается крайне недооцененной проблемой женщин старшей возрастной группы [12].

Согласно клиническим рекомендациям Международного общества по менопаузе (2020), выбор терапии зависит от тяжести симптомов, эффективности и безопасности лечения для конкретного пациента и его потребностей. Негормональные методы лечения, доступные без рецепта, способствуют облегчению для большинства женщин при легком течении ВВА в менопаузе. Низкие дозы вагинальных эстрогенов, вагинального дегидроэпиандростерона (ДГА)*, системная терапия эстрогенами и оспемифеном* являются эффективными методами лечения умеренного и тяжелого течения ВВА в менопаузе. При введении низких доз вагинального эстрогена, ДГА или оспемифена прием гестагена не показан. В настоящее время недостаточно данных для подтверждения безопасности вагинального эстрогена, ДГА или оспемифена у женщин с ВВА в менопаузе и раком молочной железы (необходима консультация онколога) [13]. Согласно европейскому протоколу (2020), золотым стандартом лечения ВВА в менопаузе является эстрогенсодержащая терапия, использование которой рекомендуется при умеренных и тяжелых степенях ВВА в менопаузе, которые не купируются негормональными методами. Можно использовать в сочетании с негормональными методами лечения [12].

При этом, согласно протоколу использования локальных форм эстрогенов для лечения постменопаузальной ВВА (EMAS, 2021), самые низкие задокументированные дозы с доказанной эффективностью — это эстриол 30 мкг (0,03 мг) и эстрадиол 4 мкг (0,04 мг) при введении 2 раза в неделю. Абсорбция зависит от дозы, а для продуктов с эстриолом отсутствует преобразование в более мощные эстрогены, такие как эстрадиол или эстрон [44]. Эффективность локальных форм эстриола дозозависима. EMAS clinical guide (2021) ссылается на исследование Griesser H., 2012: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности суппозиторий, содержащих 0,2 мг и 0,03 мг эстриола, где большее улучшение наблюдалось при дозе 0,2 мг эстриола [45]. В исследованиях изучались суточные дозы локальных форм эстриола от 0,5 до 1 мг. Также EMAS (2021) ссылается на систематический обзор C. Rueda, где были показаны эффективность и безопасность эстриола для лечения ВВА у женщин в постменопаузе [46]. Используемые суточные дозы эстриола в метаанализе Cardozo L.D. составили от 0,5 до 3,5 мг. В Кохрейновском обзоре (2016) при ВВА были включены суточные дозы от 0,5 мг до 1 мг [47].

* Не зарегистрирован в РФ.

Таблица 1. Классификация доз эстриола, зарегистрированных в РФ

	Ультранизкая доза	Низкая	Стандартная	Высокая
	0,03 мг	0,2 мг	0,5 мг	1–5 мг*
Препарат	Гинофлор	Триожиналь	Овестин	
Состав	Эстриол 0,03 мг+лиофилизат Lactobacillus acidophilus (50 мг)	Эстриол 0,2 мг+прогестерон 2 мг+лиофилизированная культура лактобактерий L. casei rhamnosus Doderleini	Эстриол 0,5 мг	

*Не зарегистрирован в РФ. Используется при лечении пролапса тазовых органов и недержания мочи.

Учитывая разнообразие доз эстриола, используемых в препаратах, нами была разработана классификация доз эстриола, зарегистрированных в РФ, по аналогии с системными формами эстрогенов, представленная в табл. 1.

Согласно российскому протоколу (2020), рекомендуемым методом лечения следует считать при отсутствии противопоказаний локальную гормональную терапию:

- эстриол, 1 мг/г (крем вагинальный). Интравагинально, по 1 дозе (0,5 мг) ежедневно перед сном в течение 2 нед (максимально до 4 нед), затем постепенное снижение дозы до 2 введений в неделю (поддерживающая терапия);
- эстриол, 0,5 мг (один суппозиторий в сутки в течение первых 2 нед (максимально до 4 нед) с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на облегчении симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т.е. 1 суппозиторий 2 раза в неделю)). Длительность лечебного курса составляет в среднем 2–4 нед, после чего назначают поддерживающую дозу 1–2 раза в неделю на постоянной основе.

Протокол подчеркивает, что симптомы часто возвращаются после прекращения лечения [14].

В 2021 г. был проведен анализ 29 рандомизированных клинических исследований с включением более 8 тыс. пациенток для сравнения нескольких методов лечения (негормональных и гормональных), результатами которого стали следующие выводы:

- лазерная терапия оказала отличный эффект при сухости влагалища, диспареунии, недержании мочи, увеличении параэпителиальных клеток;
- локальный эстроген также оказывал значительное влияние на эти аспекты, хотя его действие было хуже, чем при лазерной терапии;
- лазерная терапия с последующим введением вагинального эстрогена дает лучшие клинические результаты по большинству аспектов. Кроме того, они несут относительно низкий риск развития нежелательных явлений;
- терапия оспемифеном** превосходила лазерную и вагинальную терапию эстрогенами в улучшении сексуальной функции, однако она создает высокий риск развития побочных эффектов и гиперплазии

** Оспемифен (торговые марки Osphena и Senshio производства Shionogi) является селективным модулятором рецепторов эстрогена (SERM), действующим аналогично эстрогену на эпителий влагалища, увеличивая толщину стенки влагалища, что, в свою очередь, уменьшает боль, связанную с диспареунией. Препарат был одобрен FDA в феврале 2013 г. и Европейской комиссией по маркетингу в ЕС в январе 2015 г. Не зарегистрирован в РФ.

эндометрия. Увлажняющий крем/лубрикант был эффективен при диспареунии [15, 16].

Следует подчеркнуть, что 2/3 женщин с жалобами на ВВА в менопаузе не довольны и не удовлетворены лечением [4]. Как правило, женщины применяют негормональные непатогенетические методы лечения: различные смазки, средства на основе гиалуроновой кислоты и т.д. Женщины, применяющие МГТ, также попали в эту статистическую группу. Согласно клиническому протоколу 2016 г. (Международное общество по менопаузе (IMS)), применение системной МГТ не предотвращает развитие недержания мочи и не имеет преимуществ перед низкодозированными топическими препаратами эстрогенов при ведении пациенток с урогенитальной атрофией или рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (уровень доказательности В), лечение следует начинать рано, прежде чем произошли необратимые атрофические изменения, его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ (уровень доказательности В) [17].

Большинство авторов и все клинические протоколы по ведению пациенток с ВВА в мено- и постменопаузе рекомендуют патогенетическое лечение — применение эстрогенсодержащей терапии таргетно, т.е. интравагинально. Почему эстриол, а не другие эстрогены?

Еще с 1990-х гг. было показано, что эстриол, применяемый вагинально:

- не оказывает системного эффекта;
- не оказывает пролиферирующего эффекта на эндометрий;
- не повышает уровень эстрогенов в сыворотке крови;
- за счет микронизированной формы обеспечивает максимальную всасываемость молекулы [18, 24];
- оказывает селективное действие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру;
- имеет короткий период действия (1–4 ч) [23];
- имеет модификации вагинальной флоры [25];
- стимулирует пролиферацию и созревание вагинального эпителия, способствует высвобождению гликогена, низкому рН влагалища [25].

ВОЗ призывает по возможности переходить на биоидентичные (молекулярно идентичные эндогенным гормонам, вырабатываемым женским организмом) гормональные субстанции у женщин в менопаузе, стремясь к максимальной эффективности и, главное, — безопасности [19].

Нанотехнологии являются междисциплинарной научной областью, которая в настоящее время претерпевает большое развитие. Нанонизированные и микронизированные формы лекарственных средств позволяют

улучшить биодоступность, растворимость и стабильность препаратов. Основной областью применения нанотехнологий в медицине является разработка микро- и наночастиц (МЧ, НЧ), содержащих биоактивные молекулы или контрастные вещества, для различных биомедицинских применений. Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых биологических активных молекул или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм: микронизированных, нанонизированных, в виде МЧ, НЧ или «тройных» частиц, предназначенных для различного локального введения. По этим причинам микронизация трудно растворимых препаратов является наиболее подходящим решением. Микронизированные препараты могут входить в состав таблеток, спреев, мазей, кремов. Такие препараты используются для лечения широкого спектра заболеваний (в кардиологии, пульмонологии, гинекологии) [20–22]. Микронизация эстриола позволяет не только решать вопросы на уровне тканей вульвы и влагалища, но и оказывать протективный эффект на нижние отделы мочевой системы. Интравагинальное введение улучшает уrogenитальную атрофию и симптомы недержания мочи, что отмечено при кольпоскопии и измерении уретрального давления [25]. Исследование 206 женщин в постменопаузе, которые интравагинально вводили эстриол (начиная с 1 мг в день)*** и применяли реабилитацию тазового дна, показало облегчение симптомов уrogenитального старения: улучшение результатов по данным кольпоскопии, достижение максимального уретрального давления, отмечены давление закрытия уретры и коэффициент передачи абдоминального давления на проксимальный отдел уретры [26]. Эстриол (0,5 мг через день**) был столь же эффективен, как эстрадиол*, вводимый через вагинальное кольцо, для облегчения симптомов недержания мочи [27]. Положительный эффект при урологической патологии отмечен в клинических рекомендациях 2020 г.: «Рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи проводить пациенткам постменопаузального возраста с недержанием мочи вагинальную терапию эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения), при наличии симптомов вульвовагинальной атрофии» [9].

За счет каких же еще механизмов мы видим протективный таргетный эффект эстриола? Матричные металлопротеазы (ММП-2 и -9) и катепсины ответственны за разрушение коллагена у женщин в постменопаузе. Увеличение дисфункции фибробластов — одна из важнейших причин влагалищной атрофии, и терапия местным эстрогеном направлена на восстановление выработки коллагена и подавление экспрессии ММП (к сожалению, не влияет на стрессовое недержание мочи). При сравнении различных схем лечения (ДГА*, предшественниками эстрогена, тестостероном*, местным эстрогеном) было выявлено, что более высокая плотность коллагена наблюдалась именно на фоне терапии местными эстрогенами [33]. Следует помнить, что у женщин с выпадением влагалища происходят

замена коллагена I типа на коллаген III типа, редифференцировка гладких мышц в миофибробласты и мышечные архитектурные изменения наблюдались в передней стенке влагалища. Потеря коллагена связана как с гипоэстрогенией, так и с генетическими факторами [34, 35].

Референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного препарата. В качестве референтного лекарственного препарата для медицинского применения обычно используется оригинальный лекарственный препарат. Следует подчеркнуть, что все положительные эффекты, описанные выше, касаются в полной мере оригинального препарата с микронизированным эстриолом. Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) — лекарственный препарат для медицинского применения, который имеет эквивалентный референтному лекарственному препарату качественный состав и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которых соответствующему референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями. Взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющих эквивалентные ему:

- качественный и количественный состав действующих веществ;
- состав вспомогательных веществ;
- лекарственную форму;
- способ введения [28].

Согласно Информационному письму специалистам здравоохранения от 01.06.2022 г., опираясь на государственный документ (Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360)), «в обновленный (дополненный) Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов вошли нижеперечисленные лекарственные препараты, не являющиеся взаимозаменяемыми референтному лекарственному препарату, эстриол, крем вагинальный, 1 мг/сут (Овестин): крем вагинальный Орниона, вагинальные суппозитории Овипол Клио, вагинальные суппозитории Эстрокад» [31]. Эти важные аспекты важно и нужно учитывать лечащему врачу для достижения максимальной эффективности в лечении и, конечно же, безопасности проводимой терапии.

Таким образом, механизм положительного влияния эстриола при интравагинальном использовании заключается в следующем:

- запускает процессы обновления клеток эпителия, способствуя физиологической десквамации клеток уретры, а главное, их естественной замене на новые;
- увеличивает содержание коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры;
- способствует созреванию эпителия, нормализации pH за счет активности собственной микрофлоры.

* Не зарегистрирован в РФ.

*** Режим дозирования, не зарегистрированный в РФ.

Одними из главных отличий и удобств применения вагинального эстриола являются:

- возможность назначения женщинам в возрасте старше 60 лет;
- отсутствие ограничений для перерывов и возобновления приема этих препаратов, в зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с lubricантами;
- положительный частичный эффект таргетной гормонотерапии, в т.ч. при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии [29].

«Девизом» клинических рекомендаций NICE (2015) стала фраза «интравагинальный эстроген можно использовать столько, сколько нужно» [30].

Российский клинический протокол и международные клинические рекомендации подчеркивают, что если речь идет только о наличии ВВА у женщины в мено- и ранней постменопаузе, то системная МГТ не у всех и не всегда решит проблему, поэтому предпочтение отдается интравагинально вводимому эстриолу [4–5, 13, 29, 31].

Все больше появляется исследований по положительному влиянию андрогенов при ВВА у женщин в мено- и постменопаузе. Данные об андрогенном воздействии на эпителиальный слой противоречивы в рамках ВВА (т.к. рецепторы к андрогенам расположены на проксимальных концах нервных окончаний, присутствуют в эпителиальном слое и собственной пластинке, а также в мышечном слое). Недостаток тестостерона считается причиной уменьшения смазки влагалища и сексуальной дисфункции, однако изначально местное применение тестостерона привело к уменьшению кератинизации и увеличению муцификации. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить безопасность, дозозависимость данной терапии [35–38].

Также активно обсуждается применение интравагинального геля с ДГА* при ВВА, который связан с локальной ароматизацией андростендиона и тестостерона в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). После менопаузы секреция эстрогена яичниками прекращается, а уровень его в сыворотке остается в биологически неактивных концентрациях, в результате чего ДГА становится единственным источником эстрогенов и андрогенов, превращенных в периферических тканях [35, 38–41]. В Российской Федерации ДГА зарегистрирован только в виде БАД.

Интравагинально вводимый эстриол при ВВА в мено- и постменопаузе соответствует основным четырем основополагающим принципам медицины: персонализации (врач и пациент выбирают удобную форму для каждого: крем или суппозитории), предикции (врач проговаривает с пациенткой факторы риска ВВА для усиления эффекта от терапии), превентивности (своевременное назначение местной терапии эстрогенами в необходимой дозе), партисипативности (индивидуальное консультирование и донесение мысли о длительности терапии — вовлекает пациентку в процесс терапии). Данные принципы также отражены в российских клинических рекомендациях:

- «Менопауза и климактерическое состояние у женщин»: рекомендуется назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС [29];
- «Недержание мочи»: рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи проводить пациенткам постменопаузального возраста вагинальную терапию эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения), при наличии симптомов ВВА [9];
- «Выпадение женских половых органов»: рекомендовано всем пациенткам с пролапсом тазовых органов и атрофией слизистой влагалища использование локальных форм эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, повышения репаративно-регенеративных свойств слизистой влагалища [42];
- «Цистит у женщин»: пациентам с рецидивирующим (хроническим) циститом у женщин в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстрогензаместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов. По данным ВОЗ, в большинстве стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет колеблется от 27 до 32 лет. С каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период менопаузы. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая «классические» проблемы: вазомоторную симптоматику, нарушения психологического здоровья, урогенитальные расстройства, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания. Эстриол, ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы, является одним из эффективных, приемлемых и безопасных методов терапии при различных гинекологических состояниях, связанных с эстрогенным дефицитом слизистой оболочки нижних отделов мочевого тракта в постменопаузе. Рандомизированные клинические исследования показали не только эффективность локальной эстрогенотерапии в лечении ВВА как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной МГТ, но, главное, — безопасность данного вида терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

* не зарегистрирован в РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №9. — С. 165-172. [Andreeva EN, Sheremet'yeva EV. Mental aspects and fat metabolic disturbance in menopause. *Obstetrics and gynecology*. 2019;(9):165-172. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.165-172>
2. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котова Ю.В., и др. Методические рекомендации «Профилактика преждевременного старения у женщин». М; 2018. [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaia IuV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii «Proflaktika prezhdvremennogo starenia u zhenshin»*. Moscow: 2018. (In Russ.)].
3. Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009;12(4):279-285. doi: <https://doi.org/10.1080/13697130902814751>
4. Panay N, Palacios S, Bruyniks N, et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124(4):55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.013>
5. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-291. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
6. Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):508-516. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000380>
7. Vieira-Baptista P, Donders G, Margesson L, et al. Diagnosis and management of vulvodynia in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018;(108):84-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.003>
8. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric*. 2015;18(S1):18-22. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>
9. Российское общество урологов. *Клинические рекомендации. Недержание мочи у взрослых*. М.: МЗ РФ; 2020. [Rossiiskoe obshchestvo urologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Nderzhanie mochi u vzroslykh*. Moscow: MZ RF; 2020. (In Russ.)].
10. Krychman M, Graham S, Bernick B, et al. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
11. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, et al. Day-to-day impact of vaginal aging questionnaire. *Menopause*. 2015;22(2):144-154. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000281>
12. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et al. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7586>
13. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et al. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
14. Аполихина И.А., Юренева С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — №12. — С. 4-8. [Apolikhina IA, Iureneva SV, Malyskhina DA. Genitourinary menopause syndrome: modern approaches to diagnosis and treatment // *Obstetrics and gynecology*. 2020;(12):4-8. (In Russ.)].
15. Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors – Systematic Review. *Maturitas*. 2021;143(9):47-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.010>
16. Li B, Duan H, Chang Y, Wang S. Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: A Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. *Pharmacol Res*. 2021;164(9):105360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105360>
17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
18. Punnonen R, Vilksa S, Grönroos M, Rauramo L. The vaginal absorption of oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas*. 1980;2(4):321-326. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(80\)90034-1](https://doi.org/10.1016/0378-5122(80)90034-1)
19. Reed-Kane D. Natural hormone replacement therapy: What it is and what consumers really want. *Int J Pharmaceut Compounding*. 2001;5(5):332-335.
20. Khan IU, Serra CA, Anton N, et al. Microfluidic conceived Trojan microcarriers for oral delivery of nanoparticles. *Int J Pharm*. 2015;493(1-2):7-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.028>
21. Anton N, Jakhmola A, Vandamme TF. Trojan microparticles for drug delivery. *Pharmaceutics*. 2012;4(1):1-25. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010001>
22. Li X, Anton N, Ta TM, et al. Microencapsulation of nanoemulsions: novel Trojan particles for bioactive lipid molecule delivery. *Int J Nanomedicine*. 2011;(6):1313-1325. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S20353>
23. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний // *Медицинский Совет*. — 2017. — №2. — С. 8-13. [Prilepskaya VN, Nazarenko EG. Estrilol in therapy of various gynecological diseases. *Medical Council*. 2017;(2):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-8-13>
24. Vooijs GP, Geurts TBP. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estrilol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;62(1):101-106. doi: [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02170-C](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02170-C)
25. Ali ES, Mangold C, Peiris AN. Estrilol: emerging clinical benefits. *Menopause*. 2017;24(9):1081-1085. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000855>
26. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, et al. Effects of intravaginal estrilol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(2):397-403. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1955-1>
27. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestrilol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2000;107(8):1029-1034. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb10408.x>
28. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 14.07.2022) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 14.07.2022) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (In Russ.)].
29. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние женщины*. М.: МЗ РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny*. Moscow: MZ RF; 2021. (In Russ.)].
30. Lumsden MA, Davies M, Sarri G. Diagnosis and Management of Menopause. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1205. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2761>
31. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360). [Vzaimozameniaemye lekarstvennyye preparaty (p. 4 ch. 4 st. 3 Federal'nogo zakona ot 27.12.2019 № 475-FZ, p. 8 postanovleniia Pravitel'stva ot 05.09.2020 № 1360) (In Russ.)].
32. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509-522. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>
33. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017;24(4):452-461. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000768>
34. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sferra R, et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Histochem*. 2016;60(1):33-38. doi: <https://doi.org/10.4081/ejh.2016.2604>
35. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(7):821-835. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1574752>
36. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, et al. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):558-571. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005>
37. Pessina MA, Hoyt RF, Goldstein I, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology*. 2006;147(1):61-69. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-0870>

38. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5- α reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril*. 2003;79(4):925-931. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04923-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04923-3)
39. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, et al. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med*. 2015;12(12):2401-2412. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.13045>
40. Merritt P, Stangl B, Hirshman E, Verbalis J. Administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) increases serum levels of androgens and estrogens but does not enhance short-term memory in post-menopausal women. *Brain Res*. 2012;(1483):54-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.015>
41. Labrie F, Martel C, Balsler J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(1):30-43. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181e195a6>
42. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Выпадение женских половых органов*. М.: МЗ РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Vypadenie zhenskikh polovykh organov*. Moscow: MZ RF; 2021. (In Russ.)].
43. Российское общество урологов. *Клинические рекомендации. Цистит у женщин*. М.: МЗ РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo urologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Tsistit u zhenshchin*. Moscow: MZ RF; 2021. (In Russ.)].
44. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide *Maturitas* 2021;148:55-61. Available from: <https://emas-online.org/emas-clinical-guides/>
45. 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 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>
46. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321-330. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
47. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(11). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [**Ekaterina V. Sheremetyeva**, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочепоолового тракта в постменопаузе // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — 157-163. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13198>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Sheremetyeva EV. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):157-163. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13198>