

Коррекция симптомов вагинальной атрофии при терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона

Т. А. Обоскалова^{1, 2}, И. В. Лаврентьева¹, О. В. Прохорова^{1, 3}, А. В. Воронцова^{1, 2}

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

² Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

³ Детская городская больница № 10. Городской перинатальный центр, г. Екатеринбург

Цель исследования: улучшение исходов лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) и повышение качества жизни пациенток за счет местной коррекции симптомов вагинальной атрофии.

Дизайн: открытое проспективное неконтролируемое исследование.

Материалы и методы: У 30 женщин с симптомами вагинальной атрофии, получающих терапию а-ГнРГ, оценивали жалобы по визуальной аналоговой шкале, подсчитывали индекс вагинального здоровья (ИВЗ), измеряли кислотность вагинальной среды и количество *Lactobacillus casei rhamnosus* Döderlein до лечения, в процессе и после окончания терапии препаратом, содержащим 0,2 мг эстриола, 2,0 мг прогестерона и 341 мг *L. casei rhamnosus* Döderlein (Триожиналь).

Результаты. Через 8 недель лечения у всех пациенток количество *L. casei rhamnosus* Döderlein вернулось к норме, уровень pH снизился с $6,02 \pm 0,1$ до $4,10 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), ИВЗ вырос с $2,1 \pm 0,2$ балла до $4,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$). По клиническим показателям и субъективным оценкам исчезли сухость, жжение, зуд влагалища, значительно снизилась интенсивность диспареунии. За время исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение. Применение препарата Триожиналь способствует устранению клинических проявлений вагинальной атрофии и улучшает качество жизни женщин, получающих лечение а-ГнРГ.

Ключевые слова: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, вагинальная атрофия, эстриол, Триожиналь.

Managing Symptoms of Vaginal Atrophy during Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

T. A. Oboskalova^{1, 2}, I. V. Lavrentieva¹, O. V. Prokhorova^{1, 3}, A. V. Vorontsova^{1, 2}

¹ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg

² City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg

³ Pediatric City Hospital No. 10; City Perinatal Center, Ekaterinburg

Study Objective: To improve the outcome of treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) and to improve patients' quality of life by using local therapies to relieve symptoms of vaginal atrophy.

Study Design: This was an open-label, prospective, non-controlled study.

Materials and Methods: In 30 women who had symptoms of vaginal atrophy and used GnRH-a, complaints were assessed, using a visual analogue scale; a vaginal health index (VHI) score was calculated; vaginal pH was measured; and the number of *Lactobacillus casei* var. *Rhamnosus* Döderlein was determined before, during, and after treatment with (a medication containing 0.2 mg of estriol, 2.0 mg of progesterone, and 341 mg of *L. casei* var. *Rhamnosus* Döderlein (Trioginal).

Study Results: After 8 weeks of treatment, all women saw the number of *Lactobacillus casei* var. *Rhamnosus* Döderlein return to normal, vaginal pH drop from 6.02 ± 0.1 to 4.10 ± 0.1 ($p < 0.05$), and VHI score increase from 2.1 ± 0.2 to 4.3 ± 0.1 ($p < 0.05$). Clinical parameters and subjective assessments showed that vaginal dryness, burning, and itching had disappeared, and the intensity of dyspareunia had significantly lessened. No adverse events were reported during this study.

Conclusion: Trioginal helps eliminate the clinical manifestations of vaginal atrophy and improve the quality of life of women using GnRH-a.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone agonists, vaginal atrophy, estriol, Trioginal.

Терапия пролиферативных гинекологических заболеваний агонистами ГнРГ (а-ГнРГ) широко распространена в амбулаторной практике. В то же время наблюдается целый ряд побочных эффектов, связанных с приемом а-ГнРГ и вызываемой ими гипозэстрогенией, а именно вазомоторные симптомы (приливы жара, нарушения сна), головная боль, снижение либидо, маточные кровотечения, депрессия, артралгии, миалгии, раздражительность, усталость [1, 2]. Проявлениями гипозэстрогенного состояния,

развивающегося на фоне терапии а-ГнРГ, являются в том числе симптомы вагинальной атрофии. Клинические проявления последней, такие как сухость и зуд во влагалище, рецидивирующие выделения, диспареуния, контактные кровянистые выделения, требуют длительной медикаментозной терапии и снижают качество жизни пациенток [1–3, 8]. В некоторых случаях выделения имеют неприятный запах, что связано с нарушением биоценоза влагалища [4–6]. Наличие этих симптомов может ограничивать необходимую

Воронцова Анна Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог МАУЗ «ГКБ № 40». 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Лаврентьева Инна Вадимовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: lavr6607@bk.ru

Обоскалова Татьяна Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог МАУЗ «ГКБ № 40». 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

Прохорова Ольга Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог МБУ «ДГБ № 10. ГПЦ». 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

для достижения клинического эффекта длительность терапии а-ГнРГ.

Большинство подобных побочных действий может смягчать применение препаратов «возвратной» терапии, или «терапии прикрытия» (add-back-терапии). Известно, что локальное воздействие эстриолсодержащими лекарственными средствами достаточно быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает его pH и устраняет симптомы вагинальной атрофии [1, 7]. Один из таких препаратов — вагинальные капсулы Триожиналь (Besins Healthcare SA, Франция); в состав одной капсулы входят 0,2 мг эстриола, 2,0 мг прогестерона и 341 мг *Lactobacillus casei rhamnosus* Döderlein, соответствующие 1×10^8 — 2×10^9 КОЕ жизнеспособных лактобактерий.

Целью данного открытого проспективного неконтролируемого исследования явилось улучшение исходов лечения а-ГнРГ и улучшение качества жизни женщин за счет местной коррекции симптомов вагинальной атрофии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2015 г. на базе поликлинических отделений МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» и МБУ «Детская городская больница № 10. Городской перинатальный центр» г. Екатеринбурга. Группу исследования составили 30 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст — $37,4 \pm 2,6$ года), получающих терапию препаратами с антигонадотропным действием — а-ГнРГ. Показаниями для назначения а-ГнРГ служили подготовка к операции миомэктомии и противорецидивное лечение у пациенток, оперированных по поводу ретроцервикального инфилтративного эндометриоза.

Критериями включения в исследование стали терапия а-ГнРГ не менее 1 месяца и планируемая ее длительность не менее 3 месяцев; наличие симптомов вагинального дискомфорта (зуда, жжения, сухости, диспареунии); добровольное информированное согласие. Критерии исключения: воспалительные заболевания вульвы и влагалища; применение других препаратов группы эстрогенов и/или зубиотиков; отказ от участия в исследовании.

Для оценки степени атрофических изменений наружных половых органов использовали индекс вагинального здоровья (ИВЗ), измеряемый в баллах от 1 (гипоэстрогения) до 5 (нормоэстрогения), включающий в себя показатели эластичности и целостности тканей, трансудации, влажности и pH-метрии. Состояние влагалищного биоценоза оценивали методом ПЦР в реальном времени (диагностический набор «Фемофлор-8», НПФ «ДНК-Технология», Россия), позволяющим количественно определить состав микрофлоры влагалища: *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mycoplasma hominis/M. genitalium*, *Candida* spp. Кислотность вагинальной среды измеряли с помощью тест-полосок «Кольпо-тест pH» («Биосенсор АН», Россия).

Динамику выраженности симптомов вагинальной атрофии (зуда, жжения, выделений из влагалища, диспареунии) оценивали по ВАШ (Е. С. Huskisson, 1974) в начале исследования (визит 1), через 3 недели (визит 2) и через 8 недель после начала терапии (визит 3). Проводили также оценку вагинального мазка и сбор субъективных жалоб.

Общая продолжительность наблюдения пациенток исследуемой группы составила 8 недель. Терапию Триожиналем начинали через месяц от начала лечения а-ГнРГ по 1 капсуле интравагинально 2 раза в день в течение 14 дней, затем по

одной капсуле 1 раз в день в течение 7 дней. Через 3 недели лечения определяли динамику показателей (визит 2) и продолжали поддерживающую терапию по 1 капсуле 2 раза в неделю еще 5 недель (визит 3).

Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Excel. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна — Уитни, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства обследованных пациенток были выявлены экстрагенитальные заболевания: сердечно-сосудистой системы (АГ, варикозная болезнь) — у 9 (30,0%); ЖКТ (хронические холецистит, панкреатит, неактивный гепатит С) — у 17 (56,7%); эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит) — у 3 (10,0%) женщин в стадии субклинического гипотиреоза, у 4 (13,3%) — в стадии эутиреоза. Гинекологический анамнез был отягощен бесплодием у 6 (20,0%), хроническим сальпингоофоритом у 18 (60,0%), синдромом поликистозных яичников у 3 (10,0%) обследованных. Среднее количество беременностей в группе составило $2,1 \pm 1,6$, родов — $1,1 \pm 0,9$, аборт — $0,9 \pm 0,8$, выкидышей — $0,2 \pm 0,4$.

При оценке гинекологического статуса у 20 (66,7%) женщин диагностировали миому матки, у 8 (26,7%) — простую железистую гиперплазию эндометрия, у 18 (60,0%) — аденомиоз, у 11 (36,7%) — ретроцервикальный эндометриоз, по поводу которого было проведено оперативное лечение. Сочетание двух из вышеперечисленных заболеваний имели 19 (63,3%) женщин и трех — 7 (23,3%).

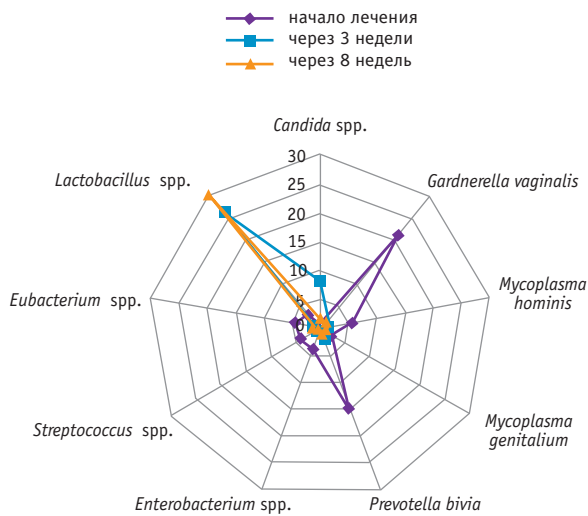
Терапию а-ГнРГ в подавляющем большинстве случаев назначали на 3 месяца (в 25 (83,3%) наблюдениях) и только 5 (16,7%) участницам — на 6 месяцев. Последний вариант был выбран для женщин, перенесших повторную операцию по поводу распространенного рецидивирующего ретроцервикального эндометриоза.

До начала терапии все пациентки имели клинические проявления гипоэстрогении, вызванные применением а-ГнРГ. Превалировали жалобы на сухость влагалища, появление выделений с запахом, диспареунию — 27 (90,0%), и только 3 (10,0%) участницы отмечали сильную сухость слизистых влагалища как единственный симптом. ИВЗ составил $2,1 \pm 0,2$ балла, уровень pH — $6,02 \pm 0,1$, что соответствует состоянию выраженной гипоэстрогении. При исследовании вагинального мазка у 21 (70,0%) женщины была найдена кокковая флора, у 9 (30,0%) — смешанная, количество лейкоцитов соответствовало норме. Видовой состав вагинального секрета обследованных пациенток в динамике на фоне лечения представлен на *рисунке 1*.

В начале терапии Триожиналем только у 3 (10,0%) женщин выявляли лактофлору, у остальных 27 (90,0%) присутствовали одновременно два или три представителя условно-патогенной флоры в различном сочетании, ассоциированные с формированием бактериального вагиноза. Через 3 недели лечения Триожиналем лактофлора восстановилась у 26 (86,7%) женщин, при этом у 8 (30,8%) из них были выявлены *Candida* spp. при отсутствии клиники кандидоза, что, вероятно, связано с понижением кислотности влагалищной среды. К 8-й неделе лечения лактофлора восстановилась у всех пациенток и только у 4 (13,3%) при проведении теста обнаруживались представители условно-патогенной флоры. Динамика изменений ИВЗ и уровня pH влагалищной среды отражена на *рисунках 2 и 3*.

Быстрая нормализация ИВЗ, уровня pH и продолжительная их стабилизация, несмотря на продолжающуюся терапию

Рис. 1. Динамика показателей микробиологического исследования вагинального секрета (диагностический набор «Фемофлор-8») на фоне лечения, число женщин



а-ГНРГ, указывают на достаточную эффективность Триожиналя даже в режиме поддерживающей терапии. Все женщины продолжили поддерживающее лечение по предложенной схеме, посчитав применение Триожиналя удобным и эффективным. Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

При оценке с помощью ВАШ такого симптома, как сухость влагалища, достоверной разницы в ощущениях пациенток между визитами 1 и 2 не было — 3,1 балла vs 1,2 балла соответственно ($p = 0,87$), тогда как через 8 недель от начала терапии этот симптом был практически устранен ($p = 0,002$). Интенсивность жжения во влагалище на старте исследования пациентки оценивали по ВАШ на 2,8 балла, уже через 3 недели применения препарата Триожиналь этот симптом также был практически купирован ($p = 0,005$). До начала терапии свое беспокойство по поводу зуда наружных половых органов пациентки оценили по ВАШ в среднем на 2,5 балла. Во время визита 2 данный симптом они оценили в среднем уже лишь на 0,3 балла ($p = 0,009$), в ходе дальнейшего лечения эти ощущения остались неизменными.

Степень выраженности диспареунии как одного из симптомов индуцированной вагинальной атрофии у пациенток исследуемой группы в среднем составила 2,8 балла. Трехнедельное местное использование эстриолсодержащего

ЛИТЕРАТУРА

1. Рогожина И. Е., Нейфельд И. В., Столярова У. В. Коррекция нарушения вагинального микробиоценоза у женщин в перименопаузе // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. № 5. С. 87–92.
2. Серов В. Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 1. С. 21–35.
3. Ховрина Е. А., Кирпиков А. С., Кузнецова И. В. Терапия прикрытия в лечении эндометриоза агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 62–68.
4. Di Vasta A. D., Laufer M. R. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with

Библиографическая ссылка:

Обоскалова Т. А., Лаврентьева И. В., Прохорова О. В., Воронцова А. В. Коррекция симптомов вагинальной атрофии при терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 30–33.

Рис. 2. Динамика изменений индекса вагинального здоровья, баллы.

* Отличие от исходного показателя статистически значимо ($p < 0,05$)

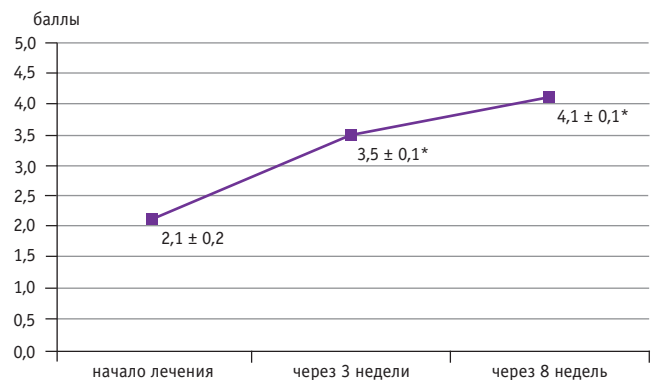
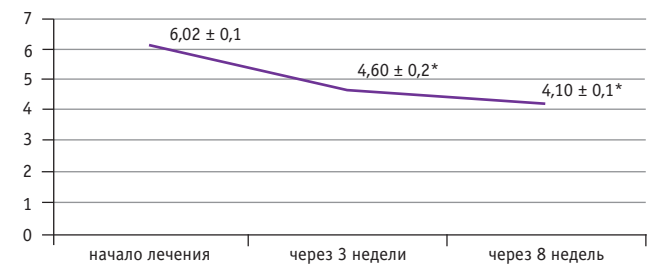


Рис. 3. Динамика изменений рН влагалищного секрета на фоне лечения.

* Отличие от исходного показателя статистически значимо ($p < 0,05$)



препарата привело к достоверному снижению чувства дискомфорта при половых контактах (2,8 балла vs 1,0 балла, $p = 0,008$). К моменту завершения терапии Триожиналем диспареуния была практически купирована (0,1 балла, $p = 0,01$). Неприятный запах до начала исследования незначительно беспокоил пациенток (0,3 балла по ВАШ), через 3 и 8 недель наблюдения этот симптом был нивелирован.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Триожиналь способствует устранению клинических проявлений вагинальной атрофии и тем самым улучшает качество жизни женщин, получающих лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

endometriosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 25. N 4. P. 287–292.

5. Holoch K. J., Lessey B. A. Endometriosis and infertility // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 53. N 2. P. 429–438.

6. Moroni R. M., Martins W. P., Ferriani R. A., Vieira C. S. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 3. CD010854.

7. Parks D. M., Levine J. Helping women understand treatment options for vulvar and vaginal atrophy // *Nurs. Womens Health.* 2015. Vol. 19. N 4. P. 298–312.

8. Surrey E. S., Hornstein M. D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. N 5. Pt. 1. P. 709–719. ■