

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА В КЛИМАКТЕРИИ, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В.Е. Балан,¹ Л.А. Ковалева^{2,3}

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии;

² ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва;

³ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме: в статье отражены единые патогенетические механизмы развития урогенитальных расстройств и особенности их комплексного лечения.

Ключевые слова: урогенитальные расстройства, вагинальная атрофия, цистоуретральная атрофия, заместительная гормонотерапия.

Сведения об авторах:

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф., рук. науч.-поликлин. отд-я ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: balanmed@gmail.com

Ковалева Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-я гинекологической эндокринологии

ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова», ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерическом периоде – комплекс вагинальных и мочевых симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Синонимом УГР является термин «урогенитальная атрофия».

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная атрофия), и расстройства мочеиспускания (цистоуретральная атрофия). Симптомы цистоуретральной и вагинальной атрофии встречаются почти с одинаковой частотой, что связано с очень сходными морфологическими характеристиками эпителия влагалища и уретеры.

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 УГР включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 8 раз в сутки);
- никтурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- urgentные позывы к мочеиспусканию;
- urgentное недержание мочи;
- стрессовое недержание мочи;
- смешанное недержание мочи;
- цисталгию;
- рецидивирующие инфекции мочевых путей (ИМП).

Данные о распространенности симптомов УГР практически не отражают реальную ситуацию. Так, в исследовании D. Varlow и соавт. [1], 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. Согласно данным ряда авторов [2, 3], частота УГР колеблется от 3% в перименопаузе до 60% в постменопаузе длительностью более 5 лет. В отличие от вазомоторных симптомов климактерического синдрома, зачастую нивелирующихся со временем, УГР имеют прогрессирующий

характер и, оказывая значительное влияние на сексуальное здоровье и качество жизни женщины, практически не корригируются без лечения. У 70% женщин с УГР отмечается снижение сексуальной активности, прогрессирующее с возрастом. Более 30% женщин предъявляли жалобы на диспареунию и/или сухость во влагалище и связывали именно с этими симптомами снижение сексуальности.

Наибольшая частота и выраженность УГР наблюдается у курящих женщин, а также у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы [2].

Чувствительность структур урогенитального тракта к половым стероидам основана на особенностях эмбриогенеза. Показано, что мочевыводящие и половые пути имеют общее происхождение из промежуточной мезодермы раннего зародыша, что объясняет наличие в них рецепторов к эстрогенам, прогестерону и андрогенам и их высокую чувствительность к стероидным гормонам.

С помощью иммунологических и иммуноцитохимических методов во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация α - и β -эстрогеновых рецепторов (ER- α , ER- β), 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, уретерии, эндотелии сосудов влагалища, стенки мочевого пузыря и уретры [4, 5]. Наибольшую плотность имеют рецепторы к эстрогенам, которые, располагаясь в производных эктодермы, вероятно, играют доминирующую роль в развитии заболеваний влагалища и вульвы.

Показано, что популяция и плотность рецепторов к половым стероидам в структурах мочевых путей и влагалища различны, что, по-видимому, объясняет разновременный ответ разных структур на заместительную гормонотерапию (ЗГТ).

В 2008 г. опубликованы результаты исследования, значительно расширяющие наше представление о рецепции урогенитального тракта: в биоптатах влагалищной стенки выделена большая группа стероидных ядерных рецепторов – эстрогенсвязанных рецепторов ERR, включающих 3 изоформы (ERR- α , ERR- β , ERR- γ) [6].

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 [7].

Показано, что половые стероиды оказывают влияние на адreno- и холинорецепторы, присутствующие на территории урогенитального тракта. Существует 5 подтипов холинергических мускариновых рецепторов (M_1 - M_5). В детрузоре человека преимущественно находятся M_2 - и M_3 -холинорецепторы. Несмотря на то, что M_2 -холинорецепторы составляют 80% мускариновых рецепторов мочевого пузыря, M_3 -холинорецепторы играют более важную роль в сокращении детрузора.

Основные звенья патогенеза УГР:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение транссудации;
- 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 миофибрилл к норадреналину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия;
- снижение кровоснабжения и оксигенации стенки влагалища, уменьшение транссудации, возникновение симптомов диспареунии.

В последние годы большое внимание уделяется оценке патологического влияния оксидативного стресса на развитие ряда эстрогендефицитных заболеваний, включая УГР. Показано, что дефицит половых стероидов, вызывая гипоксические состояния в зависимых органах и тканях, приводит к формированию дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем, характеризующегося увеличением концентрации активных форм кислорода. Подобные изменения ведут к активизированию процессов перекисного окисления липидов, инактивированию ферментов, появлению окислительных модификаций белков и ДНК [8].

Выявлено, что у крыс с овариоэктомией повышена концентрация антиоксидантных энзимов – каталазы, супероксиддисмутазы, миелопероксидазы, липидпероксидазы ($p < 0,05$) [9]. Принимая во внимание подобные негативные биохимические сдвиги, в комплексе лечения рационально использовать препараты, обладающие антиоксидантной активностью. Установлено, что назначение витамина А крысам с билатеральной овариоэктомией приводит к положительным изменениям параметров оксидативного стресса [10].

В работах М. Sanches-Rodriguez показано, что менопауза является значимым фактором риска развития оксидативного стресса (относительный риск 2,62; 95% доверительный интервал 1,35-5,11; $p < 0,01$) [8].

Появление симптомов вагинальной атрофии обусловлено изменениями в области вульвы и влагалища, характеризующимися истончением слизистых оболочек, 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. Однако показано повышение частоты бактериального вагиноза у женщин в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе, что объясняется доминированием в биоценозе последних вида лактобацилл *Atopobium vaginae*, оказывающих протективное действие. К сожалению, зачастую выявление *A. vaginae* приводит к назначению антибактериальной терапии, бесспорно, нерациональной у пациенток в постменопаузе [11]. Выявлено превалирование подвидов *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus crispatus* в биотопе влагалища у здоровых женщин в постменопаузе.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика симптомов вагинальной атрофии происходит на основании жалоб пациентки, анамнеза, данных осмотра, расширенной кольпо- и вульвоскопии. При необходимости оценивают pH влагалищного содержимого, значение зрелости вагинального эпителия и проводят комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого. Для определения интенсивности симптомов вагинальной атрофии используют пятибалльную шкалу по D. Barlow, где 1 балл – появление незначительных симптомов, 5 баллов – резко выраженные симптомы.

В оценке цистоуретральной атрофии выделяют симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), в состав которого входят поллакиурия, никтурия, urgentные позывы и urgentное недержание мочи. Показано, что развитие симптомов ГМП и цисталгии у женщин в постменопаузе зависит от связанных с эстрогенным дефицитом атрофических изменений, происходящих в уретелии, детрузоре, сосудистых и нервных сплетениях уретры и мочевого пузыря.

Ишемические процессы и каскад реакций оксидативного стресса в области уретелии, возникающих на фоне дефицита эстрогенов, подтверждают уретелиогенную гипотезу развития ГМП. Согласно этой гипотезе, в структуре «уретелий-миофибробласт» происходит повышение количества интерстициальных клеток, что приводит к повышению чувствительности детрузора.

Выявлено, что ишемия детрузора, в ряде случаев развивающаяся при снижении уровня половых стероидов, является пусковым моментом развития идиопатической (не нейрогенной) детрузорной гиперактивности. Современные теории патогенеза идиопатической формы ГМП включают следующие звенья:

- повышение содержания коллагена 1-го и 2-го типа в стенке мочевого пузыря;
- снижение плотности холинергических нервных волокон;
- ишемия гипертрофированной стенки мочевого пузыря и развитие трофических нарушений;
- апоптоз гладкомышечных клеток, повреждение и дегенерация нервных окончаний;
- активизация немиелинизированных С-волокон и потеря контроля над центрами мочеиспускания.

Согласно миогенной теории ГМП, выпячивание клеточных мембран с присоединением их к соседнему миоциту и удлинением межклеточных промежутков приводит к повышенному возбуждению детрузора.

Показано, что развитие стрессового недержания мочи у женщин в климактерий происходит на фоне атрофических изменений структур, принимающих участие в удержании мочи и являющихся эстрогензависимыми.

Установлено, что около 11% больных с УГР страдают рецидивирующими ИМП, которые характеризуются волнообразным течением с периодами обострения, протекают по типу острого или подострого цистита с разной периодичностью рецидивов и ремиссии, когда отсутствуют клинические, лабораторные и бактериологические данные, подтверждающие обострение воспалительного процесса.

Приблизительно у 30% больных развитие рецидивирующих ИМП происходит на фоне симптомов ГМП. Согласно концепции восходящего инфицирования мочевого пузыря, резкий подъем детрузорного давления сопровождается поступлением порции мочи в уретру и ответным подъемом внутриуретрального давления для обеспечения удержания мочи, что сопровождается ее частичным обратным забросом из уретры в мочевой пузырь и попаданием в него микрофлоры дистального отдела уретры.

На фоне ЗГТ происходит «созревание» уротелия, что приводит к адгезии и выведению уропатогенов с поверхностными и переходными эпителиальными клетками. У женщин, не получающих ЗГТ, в эпителии уретры преобладают базальные, парабазальные и единичные спущивающиеся клетки, которые могут представлять резервуар для адгезированных возбудителей ИМП. Различия в степени эксфолиации уретральных клеток с адгезированными уропатогенами объясняет большую распространенность рецидивирующих ИМП у женщин в постменопаузе с УГР и эффективность локальных эстрогенов в снижении симптомов со стороны мочевыводящих путей.

Диагностика симптомов цистоуретральной атрофии происходит на основании жалоб пациентки, анамнеза, данных осмотра с выполнением функциональных проб, в ряде случаев проводят комплексное уродинамическое исследование и профилометрию уретры. Для определения интенсивности симптомов цисталгии используют пятибалльную шкалу по D. Barlow. При рецидивировании ИМП обследование проводят согласно урологическим стандартам.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия симптомов УГР включает гормональные и негормональные препараты. К последним относятся лубриканты, растительные добавки (цимицифуга, соя, др.). В настоящее время все большее внимание уделяется исследованиям эффективности антиоксидантов в профилактике и терапии ряда заболеваний, протекающих с оксидативным стрессом, в том числе УГР.

Так, в исследовании D. Costantino и соавт. показаны эффективность, безопасность и комплаентность приема вагинальных форм препарата, содержащего гиалуроновую кислоту, витамины А, Е, у пациенток в постменопаузе с симптомами вагинальной атрофии (n=150), что особенно актуально для женщин, имеющих противопоказания к использованию гормонотерапии [10].

Биологически активная добавка к пище Селцинк® плюс содержит в составе антиоксидантный комплекс – витамины С (180 мг), Е (31,5 мг), цинк (7,2 мг), бета-каротин (4,8 мг) и селен (40-60 мкг). Система антиоксидантной защиты, включающая несколько элементов, регулирует свободнорадикальное окисление в клетке, ингибирует процессы образования свободных радикалов и продуктов перекисного окисления.

Гормональные препараты представлены системной гор-

монотерапией и локальными эстрогенами (17 β -эстрадиол, эстрадиола ацетат, эстрадиола гемигидрат, конъюгированные эстрогены, эстрон в виде вагинальных кремов, колец, таблеток). В США зарегистрирован единственный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, рекомендованный для лечения умеренной и тяжелой диспареунии, – оспемифен [12]. В настоящее время проводят оценку эффективности лазофоксифена, комбинации базедоксифена с конъюгированными эстрогенами и интравагинальной формы дегидроэпиандростерона. Показано, что эффективность тестостеронсодержащего крема в купировании симптомов вагинальной атрофии не превышает плацебо [11].

На сегодняшний день выбор наиболее оптимального вида терапии – системного или локального пути введения эстрогенов – вызывает многочисленные дискуссии. Обсуждаются вопросы преимущества и недостатков влияния системного и локального пути введения гормональных препаратов на симптомы УГР. Рядом исследований установлено, что препараты системной ЗГТ в 30-45% случаев не оказывают должного эффекта на симптомы вагинальной атрофии [2, 13]. Эффективность немедикаментозного лечения приближается к плацебо и уступает эстрогенам.

В связи с пересмотром многих аспектов применения ЗГТ после известного исследования WHI (2002 г.) уточнена их эффективность при лечении УГР [14]. Симптомы вагинальной атрофии остаются главным показанием для назначения гормонотерапии. Назначение системной терапии показано при сочетании симптомов вагинальной атрофии с другими климактерическими нарушениями.

Показано, что прием низкодозированных локальных эстрогенов при лечении симптомов УГР в постменопаузе имеет более высокую эффективность, чем системные препараты, и обладает минимальной абсорбцией [3]. Проведенный метаанализ 54 исследований выявил статистически значимую эффективность эстрогенов при лечении симптомов УГР у женщин в постменопаузе, максимальная эффективность отмечалась к 3-му месяцу терапии.

Учитывая возможность стимуляции пролиферативной активности эндометрия и риск возникновения гиперплазии или карциномы эндометрия, при применении высоких доз локального эстрадиола рекомендовано проведение ежегодной оценки состояния эндометрия [2]. Применяемый по рекомендованным схемам эстриол не вызывает гиперпластические процессы эндометрия, однако, по нашим данным, у 13,3% больных отмечается нагрубание молочных желез.

При наличии симптомов ГМП проводят комбинированное лечение, включающее гормонотерапию и селективные модуляторы негормональных рецепторов мочевого тракта (М-холинолитики). Препарат Спазмекс®, содержащий тропия хлорид (15 мг, 30 мг), имеет высокое сродство к M₁-, M₃-холинорецепторам и, обладая антимускариновым действием, снижает тонус детрузора. Помимо этого, Спазмекс® оказывает прямой миорелаксирующий эффект на мышцу мочевого пузыря. Показано, что тропия хлорид не проникает через гемато-энцефалический барьер и не вызывает центральных побочных эффектов.

Полагают, что антимускариновые препараты и ЗГТ взаимно потенцируют действие друг друга. При таком сочетании стойкое положительное воздействие на сократительную активность детрузора проявляется уже через 3-4 нед. лечения и длительно сохраняется.

При наличии стрессового недержания мочи легкой и средней степени тяжести к препаратам ЗГТ добавляют немедикаментозное лечение, включающее поведенческую терапию, тренировку мышц тазового дна, БОС-терапию (метод биологической обратной связи). При отсутствии

должного эффекта, а также при исходно тяжелой степени стрессового недержания мочи рекомендуют хирургическое лечение, которое в настоящее время представлено многочисленными методиками и определяется индивидуально для каждой пациентки.

Таким образом, основой лечения симптомов УГР у женщин является ЗГТ (локальная и/или системная). По нашему мнению, применение комплексной терапии, включающей комбинацию ЗГТ и негормональных средств, позволяет повысить эффективность лечения. Требуется активное внедрение образовательных программ для женщин в постменопаузе, позволяющих сохранить здоровье и улучшить качество жизни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 87-91.
2. Al Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009; p. 91-105.
3. Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric* 2009; 12: 279-85.
4. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *NAMS* 2008; 4: 584-603.
5. Gebhardt J, Richard D, Barrett T. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; p. 1325-30.
6. Cavallini E, Dinario, Giocolano A et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas* 2008; p. 219-25.
7. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P et al. A comparative

study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; p. 1284-90.

8. Sanches-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19: 361-7.

9. Behr GA, Schnorr CE, Moreira JC. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effect of vitamin A lowdose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 235-49.

10. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (6): 411-6.

11. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: NAMS* 2013; 20 (9): 888-902.

12. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. The Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013; 20: 418-27.

13. Валан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн.: Медицина климактерии. Под ред. В.П. Сметник. М.: Litterra, 2006; с. 217-90.

14. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004; p. 210-6.

15. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Дис.... канд. мед. наук. М., 1997.

16. Aksakal E, Akaras N, Tanboga IH et al. Relationship between oxidative stress and cardiomyopathic changes in ovariectomized rates. *Cardiology* 2011; 119: 235-41.

17. Sudoh N et al. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation* 2001; 103: 724-9.



СПАЗМЕКС®

троспия хлорид
табл. 5 мг, 15 мг и 30 мг



Совершенная
структура –
непревзойденные
преимущества

Удобство дозирования!
Снижение кратности приема!

www.spasmex.ru

Производитель Dr. Pfleger
(Германия)

Высший уровень безопасности и эффективности
терапии гиперактивного мочевого пузыря

Антихолинергический препарат для лечения гиперактивного мочевого пузыря, обладающий исключительным комплексом преимуществ:

- Эффективность и безопасность на высоком уровне.
- Не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС, так как не преодолевает гематоэнцефалический барьер.
- Нет метаболизма в печени.
- Отсутствует взаимодействие с другими лекарствами.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

П № 016196/01 – 04.03.2012;
П № 016196/02 – 04.03.2012

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Эксклюзивный
дистрибьютор:
ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о.
(Чешская Республика)
Тел./факс: (495) 665-61-03