

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2011 • Том 5 • № 3

**Клинические особенности наружного
генитального эндометриоза**

**Итоги XII Всероссийского научного
форума «Мать и Дитя»**

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.ru> Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

Ермакова Е.И., Балан В.Е.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России

Резюме: актуальность проблемы урогенитальных расстройств будет неуклонно возрастать. В последнее время проблеме нарушения мочеиспускания уделяется пристальное внимание. Наиболее распространенной и сложной в плане лечения является императивная (ургентная) форма недержания мочи, часть синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). В статье приводятся результаты исследования эффективности комбинированной терапии (толтеродин и местные формы эстриола) по сравнению с монотерапией антагонистами м-холинорецепторов (толтеродин) у женщин с ГАМП в пери- и постменопаузе. Проведенное исследование показало, что назначение локальных форм заместительной гормонотерапии женщинам в пери- и постменопаузе с ГАМП значительно повышает эффективность лечения м-холиноблокаторами.

Ключевые слова: антагонисты м-холинорецепторов, м-холиноблокаторы, м-холинолитики, ГАМП, эстриол.

Актуальность проблемы урогенитальных нарушений и недержания мочи у женщин закономерно увеличивается в связи с ростом продолжительности жизни. Такая тенденция характерна не только для России, но и для развитых стран Евросоюза и Америки. По данным G.Samsioe, к 2030 году возможно четырехкратное увеличение популяции 80-летних женщин [18,21]. Согласно литературным данным, недержание мочи отмечают примерно 24% женщин в возрасте от 30 до 60 лет и более 50% женщин в возрасте после 60 лет [11,19]. По данным Д.Ю. Пушкаря, только незначительная часть женщин, страдающих этим заболеванием, обращается за помощью к врачу [7]. Зачастую это связано не только с интимностью данной проблемы, нежеланием обсуждать ее в семье или в кабинете врача, но и с некомпетентностью гинекологов и урологов в данном вопросе, а также с общеизвестным ложным суждением о том, что недержание мочи является «естественным» процессом старения. В последнее время проблеме

нарушений мочеиспускания уделяется пристальное внимание. Это связано с выраженным отрицательным влиянием данной патологии на качество жизни женщин, приводящим к снижению социальной активности, депрессиям, неврозам, сексуальным расстройствам [1,6,9,18].

Международным комитетом по недержанию мочи данное заболевание определяется как «непроизвольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания». На сегодняшний день выделяют три основные формы недержания мочи: стрессовое, ургентное и смешанное (комбинированная форма) [12].

Наиболее распространенной и сложной в плане лечения является императивная (ургентная) форма недержания мочи, которая закономерно является частью синдрома, называемого «гиперактивный мочевой пузырь» (ГАМП). В основе патогенеза ГАМП лежат нарушения нервно-мышечной передачи в мочевом пузыре, приводящие к гиперактивности детрузора. В уротелии и в мышце мочевого пузыря (детрузоре) содержится большое количество холинорецепторов (в основном подтипы M2 и M3). M2-рецепторы подавляют симпатическую стимуляцию и способствуют релаксации детрузора, M3-рецепторы стимулируют сократительную деятельность детрузора. α 1-адренорецепторы (в основном подтипы A1A и A1D) преимущественно находятся в проксимальной части уретры, шейке и основании мочевого пузыря. Блокада этих рецепторов способствует расслаблению шейки мочевого пузыря и увеличению его накопительной функции [3,10,22]. В работах последних лет [24] большое внимание уделяется β 3-адренорецепторам, которые обнаружены в дне и в теле мочевого пузыря. Показано, что стимуляция данных рецепторов способствует торможению активности детрузора и его функциональной адаптации к поступающему объему мочи. Сложные процессы накопления мочи и мочеиспускания регулируются центром мочеиспускания, расположенным в поясничном отделе спинного мозга, а также центральными структурами, в частности, стволовой частью мозга, правым дорсолатеральным

прифронтальным участком коры и передней опоясывающей извилиной [4]. К развитию симптомов гиперактивного мочевого пузыря могут приводить возникающие как в периферической, так и в центральной нервной системе различные патологические изменения, включающие [13]:

1. Императивные (ургентные) позывы на мочеиспускание (ощущение неотвратимости мочеиспускания);
2. Поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание, более 8 раз в сутки);
3. Ноктурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время);
4. Императивное недержание мочи (неудержание мочи при ургентном позыве).

Говоря о причинах ГАМП или синдроме императивных нарушений мочеиспускания, надо отметить, что данное заболевание является многофакторным [1,12].

Одной из наиболее частых причин развития данной патологии у женщин являются воспалительные заболевания мочевых путей. По данным разных авторов от 50 до 70% пациенток, страдающих императивными формами расстройств мочеиспускания, отмечают в анамнезе хронические циститы или уретриты [9,19,20].

Причиной развития синдрома императивного мочеиспускания может стать различная неврологическая патология: ишемия головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, паркинсонизм, травмы, опухоли, кисты головного и спинного мозга [9,16,20]. Нередко ГАМП возникает у женщин, перенесших различные гинекологические операции: экстирпация матки, гистерэктомия, а также эндоуретральные операции. Развитие нарушений мочеиспускания и недержания мочи у женщин после радикальных операций на матке связаны с парасимпатической и соматической денервацией мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна, нарушением анатомических взаимоотношений органов малого таза; если при операции удаляются яичники, то дополнительно развивается эстрогенный дефицит [1,12,23].

Факторами риска развития ГАМП являются: травматичные роды, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни [9,12,19].

Одной из значимых и частых причин развития ГАМП является эстрогенная недостаточность. Большинство женщин старше 45 лет указывают на то, что начало заболевания совпадает с наступлением менопаузы [2,11,19,22]. При этом распространенность данного симптомокомплекса зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет, до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [3,15,22]. Мочевой и генитальный тракты имеют общее эмбриональное происхождение, что объясняет наличие α - и β -эстрогеновых рецепторов во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза. При развитии эстрогенного

дефицита в урогенитальном тракте возникают атрофические процессы, снижается эластичность коллагена, входящего в состав соединительной ткани уретры, уменьшается васкуляризация стенки мочеиспускательного канала. Ишемия мочевого пузыря приводит к избыточному апоптозу гладкомышечных клеток детрузора, дегенеративным процессам в нейронах, что нарушает проводимость и нейропластичность мочевых путей [1,3,19]. С другой стороны, прекращение пролиферации уротелия повышает синтез нейроактивных субстанций в субуротелиальном пространстве: фактора роста нервов (NGF), цитокинов, нейрокининов А, простагландинов E2, что приводит к нарушению синаптической передачи и повышению сократительной активности мышечных волокон детрузора и уретры [14,17,24].

Лечение ГАМП, как правило, консервативное, подразумевает немедикаментозные и медикаментозные методы, которые применяют в качестве монотерапии и в комбинации друг с другом (см. таблицу 1).

| Медикаментозная терапия | Немедикаментозные методы |
|--|--|
| 1. М-холинолитики | 1. Тренировка мышц тазового дна методом биологической обратной связи |
| 2. α -адреноблокаторы | 2. Физиотерапия |
| 3. Заместительная гормонотерапия | 3. Электростимуляция (индукция сокращений мышц тазового дна) |
| 4. ингибиторы обратного захвата серотонина | 4. Нейромодуляция (стимуляция корешка сакрального нерва) |

Таблица 1. Методы лечения ГАМП.

Медикаментозная терапия является основополагающей в лечении императивных нарушений мочеиспускания [5,8,12,21]. От правильности выбора препарата зависит эффективность лечения, которая выражается не только в клиническом улучшении на фоне терапии, но и в длительности последующей ремиссии [5,21]. Препаратами первой линии для лечения ГАМП являются м-холиноблокаторы (м-холинолитики, антагонисты м-холинорецепторов). Блокада м-холинорецепторов сопровождается стереотипной реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения, увеличении резервуарной функции мочевого пузыря [12,21]. Механизм действия антимускариновых препаратов – м-холинолитиков представлен на рисунке 1. Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания [4,5,8,12].

Одним из современных и эффективных препаратов группы м-холиноблокаторов, применяемых для лечения ГАМП, является толтеродин. Толтеродин избирательно и конкурентно блокирует м-холинорецепторы в гладкой мускулатуре мочевого пузыря, в связи с чем развиваются следующие эффекты:



Рисунок 1. Антимускариновые препараты: механизм действия.

1. Снижение тонуса детрузора;
2. Увеличение резервуарной функции мочевого пузыря;
3. Уменьшение частоты мочеиспусканий в сутки;
4. Улучшение качества жизни пациенток.

Учитывая, что дефицит женских половых гормонов является одним из основополагающих этиологических факторов в развитии императивных нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе, целесообразно применение локальных форм заместительной гормонотерапии (ЗГТ). В настоящее время единственным препаратом локальной ЗГТ в нашей стране является Овестин в форме крема и свечей, содержащий естественный эстроген эстриол в качестве активного вещества [1,3,11,15]. При локальном использовании эстриола в терапевтических дозах системные побочные эффекты не развиваются [1,3]. Эстриол улучшает кровообращение, трофику мочевого пузыря, пролиферацию клеток уротелия, а также, по данным ряда авторов [11,15,22], увеличивает содержание α -адренорецепторов в уретре и мочевом пузыре и снижает чувствительность холинорецепторов. Однако данные об эффективности заместительной гормонотерапии, дозах и длительности ее применения в составе комплексной терапии ГАМП у женщин в климактерии весьма ограничены.

Цель работы: оценить эффективность комбинированной терапии (Уротол + Овестин крем) по сравнению с монотерапией холинэргическими (Уротол) у женщин с ГАМП в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы: за период с апреля 2010 по июнь 2011 года в отделении гинекологической эндокринологии ФГУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России в рандомизированное продольное исследование включено 60 пациенток с ГАМП в пери- и постменопаузе. Возраст пациенток колебался от 45 до 70 лет (средний возраст – 57,5±12,5 года). Все женщины были разделены на 2 группы: 1-я группа – 30 пациенток с ГАМП получала терапию толтероидом в дозе 2 мг 2 раза в день; 2-я группа – 30 женщин получала комбинированную терапию: толтероид 2 мг 2 раза в день и Овестин в виде крема интравагинально по ½ дозы (0,5 мг эстриола) 2 раза в неделю. Курс лечения составил 3 месяца, пациентки

2-й группы продолжали применять Овестин в указанной дозировке в течение года. Диагноз ГАМП у всех пациенток был подтвержден комплексным уродинамическим исследованием.

Перед началом терапии всем пациенткам проводилось анкетирование, заполнение дневников мочеиспусканий, а также оценивалась степень атрофии урогенитального тракта с помощью Индекса вагинального здоровья (ИВЗ). По результатам анкетирования и дневников мочеиспусканий до начала терапии суточный ритм мочеиспусканий у пациенток 1-й группы составил от 9 до 21 раза (в среднем – 15 раз); у пациенток 2-й группы – от 10 до 17 раз (в среднем – 13,5 раз). 21 пациентка из 1-й группы и 18 – из 2-й отмечали эпизоды недержания мочи при ургентном позыве. По результатам уродинамического исследования у женщин обеих групп определялось снижение функционального и максимального цистометрического объемов, а у 57,4% женщин отмечались признаки нестабильности детрузора, у 30% определялись подпороговые колебания детрузорного давления, у 12,6% – нестабильность уретры.

Результаты: период наблюдения за пациентками составил 1 год. Контрольные обследования, включающие заполнение дневников мочеиспусканий, анкетирование, определение функциональных проб, комплексное уродинамическое исследование, оценка ИВЗ проводились через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. При анализе эффективности медикаментозного лечения в течение 3-х месяцев мы учитывали субъективную оценку симптомов пациенток. Всем женщинам после окончания терапии было предложено оценить свое состояние в баллах: 0 – отсутствие эффекта или ухудшение состояния; 1 – минимальные изменения без чувства удовлетворения; 2 – значительное улучшение состояния, при этом остаются редкие эпизоды недержания мочи, возникающие при сильном позыве; 3 – полное исчезновение поллакиурии и непроизвольных потерь мочи. Результат, оцененный больными от 0 до 1, нами рассматривался как отрицательный, от 2 до 3 – как положительный. Анкетирование показало, что 75,6% пациенток 1-й группы оценили результат лечения как положительный (2 или 3 балла). Во 2-й группе процент положительных результатов был несколько выше – 87,2%. Суточный ритм мочеиспусканий по дневникам у пациенток 1-й группы после лечения составил от 6 до 15 раз (в среднем – 10,5 раз); у пациенток 2-й группы – от 5 до 9 раз (в среднем – 7 раз). По данным комплексных уродинамических исследований: у 69% пациенток 1-й группы и 82% из 2-й отмечалось увеличение функционального и максимального объемов мочевого пузыря; нестабильности детрузора и уретры не было выявлено ни у одной пациентки; у 36,4% женщин из 1-й группы и у 24,4% из 2-й отмечались подпороговые колебания (от 1 до 8 см. водн. ст.) детрузорного давления. Важным моментом при оценке эффективности терапии является длительность ремиссии после отмены м-холиноблокаторов. Через 6 месяцев от начала терапии в 1-й группе возоб-

новление симптомов заболевания (частые позывы на мочеиспускание, недержание мочи при позыве) отмечали 11 пациенток (36,6%), через 12 месяцев наблюдения – 19 (63,3%). Во 2-й группе рецидив ГАМП через 6 месяцев отмечался у 5 пациенток (16,6%), через 12 месяцев наблюдения – у 10 (33,3%).

Заключение: антагонисты м-холинорецепторов обоснованно являются первой линией терапии императивных нарушений мочеиспускания (степень доказательности А). Проведенная работа показала, что дополнительное назначение локальных форм заместительной гормонотерапии женщинам в пери- и постменопаузе с ГАМП значительно повышает эффективность лечения (1-я группа – 75,6%; 2-я группа – 87,2%, при $n=60$), а также увеличивает период последующей ремиссии (средний период ремиссии в 1-й группе составил 5 месяцев, во 2-й – 9 месяцев, $p<0,001$).

Литература:

1. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Дис. ... докт. Мед. Наук. – М. – 1988.
2. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – № 7. – С.
3. Великая С.В. Совершенствование диагностики и терапии императивных нарушений мочеиспускания у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии: Дисс. ... канд. Мед. Наук. – М. – 2003.
4. Вишневецкий Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневецкий А.Е. // Урофлоуметрия. – М.: 2004. – С. 263; С. 176-183; 183-208.
5. Кулаков В.И., Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении // Гинекология. – 2004. – Т. 4. – № 3. – С. 103 – 105.
6. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) // Дис. ... докт. мед. наук. – М. – 2005.
7. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 34 с.
8. Сивков А.В., Ромих В.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря // Consilium medicum. – 2002. – № 7. – С. 348 – 354.
9. Aggazzotti G., Pesce F., Grassi D., Fantuzzi G.,

- Righi E., De Vita D., Santacroce S., Artibani W. Prevalence of urinary incontinence among institutionalized patients: a cross-sectional epidemiologic study in a mid-sized city in northern Italy // Urology. – 2000. – V. 156. – № 2. – P. 245 – 249.
10. Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability // Neurology and Urodynamics. – 2009. – P. 29 – 34.
11. Cardozo L., Lose, Vc Clish D., Versi E., de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee // Int. Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2001. – 12. – P. – P. 15 – 20.
12. Cardozo L., Staskin D. Textbook of female urology and urogynaecology – 2005. – P. 183 – 227.
13. Fitzgerald M.P., Brubaker L. Urinary incontinence symptom scores and urodynamic diagnoses. // NeuroUrol. Urodin. – 2002. – 21. – P. 30 – 35.
14. Hann-Chorng Kuo, Hsin-Tzu Liu, Michael B. Chancellor Urinary Nerve Growth Factor is a better biomarker than detrusor wall thickness for the assessment of overactive bladder with incontinence // Neurology and Urodynamics. – 2009. – P. 24 – 28.
15. Jackson S., James M., Abrams P / The effect of oestradiol in vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence // BJOG. – 2002. – Vol. 109. – P. 339 – 344.
16. Lingman K. Genuine stress incontinence // Current Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 2. – P. 353-358.

17. Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with overactive bladder and do not significantly increase with bladder distention // NeuroUrol Urodyn. – 2009. – 28(1): P.78-81.
18. Madersbacher S., Haidinger G., Waldmuller J. Urinary incontinence in both sexes-prevalence rates, impact on quality of life and sexual life. // Eur. Urol. – 2000. – V. 37. – P. 2.
19. Moller L.A., Lose G., Jorgensen T. Risk factors lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 96. – P. 446 – 451.
20. Monz D., Pons M., Hampel C., Hunskaer S., Quail D., Samsioe G., Sykes D., Wagg A., Papanicolaou S. Patien – reported impact of urinary incontinence. – Results from treatment seeking women in 14 European countries // Maturitas. – 2005. – V. 52. – № 2. – P. 25 – 28.
21. Moore K.H. Conservative management for urinary incontinence // Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 14. – № 2. – P. 251 – 289.
22. Stenberg F., Heimer G., Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women // Maturitas. – 1995. – № 22. – Suppl. – P. 17-20.
23. Van de Vaart C.H. et al. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms // Br. J. Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 109. – P. 149-151.
24. Yokoyama T., Kumon H., Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder // NeuroUrol. Urodin. – 2008. – V.27, P.417 – 420

OPTIMIZATION TREATMENT OF UROGENITAL DISORDERS IN MENOPAUSAL WOMEN

Ermakova E.I., Balan V.E.

Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation

Abstract: the relevance of urogenital disorders will steadily increase. In recent years the problem of urination disorders on attention. The most common and difficult in terms of treatment is imperative (urgent) form of incontinence as part of overactive bladder (OAB) syndrom. The article presents the results of clinical trials on the effectiveness of combination therapy (tolterodine and topical forms of estriol) compared with monotherapy of m-cholinergic antagonists (tolterodine) in peri- and postmenopausal women with OAB. The study confirmed that local forms of hormone replacement therapy for peri- and postmenopausal women with OAB increases the efficacy of m-cholinoblokers.

Keywords: m-cholinergic antagonist, m-cholinoblokers, m-anticholinergics, OAB, estriol.