

# Новое в лечении пациенток с урогенитальной атрофией и рецидивирующими инфекциями мочевых путей

В.Е. БАЛАН,  
д.м.н., проф.,

Л.А. КОВАЛЕВА,

НЦАГиП им. В.И. Кулакова,  
Москва

*Урогенитальные расстройства (УГР) или урогенитальная атрофия в климактерии – комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта: влагалище, мочевом пузыре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Атрофические изменения в урогенитальном тракте являются таким же ярким маркером наступления климактерия, как и приливы жара.*

**Р**азвитие атрофических изменений в урогенитальном тракте является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочевых путей, которые характеризуются «волнообразным» течением с периодами обострения, протекающими по типу острого или подострого цистита с различной периодичностью рецидивов, и периодами ремиссии, когда отсутствуют клинические, лабораторные и бактериологические данные, которые свидетельствовали бы об активном воспалительном процессе (1).

Приблизительно у 30% больных развитие рецидивирующих инфекций мочевых путей происходит на фоне симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Согласно концепции восходящего инфицирования мочевого пузыря (2), резкий подъем детрузорного давления сопровождается поступлением порции мочи в уретру и ответным

подъемом внутриуретрального давления (с целью удержания мочи), что сопровождается частичным забросом мочи из уретры в мочевой пузырь и попаданием в него микрофлоры дистального отдела уретры.

УГР встречаются у 30% женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. Около 11% женщин имеют особые симптомы, к которым относятся рецидивирующие инфекции мочевых путей (рецидивирующие циститы), не поддающиеся традиционной антибактериальной терапии.

К специфическим **факторам риска развития УГР** в климактерическом периоде относятся:

- дефицит эстрогенов;
- наследственная предрасположенность;
- курение.

В основе развития УГР в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов, и прежде всего эстрогенов.

Уротелий, также как и вагинальный эпителий, подвергается изменениям, связанным с возрастом и эстрогенным дефицитом (3). Женская уретра является не только входными воротами для уропатогенов, но и благодаря уникальной цитологии и анатомии способна снижать их количество. Уротелий женщин, получающих заместительную гормонотерапию (ЗГТ), содержит слизивающиеся поверхностные и переходные эпителиальные клетки, вероятно, эти клетки с адгезированными на них уропатогенами выводятся в дальнейшем с мочой. У жен-

щин, не получающих ЗГТ, в эпителии уретры преобладают имеющие широкое основание базальные и парабазальные клетки и единичные слущенные клетки. Эти клетки могут представлять резервуар для адгезированных уропатогенов. Различие в степени эксфолиации уретральных клеток с адгезированными уропатогенами объясняет большую распространенность рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузе с урогенитальной атрофией и эффективность локальных эстрогенов в снижении симптомов.

Адгезивные и бактерицидные свойства слизистой оболочки влагалища и дистальной части уретры обеспечиваются иммунологическими свойствами вагинального эпителия, низким уровнем pH, антагонистическим действием вагинальных лактобацилл и продукции ими перекиси водорода.

Одновременное развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим дефицитом эстрогенов в этих тканях, обуславливает столь частое сочетание симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии (ВА и ЦА) у большинства пациенток.

**Основными звеньями патогенеза УГР** являются нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и влагалища, развитие ишемии детрузора; нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета

(исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции. В структурах связочного аппарата малого таза происходит нарушение синтеза и обмена коллагена с потерей их эластичности и ломкости, что приводит к опущению стенок влагалища, нарушению подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитию стрессового недержания мочи (НМ).

В мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря выявляется уменьшение количества  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов ВА, ЦА и вносит свой вклад в развитие стрессового НМ и ГАМП (4).

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют:

- симптомы, связанные с ВА (сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареуния, контактные кровянистые выделения, опущение передней и задней стенок влагалища);
- расстройства мочеиспускания (поллакиурия, ноктурия, urgentные позывы к мочеиспусканию, urgentное НМ, стрессовое НМ, рецидивирующие инфекции мочевых путей).

В **диагностике** УГР, помимо характерных клинических симптомов, важное значение имеют определение pH влагалищного содержимого, кольпоцитологическое исследование, определение значения зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ) (3). Интенсивность всех симптомов УГР определяется по 5-балльной шкале D. Barlow. При нарушениях мочеиспускания и симптомах ГАМП проводится комплексное уродинамическое исследование.

**Лечение** УГР, имеющих типичную клиническую картину, как правило, проводится локальными препаратами для ЗГТ, при развитии симптомокомплекса ГАМП – в сочетании с М-холинолитиками, поведенческой терапией.

У 8-11% женщин в поздней постменопаузе наряду с симптомами вагинальной атрофии развиваются циститы, чаще всего носящие рецидивирующий характер. Эти пациентки обычно обращаются к урологам, и терапия в большинстве случаев включает антибактериальные средства, инстилляции в мочевой пузырь различными антибактериальными препаратами, что усугубляет, как правило, клиническую картину заболевания.

Длительное существование УГР приводит к элиминации или резкому снижению титра лактобацилл (до 75,7%) (4) при отсутствии массивной колонизации влагалища условно патогенными микроорганизмами (УГПМ) и воспалительной реакции в стенке влагалища (число лейкоцитов не превышает 15-20 в п/зр). По нашим данным, полученным в разные годы, частота рецидивирующих инфекций урогенитального тракта колеблется от 4,2% до 18% (4, 5, 6).

По видимому, предрасполагающим моментом к развитию рецидивирующих циститов служит именно вагинальная и цистоуретральная атрофия, следствием которой является снижение или утрата колонизационной резистентности и рост УГПМ.

#### МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении гинекологической эндокринологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова проведено лечение 30 больных в возрасте 55-78 лет, находящихся в постменопаузе, с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии, осложнившихся рецидивирующими циститами. Все пациентки методом случайной выборки были разделены на две группы: женщины I группы (n = 15) получали терапию препаратом Овестин, женщины II группы (n = 15) – комбинированное лечение Овестином в сочетании с Экофемином.

Овестин – вагинальные суппозитории/крем содержат эстриол, который способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в пре- и постмено-

паузе, способствует нормализации микрофлоры влагалища, тем самым повышая сопротивляемость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам.

Экофемин – вагинальные капсулы содержат натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* и питательную среду для бактерий – лактозу. Экофемин вагинальные капсулы представляют собой желатиновые капсулы, которые полностью растворяются, применение возможно с помощью аппликатора либо без него.

В составе препарата Экофемин:

- **Lactobacillus acidophilus:**
  - $10^8$ - $10^9$  молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus*;
  - обладают способностью продуцировать перекись водорода;
  - восстанавливают и поддерживают естественную микрофлору;
- **лактоза:**
  - среда для молочнокислых бактерий;
  - не содержит консервантов и красителей.

Пациентки I группы получали локальную форму ЗГТ в виде крема Овестин, по 1 дозе ежедневно в течение 2 недель, затем по 1 дозе через день 10 недель.

Пациентки II группы получали комбинацию локальной формы ЗГТ в виде крема Овестин и вагинальных капсул Экофемин, содержащих натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* с лактозой. Схема введения Овестина не отличалась от таковой у пациенток I группы, Экофемин вводился интравагинально по 1 капсуле 2 раза в день 6 дней, затем по 1 капсуле однократно через день.

#### Критерии исключения:

- заболевания верхних мочевых путей (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, опухоли почек);
- наличие опухолей мочевого пузыря;
- ИППП;
- внутрипузырная обструкция, вызванная органическими причинами;
- заболевания, приводящие к нарушению иннервации мочевого пузыря (сахарный диабет, энцефа-

лопатии различной этиологии, заболевания позвоночного столба и спинного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения мозгового кровообращения).

Оценка методов исследования проводилась до лечения и к концу третьего месяца терапии. Нами проводился анализ результатов pH влагалищного содержимого, ЗЗВЭ, кольпоскопического исследования, клинического анализа мочи, комплексного микробиологического исследования, опроса по 5-балльной шкале D. Barlow, уродинамического исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил  $66,8 \pm 6,7$  лет, длительность постменопаузы колебалась от 4 до 30 лет (в среднем  $17,03 \pm 7,1$  лет), длительность заболевания от 1 до 9 лет (в среднем  $4,7 \pm 1,8$  лет). Число рецидивов циститов составило от 3 до 18 эпизодов в год (в среднем за последний год  $5,3 \pm 2,9$  эпизодов), на момент обращения все пациентки находились в стадии ремиссии.

Курс лечения проводился 3 месяца, эффективность терапии оценивалась к концу третьего месяца ее проведения.

В анамнезе все пациентки получали лечение антибиотиками от 3 до 18 курсов в течение года, что приводило к развитию кандидоз-

ного кольпита и дисбактериоза кишечника. На момент обращения ни одна пациентка не получала гормональной терапии.

Оценка возрастного статуса показала, что среди больных с рецидивирующими циститами доминировали пациентки старшей возрастной группы (после 65 лет,  $n = 18$ ). У подавляющего большинства женщин ( $n = 20$ ) длительность постменопаузы составила более 15 лет. Наибольшее количество больных ( $n = 17$ ) имели длительность заболевания от 3 до 6 лет.

Установлено, что число рецидивов возрастало с увеличением возраста и длительности менопаузы.

До начала терапии при осмотре на гинекологическом кресле и влагалищном исследовании у всех пациенток ( $n = 30$ ) отмечались атрофические изменения малых половых губ и стенок влагалища (складчатость сглажена, слизистая бледная, истончена, местами с петехиальными кровоизлияниями). У 11 (36,7%) пациенток старше 65 лет определялся выворот слизистой уретры (эктропион), развитие которого связано с атрофией уретерия и подлежащих структур.

У всех пациенток при расширенном кольпоскопическом исследовании определялась выраженная атрофия эпителиального слоя влагалища, развитая капиллярная

сеть, окраска Люголем равномерная, недостаточно интенсивная, с многочисленными участками беловато-желтого цвета и нечеткими границами. У 40% женщин (старше 65 лет) слизистая влагалища имела багрово-синюшную окраску, блестящую поверхность, незначительно окрашивалась Люголем, местами определялось скопление ороговевших клеток.

Значение pH колебалось от 5,5 до 7,0 (в среднем  $6,3 \pm 0,7$ ), у пациенток старшей возрастной группы (> 65 лет) значение pH составило 6,0-7,0.

ЗЗВЭ варьировало от 30 до 50 (в среднем  $34 \pm 5,2$ ), отмечалась обратная зависимость ЗЗВЭ от возраста и длительности менопаузы – у 18 женщин старше 65 лет ЗЗВЭ составило 30-35.

Оценка данных клинического анализа мочи до и после лечения показала, что во всех случаях значительных отклонений от нормальных значений не выявлено, бактериурии не отмечалось, что, вероятно, связано с тем, что все пациентки до обращения к нам получали антибактериальную терапию в различных урологических клиниках.

При оценке симптомов ВА (сухость, зуд, диспареуния) по 5-балльной шкале D. Barlow у большинства пациенток значения достигали 3-4 баллов, лишь у 6 (20%) пациенток с симптомами ГАМП и количеством рецидивов более 7 за год до 5 баллов.

Комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого показало, что во всех случаях отмечалось резкое снижение (до  $10^3$  КОЕ/мл) или элиминация (в 23,3% случаев) титра лактобацилл. Выявлялось наличие УПМ у всех женщин: коагулазоотрицательного стрептококка (45,8%), энтерококка (25%), стрептококка группы В (29,2%), клебсиеллы (4,2%), кишечной палочки (33,3%), дифтероидов (45,8%). Однако степень обсемененности была низкой ( $10^3$ - $10^5$  КОЕ/мл).

У 9 (30%) пациенток проводилось комплексное уродинамическое исследование, согласно которому вы-

**Развитие рецидивирующих инфекций на фоне урогенитальной атрофии относят к тяжелой форме ее проявления. При наличии урогенитальной атрофии создаются условия для возможного инфицирования нижних мочевых путей, однако, по нашим данным, частота их не превышает 11,8%. Развитие рецидива цистита возможно только в тех случаях, когда создаются условия для восходящего инфицирования, основным из которых являются выраженные процессы атрофии, резкое снижение титра лактобацилл или их элиминация. Традиционным лечением является использование ЗГТ (чаще локальной), однако, как показал ряд наших исследований, восстановление вагинального биотопа происходит лишь к 3-6 месяцу лечения. За этот период времени возможно возникновение еще нескольких рецидивов цистита. В связи с этим крайний интерес представляет комбинация ЗГТ с препаратами, содержащими лактобактерии (эубиотики).**



# Вагинальные капсулы Экофемин – новый подход к решению проблемы бактериального вагиноза

**55%** здоровых женщин периодически испытывают дискомфорт в интимной зоне, не связанный с молочницей или другими заболеваниями.



Рег.уд.: ЛСП-001488/08 от 14.03.2008 г.

Датские специалисты разработали новое лекарственное средство для экологичной заботы о женском здоровье: вагинальные капсулы **Экофемин**.

Комбинация *Lactobacillus Acidophilus*  $10^8$  –  $10^9$  и питательной среды лактозы обеспечивает оптимальную колонизацию и приживаемость во влагалище.

- Капсулы **Экофемин** не содержат гормонов и антибиотиков
- Штамм бактерий колонизирован из вагинальной микрофлоры здоровой женщины
- Курс лечения **Экофемин** – всего 6 дней
- Капсулы **Экофемин** разрешены к применению беременным и кормящим женщинам
- Эффективность лечения бактериального вагиноза капсулами **Экофемин** в качестве мототерапии – 57%

Подробности на сайте [www.ecofemin.ru](http://www.ecofemin.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

являлось снижение функционального и максимального объемов мочевого пузыря, колебание детрузорного давления при выполнении цистометрии наполнения.

Повторное клинико-лабораторное обследование проводилось к концу третьего месяца лечения. При влагалищном осмотре наблюдалось значительное улучшение состояния слизистой вульвы и влагалища, отмечалась их бледно-розовая окраска, появление складчатости, достаточная увлажненность.

При расширенном кольпоскопическом исследовании определялось значительное улучшение состояния вагинального эпителия, незначительное истончение слизистой влагалища, просвечивание немногочисленных капилляров в подслизистом субэпителиальном слое отмечалось в единичных случаях. При выполнении пробы Шиллера окраска слизистой оболочки влагалища раствором Люголя равномерная.

После окончания курса лечения у больных обеих групп отмечалось снижение уровня рН до 3,5-4,5 (в среднем  $3,8 \pm 0,3$ ) и повышение ЗВЭ до 75-80 (в среднем  $76 \pm 2,3$ ) ( $p < 0,05$ ).

Оценка симптомов ВА и ЦА по 5-балльной шкале D. Barlow у пациенток I группы составила 1-2 балла, у пациенток II группы 0-1 балла.

При комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого отмечалось снижение титра ( $10^3$ - $10^4$  КОЕ/мл) и частоты выявления большинства условно патогенных микроорганизмов у всех женщин: коагулазоотрицательного стрептококка (72%), энтерококка (20%), стрептококка группы В (4,0%),  $\alpha$ -гемолитического стрептококка (4,0%), кишечной палочки (36,0%), дифтероидов (44,0%).

В 100% случаях доминировали морфотипы лактобацилл, концен-

трация лактобактерий достигала нормативных значений ( $10^6$ - $10^7$  КОЕ/мл), доминировали штаммы *L. acidophilus*. Видовой состав вагинальных лактобацилл после лечения практически не отличался от таковых у женщин репродуктивного возраста, что совпадает с литературными данными (6).

У 4 (13,3%) больных I группы в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов, потребовавшие применения антибактериальной терапии (Монурал). У пациенток II группы за время наблюдения рецидивов не было.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие рецидивирующих инфекций на фоне урогенитальной атрофии относят к тяжелой форме ее проявления. Необдуманное и нерациональное назначение курсов антибактериальной терапии приводит к еще большему нарушению микробиоценоза, развитию дисбиоза как во влагалище, так и в желудочно-кишечном тракте и, вероятно, могут быть одной из причин рецидивирования заболевания.


При наличии урогенитальной атрофии создаются условия для возможного инфицирования нижних мочевых путей, однако, по нашим данным, частота их не превышает 11,8%. Развитие рецидива цистита возможно только в тех случаях, когда создаются условия для восходящего инфицирования, основным из которых являются выраженные процессы атрофии, резкое снижение титра лактобацилл или их элиминация.

Традиционным лечением является использование ЗГТ (чаще локальной), однако, как показал ряд наших исследований, восстановление вагинального биотопа происходит лишь к 3-6 месяцу лечения. За этот период времени возможно возникновение еще нескольких рецидивов цистита. Особенно важ-

ным этот факт является у больных с ГАМП, так как существует дополнительный путь ретроградного инфицирования мочевого пузыря при рефлюксе мочи из уретры. В связи с этим крайний интерес представляет комбинация ЗГТ с препаратами, содержащими лактобактерии (эубиотики).

При сравнении эффективности терапии только Овестином и Овестином в сочетании с Экофеминном (по разработанной нами схеме) через 3 месяца терапии мы не выявили существенной разницы в объективных показателях вагинальной микроэкологии. Однако на фоне лечения только Овестином у 4 (13,3%) больных в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов. У пациенток, получавших комбинированное лечение Овестином с Экофеминном, за время наблюдения рецидивов не было.

Таким образом, лечение пациенток с рецидивирующими циститами на фоне вагинальной и цистоуретральной атрофии является сложной задачей и связано с устранением атрофических изменений не только в вагинальном эпителии, но и в уретелии. По нашему мнению, комбинация Овестина с Экофеминном при тяжелой форме урогенитальной атрофии с рецидивами инфекций мочевых путей является предпочтительной, так как способствует гораздо более быстрому восстановлению вагинальной микроэкологии и проявлению защитного действия лактобацилл, что, вероятно, препятствует развитию рецидивов заболевания.

Мы проанализировали результат 3 месяцев терапии, однако все пациентки лечение продолжают. Представляется важным проведение повторного клинико-лабораторного исследования через 1 год лечения с оценкой числа возможных рецидивов. 

### Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕД пресс-информ, 2006. С. 72-74.
2. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. и соавт. Урология и нефрология. 1997; №6: 7-14.
3. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии: клиника, диагностика и лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
4. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Медицина климактерия. 2007. С. 217-274.
5. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
6. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.