

¹ Московский
областной научно-
исследовательский
институт
акушерства
и гинекологии

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

Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе

В.Е. Балан¹, Л.А. Ковалева²

Адрес для переписки: Вера Ефимовна Балан, vbalan@freemail.ru

В статье обсуждаются этиология, патогенез и клинические симптомы урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. Авторами было проведено исследование с участием пациенток в постменопаузе с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. Результаты подтвердили необходимость длительной заместительной гормональной терапии, а также назначения препаратов, содержащих лактобактерии, с целью нормализации биоценоза влагалища.

Ключевые слова: урогенитальные расстройства, заместительная гормональная терапия, пробиотики

Урогенитальная атрофия как климактерический симптом

Урогенитальные расстройства, или урогенитальная атрофия, в климактерии – это комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстроген-зависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: влагалище, мочевом пузыре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Атрофические изменения в урогенитальном тракте относят

к таким же характерным признакам наступления климактерии, как и приливы жара.

Урогенитальные расстройства встречаются у 30% женщин в возрасте 55 лет и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. В основе развития урогенитальных расстройств в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов, прежде всего эстрогенов. Кроме того, к специфическим факторам риска развития урогенитальных расстройств в климактерическом периоде относятся

наследственная предрасположенность и курение.

Уротелий, так же как и вагинальный эпителий, подвергается изменениям, связанным с возрастом и эстрогенным дефицитом. В результате слизистая оболочка влагалища истончается, пролиферативные процессы во влагалищном эпителии прекращаются, влагалищный pH повышается, продуцирование лактобацилл снижается. Все это способствует развитию и персистенции инфекционного процесса и объясняет большую распространенность рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в постменопаузе с урогенитальной атрофией.

Около 11% женщин страдают рецидивирующими инфекциями мочевых путей (рецидивирующими «циститами»), не поддающимися традиционной антибактериальной терапии. Рецидивирующие инфекции мочевых путей 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. 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). Это приводит к частичному забросу мочи из уретры в мочевой пузырь и попаданию в него микрофлоры дистального отдела уретры. Основными звеньями патогенеза урогенитальных расстройств являются:

- 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, нарушение подвижности и анатомического положения мочеиспускательного канала, изменение пузырно-уретрального угла, развитие стрессового недержания мочи;
- уменьшение количества альфа- и бета-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 со-

кратительной активности миофибрилл, их атрофия.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии и вносит свой вклад в развитие стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря [3].

Клиническая картина и диагностика урогенитальных расстройств

В клинической картине урогенитальных расстройств в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с вагинальной атрофией, и расстройства мочеиспускания.

Симптомами, связанными с вагинальной атрофией, являются сухость, зуд, жжение во влагалище; диспареуния (болезненность при половом акте); рецидивирующие выделения из влагалища; контактные кровянистые выделения; опущение передней и задней стенок влагалища.

Расстройства мочеиспускания 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; рецидивирующие инфекции мочевых путей. В диагностике вагинальной и цистоуретральной атрофии, помимо характерных клинических симптомов, важное значение имеют определение pH влагалищного содержимого (увеличение до 6–7); кольпоцитологическое исследование (истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистой основе). Кроме того, необходимо определить значение зрелости вагинального эпителия. Значение зрелости вагинального эпителия вычисляется как сумма процента поверхностных клеток, умноженного на коэффициент 1, процента промежуточных клеток, умноженного на коэффициент 0,6, и процента базальных клеток, умноженного на коэффициент 0,2.

Минимум значения зрелости вагинального эпителия равен 20 (только базальные клетки в образце), а максимум – 100 (только поверхностные клетки).

Интенсивность всех симптомов урогенитальных расстройств определяется по 5-балльной шкале D. Barlow [4]:

- 1 балл – минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
- 2 балла – дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла – умеренные нарушения;
- 4 балла – выраженные нарушения;
- 5 баллов – крайне выраженные нарушения.

При нарушениях мочеиспускания и симптомах гиперактивного мочевого пузыря проводится комплексное уродинамическое исследование (оценивается физиологический и цистометрический объем мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи, максимальное давление в мочеиспускательном канале, индекс сопротивления мочеиспускательного канала, наличие или отсутствие внезапных подъемов давления мочеиспускательного канала и детрузора).

Лечение урогенитальных расстройств, имеющих типичную клиническую картину, как правило, проводится локальными препаратами для заместительной гормонотерапии (ЗГТ), при развитии гиперактивного мочевого пузыря – 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 подавляющем большинстве случаев включает антибактериальные средства, инстилляции в мочевой пузырь различными антибактериальными препаратами, что, как правило, усугубляет клиническую картину заболевания.

Лечение пациенток с рецидивирующими циститами на фоне ваги-

нальной и цистоуретральной атрофии является сложной задачей и связано с устранением атрофических изменений не только в вагинальном эпителии, но и в уретелии. Длительное существование вагинальной и цистоуретральной атрофии приводит к элиминации или резкому снижению титра лактобацилл (до 75,7%) [3] при отсутствии массивной колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами (энтерококками, стрептококками, кишечной палочкой) 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% [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 условно-патогенных микроорганизмов.

В этой связи нами проведено исследование эффективности монотерапии Овестином (1-я группа) и комбинированной терапии Овестином в сочетании с Экофемин (2-я группа) у пациенток с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии, осложнившихся рецидивирующими циститами.

Характеристика препаратов

Овестин – вагинальные суппозитории/крем – содержит эстриол, который способствует восстановлению нормального влагалищного эпителия при его атрофических изменениях в пре- и постменопаузе, способствует нормализации микрофлоры влагалища, тем самым повышая сопротивляемость эпителия влагалища к инфекционным и воспалительным процессам. Экофемин представляет собой полностью растворимые вагинальные желатиновые капсулы. Каждая вагинальная капсула содержит 10^8 – 10^9 натуральных молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* (штаммы, род-

ственные с таковыми у здоровых женщин) и питательную среду для бактерий – лактозу. *Lactobacillus acidophilus* обладают способностью продуцировать перекись водорода, а также восстанавливают и поддерживают естественную микрофлору влагалища. Экофемин не содержит консервантов и красителей.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациентки в постменопаузе различной длительности с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. В исследование не включались женщины, имеющие:

- заболевания верхних мочевых путей (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, опухоли почек);
- опухоли мочевого пузыря;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- внутривульварную обструкцию, вызванную органическими причинами;
- заболевания, приводящие к нарушению иннервации мочевого пузыря (сахарный диабет; энцефалопатии различной этиологии; заболевания позвоночного столба и спинного мозга; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; нарушения мозгового кровообращения).

До лечения и в конце третьего месяца терапии всем пациенткам, включенным в исследование, проводились:

- оценка pH влагалищного содержимого;
- определение значения зрелости вагинального эпителия;
- кольпоскопическое исследование;
- клинический анализ мочи;
- комплексное микробиологическое исследование;
- определение интенсивности симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии (при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря) по 5-балльной шкале D. Barlow;
- комплексное уродинамическое исследование.

В исследование были включены 30 пациенток в постменопаузе с симптомами вагинальной и цистоуретральной атрофии и рецидивирующими циститами. Возраст пациенток составил от 55 до 78 лет (средний возраст $66,8 \pm 6,7$ лет), длительность постменопаузы – 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 колебалось от 3 до 18 эпизодов в год (в среднем за последний год составило $5,3 \pm 2,9$ эпизодов). На момент обращения все пациентки находились в стадии ремиссии. В анамнезе все пациентки получали лечение антибиотиками от 3 до 18 курсов в течение года, что приводило к развитию кандидозного кольпита и дисбактериоза кишечника. На момент обращения ни одна пациентка не получала гормональной терапии.

Пациентки были разделены на 2 группы ($n = 15$), сопоставимые по возрасту и клинической картине заболевания. Пациентки 1-й группы получали локальную форму ЗГТ в виде крема Овестин по 1 дозе ежедневно в течение 2 недель, затем по 1 дозе через день в течение 10 недель. Пациентки 2-й 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 1-й группы, Экофемин вводился интравагинально по 1 капсуле 2 р/сут на протяжении 6 дней, затем по 1 капсуле однократно через день. Лечение проводилось в течение 3 месяцев. Эффективность терапии оценивалась к концу третьего месяца ее проведения по таким параметрам, как редукция симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии, нормализация pH влагалищного содержимого, уменьшение числа рецидивов циститов, снижение значения зрелости вагинального эпителия, результатам кольпоскопического обследования.



Результаты исследования

Пациентки методом случайной выборки были разделены на 2 группы по 15 человек, сопоставимые по возрасту и клиническому течению заболевания.

Оценка возрастного статуса показала, что рецидивирующий цистит чаще всего регистрировался у пациенток старшей возрастной группы (> 65 лет, n = 18). У подавляющего большинства женщин (n = 20) длительность постменопаузы составила более 15 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 до 9 лет (в среднем $4,7 \pm 1,8$ лет), наибольшее количество больных (n = 17) страдали им от 3 до 6 лет. Установлено, что число рецидивов возрастало с увеличением возраста и длительности менопаузы.

До начала терапии все пациентки прошли осмотр на гинекологическом кресле, им было также проведено влагалищное исследование. В результате 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 влагалищного содержимого 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.

Значение зрелости вагинального эпителия варьировало от 30 до 50 (в среднем $34 \pm 5,2$), отмечалась обратная зависимость значения зрелости вагинального эпителия от возраста и длительности менопаузы – у 18 женщин старше 65 лет значение зрелости вагинального эпителия 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 вагинальной атрофии (сухость, зуд, диспареуния) по 5-балльной шкале D. Varlow у большинства пациенток значения достигали 3–4 баллов, лишь у 6 (20%) пациенток с симптомами гиперактивного мочевого пузыря и количеством рецидивов более 7 за год – 5 баллов.

Комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого показало, что во всех случаях отмечалось резкое снижение титра (до 10^3 КОЕ/мл) или элиминация (в 23,3% случаев) лактобацилл. Условно-патогенные микроорганизмы выявлялись у всех женщин, включая: коагулазоотрицательный стрептококк (45,8%), энтерококк (25%), стрептококк группы В (29,2%), клебсиеллу (4,2%), кишечную палочку (33,3%), дифтероиды (45,8%). Однако степень обсемененности была низкой (10^3 – 10^5 КОЕ/мл).

Девяти (30%) пациенткам было проведено комплексное уродинамическое исследование, которое выявило снижение функционального и максимального объема 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 была равномерная.

После окончания курса лечения у больных обеих групп отмечалось снижение уровня pH до 3,5–4,5 (в среднем $3,8 \pm 0,3$) и повышение значения зрелости вагинального эпителия до 75–80 (в среднем $76 \pm 2,3$) (p < 0,05).

Оценка симптомов вагинальной и цистоуретральной атрофии по 5-балльной шкале D. Varlow у пациенток 1-й группы составила 1–2 балла, у пациенток 2-й группы – 0–1 балл.

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%), альфа-гемолитического стрептококка (4%), кишечной палочки (36%), дифтероидов (44%).

В 100% случаев доминировали морфотипы лактобацилл, концентрация 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 соответствует литературным данным [6].

У 4 (13,3%) больных 1-й группы в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов, потребовавшие применения антибактериальной терапии (Монурал). У пациенток 2-й 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 у пациенток, развитию дисбиоза как во влагалище, так и в желудочно-кишечном тракте и, вероятно, может быть одной из причин рецидивов 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, основными из которых являются выраженные процессы атрофии, резкое снижение титра лактобацилл или их элиминация.

Традиционным лечением является ЗГТ (чаще локально), однако, как показал ряд наших исследований, восстановление вагинального биотопа происходит лишь к 3–6-му месяцу лечения. За этот период

времени возможно возникновение еще нескольких рецидивов цистита. Особенно это важно для пациенток с гиперактивным мочевым пузырем, так как существует дополнительный путь ретроградного инфицирования мочевого пузыря при рефлюксе мочи из уретры. В связи с этим значительный интерес представляет комбинация ЗГТ с препаратами, содержащими лактобактерии (эубиотиками).

При предварительном сравнении эффективности монотерапии Овестином и комбинированной терапии «Овестин + Экофемин» (по разработанной нами схеме) через первые 3 месяца терапии мы не выявили существенной разницы в объективных показателях вагинального микробиоценоза. Однако на фоне монотерапии Овестином (1-я группа) у 4 (13,3%) пациенток в течение первого месяца терапии возникли рецидивы циститов, у пациенток 2-й группы за время наблюдения рецидивов не было.

По нашему мнению, комбинация Овестина с Экофемин при тяжелой форме урогенитальной атрофии с сопутствующими рецидивами инфекций мочевых

путей является объективно предпочтительной. Комбинированная терапия «Овестин + Экофемин» позволяет быстрее восстановиться вагинальной микроэкологии, активизирует защитное действие лактобацилл (оно проявляется в продуцировании перекиси водорода, адгезии на эпителиальных клетках, восстановлении и поддержке естественной микрофлоры, антагонистических свойствах в отношении условно-патогенных микроорганизмов). В целом это препятствует развитию рецидивов заболевания.

Выводы

Нами были проанализированы долгосрочные результаты исследования. На протяжении 12 месяцев все пациентки продолжали лечение. После года терапии 5 женщин по разным причинам терапию прекратили. В течение 3 месяцев без лечения у них появились симптомы, свидетельствующие о рецидиве урогенитальной атрофии разной степени выраженности, что еще раз свидетельствует о необходимости длительной терапии локальными эстрогенами с периодическим использованием пробиотиков. ❁

Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 72–74.
2. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урология и нефрология. 1997. № 6. С. 7–14.
3. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и др. Урогенитальные расстройства в климактерии // Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. М., 2007. С. 217–274.
4. Barlow D.H., Samsioe G., van Geelen I.M. A study of European women experience of the problems of urogenital aging and its management // *Maturitas*. 1997. Vol. 27. № 3. P. 239–247.
5. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии: дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 305 с.
6. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе // *РМЖ*. 2001. Т. 9. № 9. С. 370–374.

Combination treatment of urogenital atrophy and recurrent urinary tract infections in postmenopausal women

V.Ye. Balan¹, L.A. Kovalyova²

¹ Moscow Regional Scientific Institute of Obstetrics and Gynecology

² Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Vera Yefimovna Balan, vbalan@freemail.ru

Etiology, pathogenesis and clinical symptoms of urogenital disorders in postmenopausal women are discussed. The results of the study of postmenopausal patients with symptoms of vaginal/cystic/urethral atrophy and recurrent cystitis are presented demonstrating the need for long-term hormone replacement therapy in combination with lactobacilli probiotics to maintain normal vaginal biocenose.

Key words: urogenital disorders, hormone replacement therapy, probiotics