

УДК 618.164 – 008.222 – 085.357:612.621.31

UDC 618.164 – 008.222 – 085.357:612.621.31

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН  
ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА  
С ЭСТРОГЕНОДЕФИЦИТОМ**

**THE IMPROVEMENT OF URINAL  
INCOMPETENCE TREATMENT IN LATER  
REPRODUCTIVE FEMALES WITH ESTROGEN  
DEFICIENCY.**

Пенжоян Григорий Артемович, д.м.н.  
*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Penjoyan Grigorii Artemovich, MD  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia  
City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Новикова Владислава Александровна, д.м.н.  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Novikova Vladislava Alekxandrovna, MD  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Федорович Олег Казимирович – д.м.н., профессор  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Fedorovich Oleg Kazimirovich, MD, prof.  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Атанесян Элеонора Георгиевна  
*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,  
Краснодар, Россия*

Atanesyan Eleonora Georgievna  
*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Аутлева Фатима Руслановна  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Autleva Fatima Ruslanovna  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Безруков Алексей Геннадиевич  
*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,  
Краснодар, Россия*

Bezrukov Aleksei Gennadievich  
*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Представлены алгоритмы профилактики ургентной инконтиненции у женщин пременопаузального периода с гипострогенией медикаментозного генеза, продемонстрировано, что оптимальной комбинацией профилактики урогенитальных расстройств является заместительная гормональная терапия и конкурентный антагонист М-холинэргических рецепторов мочевого пузыря.

The prophylaxis steps of urgent incontinence in pre-menopausal females with drug hypoestrogenia were studied. It was shown that the optimal combination of urogenital disturbance prophylaxis is substitutional hormone therapy and concurrent antagonist M-cholinergic receptors of urinary bladder.

Ключевые слова: УРГЕНТНАЯ  
ИНКОНТИНЕНЦИЯ, ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ  
ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, АНТАГОНИСТ  
М-ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ  
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Key words: URGENT INCONTINENCE,  
SUBSTITUTIONAL HORMONE THERAPY,  
ANTAGONIST M-CHOLINERGIC RECEPTORS  
OF URINARY BLADDER

Ургентная инконтиненция или синдром недержания мочи - актуальная проблема в гинекологической практике. Ургентное недержание мочи – это расстройство акта мочеиспускания, характеризующееся ургентным мочеиспусканием с или без ургентного позыва на мочеиспускание [1-3]. Контроль мочеиспускания происходит при согласованной работе трех механизмов: сопротивления в покое многофакторного замыкательного механизма мочевого пузыря и уретры; стабильности уретральной анатомической поддержки, включающей мышцы тазового дна и мочеполовую диафрагму, которые обеспечивают определенное положение мочевого пузыря и сохраняют неподвижность пузырно-уретрального сегмента; адекватной иннервации всех перечисленных компонентов [5, 6]. Гиперактивный мочевой пузырь формируется при гиперактивной функции детрузора, когда происходит произвольное сокращение детрузора во время фазы заполнения мочевого пузыря. Сокращение детрузора может быть либо спонтанным, либо спровоцированным (быстрое наполнение, изменение позы, кашель, ходьба.), попытки пациента подавить эти сокращения, как правило, безуспешны. Стрессовое недержание мочи (истинное) - недержанием мочи при напряжении – произвольная потеря мочи, обусловленная превышением внутрипузырного давления максимального давления закрытия уретры при условии пассивности детрузора. При смешанном недержании мочи в разной степени сочетаются симптомы как гиперактивного мочевого пузыря, так и стрессового недержания мочи [1,7].

Ургентная инконтиненция широко выявляется во всех возрастных группах, особенно у женщин, начиная с позднего репродуктивного периода. Около 100 млн. человек в мире страдают синдромом недержания мочи. В Европе (Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция, Великобритания) у 22 миллионов человек выявлен синдром недержания

мочи. В Италии 12% женщин старше 40 лет имеют симптоматику гиперактивного мочевого пузыря. По данным отечественных исследователей, около 20% взрослого населения России имеют императивное мочеиспускание (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2001). У 47% пациентов с учащенным и ургентным мочеиспусканием диагностирован гиперактивный мочевой пузырь (Мазо Е.Б, Кривобородов Г.Г., 2003). По предварительным подсчетам в России у 16% населения возрастом 40 лет и старше выявлены симптомы гиперактивного мочевого пузыря; у 25% женщин преобладает стрессорное недержание мочи. Синдром недержания мочи в 70% случаях ассоциируется с климактерическими изменениями, происходящими в организме женщины. Однако у 56% женщин позднего репродуктивного периода (до 40 лет) уже выявляются начальные симптомы ургентной инконтиненции (Bulmer P., 2000).

Для полноценного удержания мочи необходимо: удовлетворительное состояние уретерия и наличие слизи в просвете уретры; эластичность коллагена, входящего в состав соединительной ткани уретры; сохраненный тонус гладкой мускулатуры уретральной стенки; полноценная васкуляризация уретры (особенно – наполнение подслизистых венозных сплетений). Патогенетической основой для развития уретровагинальной дистрофии является дефицит эстрогенов различного генеза, на фоне которого происходит изменение структуры и биохимических свойств коллагена, входящего в парауретральную ткань [2,3].

Дефицит эстрогенов ведет к формированию ткани, содержащей коллаген с измененными свойствами: понижается растворимость его пепсином, увеличивается количество поперечных соединений, что приводит к снижению эластичности соединительной ткани (Falconer C., 1998). Гипоэстрогения медикаментозного генеза, формирующаяся на фоне терапии доброкачественных гиперплазий женских половых органов (гиперпластических процессов эндометрии, миомы матки, эндометриоза,

фиброзно-кистозной мастопатии), прогностически неблагоприятна для формирования синдрома недержания мочи у женщин пременопаузального периода. Физиологический дефицит эстрогенов в пременопаузе в сочетании с «фармакологической менопаузой» усугубляют уретровагинальные изменения, способствуют нарушению акта мочеиспускания [8,9].

Фармакотерапия синдрома недержания мочи предусматривает использование: антихолинэргических препаратов (Атропин, Пропантелин, Троспиум, Толтеродин, Дарифенацин); препаратов смешанного механизма действия (Оксибутинин, Дицикломин, Пропивирин, Флавоксат); селективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (Альфузозин, Теразозин, Доксазозин, Тамсулозин). Доказанным компонентом коррекции урогенитальной дис- и атрофии является компенсация дефицита эстрогенов. Эффективность гормонотерапии при недержании мочи легкой степени превышает 90%, а при средней степени 55–70% [7].

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности профилактики ургентной инконтиненции у женщин пременопаузального периода с гипоестрогенией медикаментозного генеза.

**Материалы и методы исследования:** обследовано 20 женщины пременопаузального периода, средний возраст которых составлял  $46 \pm 1,2$  лет, которым проводилась терапия доброкачественных гиперплазий женских половых органов (гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки, эндометриоза), обуславливающая гипоестрогению медикаментозного генеза. Из исследования исключались женщины с другими заболеваниями, способными провоцировать синдром недержания мочи: интерстициальный цистит, инфекции мочевыводящих путей, пролапс тазовых органов, диабет, злокачественные новообразования.

Женщины распределены на две клинические группы: I группа – 10 женщин, которым не проводилась профилактика ургентной инконтиненции;

II группа – 10 женщин, которым проводилась профилактика ургентной инконтиненции.

Гипоэстрогения медикаментозного генеза формировалась посредством применения агонистов РГ-Гн (Золадекс, 3,6 мг / 28 дней, 6 введений). Профилактика урогенитальных расстройств проводилась путем назначения циклической гормонотерапии (Фемостон 1/5 : 1 мг 17β-эстрадиоола + 5 мг дидрогестерона, низкодозированный циклический режим).

Купирование симптома гиперактивного мочевого пузыря осуществлялось антихолинергическим (антимускариновым) препаратом Толтеродин (Дриптан), дозировка 2мг 2 раза в день, независимо от приема пищи. Механизм действия Толтеродина основан на блокаде постсинаптических мускариновых холинорецепторов детрузора. Толтеродин - конкурентный антагонист М-холинэргических рецепторов мочевого пузыря, специально разработанный для лечения гиперактивности детрузора и связанных с ней симптомов. Высоко селективен в отношении мускариновых холино-рецепторов. Побочные эффекты Толтеродина: слабо и умеренно выраженная сухость кожи и слизистых, сухость во рту, ксерофтальмия (сухость слизистой глаз), запор, диспепсия, боль в животе, нарушения аккомодации.

Диагностический поиск урогенитальных расстройств основывался на исследованиях, проведенных Балан В.Е. [3].

До формирования гипоэстрогении и на её фоне выявлялись характерные жалобы, отражающие дистрофические и атрофические изменения в урогенитальном тракте. Для вагинальной атрофии характерно: сухость, зуд во влагалище, диспареуния, контактные кровотечения, сексуальные нарушения. Для цистоуретральной атрофии характерно: поллакиурия, никтурия, цисталгия, императивные позывы к

мочеиспусканию, императивное, стрессовое и смешанное недержание мочи.

Уточнялись анамнестические данные, предрасполагающие для развития синдрома недержания мочи: особенности менструальной функции (время наступления менархе, особенности менструальной функции); репродуктивной (количество родов через естественные родовые пути, масса плодов, акушерские пособия (акушерские щипцы, эпизиотомия), длительный потужной период, травмы мочеполовой диафрагмы); соматические параметры (исключался сахарный диабет, неврологическая патология, психические болезни, слабоумие), фармакологический анамнез (исключался прием диуретиков,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов, транквилизаторов).

Данные гинекологического осмотра указывали на признаки эстрогенового дефицита в тканях: наличие деформаций, рубцовых изменений; наличие пролапса органов малого таза (цисто-, ректоцеле, степень опущения стенок влагалища).

Оценка степени тяжести урогенитальных расстройств представлена в табл.1

Таблица 1 -Степени тяжести урогенитальных расстройств

| Легкая   | Средняя   | Тяжелая  |
|--|---|--|
| атрофический вагинит + "сенсорные" симптомы атрофического цистоуретрита без нарушения контроля мочеиспускания: сухость, зуд, жжение во влагалище, неприятные выделения, диспареунию, поллакиурию, никтурию, цисталгию. | Легкая степень + недержание мочи при напряжении | Средняя степень + императивное и/или смешанное недержание мочи |

Предварительный дифференциальный диагноз варианта ургентной инконтиненции проводился на основании опроса (табл.2). Оценивался вариант ургентной инконтиненции: гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), недержание мочи при напряжении (НМПН), смешанное недержание мочи.

Таблица 2 -Дифференциальная диагностика недержания мочи

| Симптомы   | Ответы  |       |
|--|---------|-------|
|  | Да      | нет   |
| Частые позывы к мочеиспусканию   | Да      | нет   |
| Императивные позывы (внезапное непреодолимое желание помочиться)         | Да      | нет   |
| Неоднократное прерывание ночного сна, вызванное позывом к мочеиспусканию | Часто   | Редко |
| Способность вовремя добраться до туалета после позыва                    | Нет     | Да    |
| Количество мочи при каждом эпизоде недержания                            | Большое | Малое |
| Недержание, возникающее во время кашля, смеха, чихания                   | Нет     | Да    |
| Рабочий диагноз  | ГМН     | НМПН  |

**Результаты исследований.** В результате проведенных исследований получены следующие данные. У женщин в пременопаузальном периоде исходно отмечены жалобы, свидетельствующие об изменениях в урогенитальном тракте. Так, у женщин в 10% отмечен зуд во влагалище, в 15% диспареуния, в 40% сексуальные нарушения, в 10% никтурия, в 35% - императивные позывы на мочеиспускание. Длительность появившихся жалоб составляла  $4 \pm 1,3$  года.

На фоне проводимой терапии, подавляющей функцию яичников, выявляемость жалоб со стороны урогенитального тракта увеличилась.

У женщин I группы к третьему месяцу лечения появилась сухость во влагалище у 70%, контактные кровомазания у 20%, зуд во влагалище и диспареуния отмечались у 40%, сексуальные нарушения у 90%, императивные позывы на мочеиспускание – у 80%.

У женщин II группы на фоне комбинированной терапии, направленной на профилактику урогенитальных расстройств, не только не усилились признаки урогенитальных расстройств, но и полностью купировались. Так, если до лечения присутствовали жалобы на диспареунию (у 20%), сексуальные нарушения (у 50%) и императивные позывы (у 40%), то на фоне сочетанного применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (Фемостон 1/5) и конкурентного антагониста М-холинэргических рецепторов мочевого пузыря (Дриптан) исчезли полностью жалобы на диспареунию и императивные позывы к мочеиспусканию.

Таблица 3 - Жалобы женщин позднего репродуктивного периода с эстрагенодефицитом

| Жалобы                               | I группа<br>n = 10 |    |                 |    | II группа<br>n = 10 |    |                 |    |
|--------------------------------------|--------------------|----|-----------------|----|---------------------|----|-----------------|----|
|                                      | до лечения         |    | на фоне лечения |    | до лечения          |    | на фоне лечения |    |
|                                      | абс. число         | %  | абс. число      | %  | абс. число          | %  | абс. число      | %  |
| Сухость во влагалище                 | 0                  | 0  | 7               | 70 | 0                   | 0  | 0               | 0  |
| Зуд во влагалище                     | 1                  | 10 | 4               | 40 | 0                   | 0  | 0               | 0  |
| Диспареуния                          | 1                  | 10 | 4               | 40 | 2                   | 20 | 0               | 0  |
| Контактные кровомазания              | 0                  | 0  | 2               | 20 | 0                   | 0  | 0               | 0  |
| Сексуальные нарушения                | 3                  | 30 | 9               | 90 | 5                   | 50 | 3               | 30 |
| Поллакиурия                          | 0                  | 0  | 4               | 40 | 0                   | 0  | 0               | 0  |
| Никтурия                             | 1                  | 10 | 3               | 30 | 0                   | 0  | 0               | 0  |
| Императивные позывы к мочеиспусканию | 3                  | 30 | 8               | 80 | 4                   | 40 | 0               | 0  |

Согласно опросу распределение женщин по типу недержания мочи (табл. 3) до лечения синдром ургентной инконтиненции в I группе выявлен у 60% женщин: ГАМП в 20%, НМПН в 20%, смешанное недержание мочи

в 20%; во II группе - у 80% женщин: ГАМП в 20%, НМПН в 30%, смешанное недержание мочи в 30%.

На фоне 6 месяцев гипоэстрогении медикаментозного генеза в I группе в 2 раза увеличилось число женщин с гиперактивным мочевым пузырем, число женщин с НМПН и смешанным недержанием мочи осталось прежним.

Во II группе на фоне 6 месяцев гипоэстрогении медикаментозного генеза купировались признаки ГАМП у всех женщин, в 3 раза уменьшилось число женщин со смешанным недержанием мочи (за счет купирования симптомов ГАМП). Количество женщин с НМПН осталось прежним. Профилактика урогенитальных расстройств на фоне гипоэстрогении медикаментозного генеза отразилась на степени тяжести недержания мочи (табл. 4).

Таблица 4 - Распределение женщин по типу недержания мочи

| Тип недержания мочи       | I группа<br>n = 10 |    |                 |    | II группа<br>n = 10 |    |                 |    |
|---------------------------|--------------------|----|-----------------|----|---------------------|----|-----------------|----|
|                           | до лечения         |    | на фоне лечения |    | до лечения          |    | на фоне лечения |    |
|                           | абс. число         | %  | абс. число      | %  | абс. число          | %  | абс. число      | %  |
| ГАМП                      | 2                  | 20 | 4               | 40 | 2                   | 20 | 0               | 0  |
| НМПН                      | 2                  | 20 | 2               | 20 | 3                   | 30 | 3               | 30 |
| Смешанное недержание мочи | 2                  | 20 | 2               | 20 | 3                   | 30 | 1               | 10 |

Исходно у женщин I группы недержание мочи легкой степени выявлено в 10%, средней в 30%, тяжелой в 20%; на фоне 6 месяцев гипоэстрогении медикаментозного генеза недержание мочи легкой степени выявлено в 20%, средней в 40%, тяжелой в 40%. У женщин II группы до лечения недержание мочи легкой степени выявлено в 10%, средней в 50%, тяжелой в 20%; на фоне сочетанного применения ЗГТ (Фемостон 1/5) и

конкурентного антагониста М-холинэргических рецепторов мочевого пузыря (Дриптан) недержание мочи легкой степени не выявлено ни у одной женщины, средней - в 40%, тяжелой - ни у одной женщины.

Таблица 5 - Результат оценки степени тяжести недержания мочи по Д. В. Канану

| Степень тяжести | I группа<br>n = 10 |    |                 |    | II группа<br>n = 10 |    |                 |    |
|-----------------|--------------------|----|-----------------|----|---------------------|----|-----------------|----|
|                 | до лечения         |    | на фоне лечения |    | до лечения          |    | на фоне лечения |    |
|                 | абс. число         | %  | абс. число      | %  | абс. число          | %  | абс. число      | %  |
| Легкая          | 1                  | 10 | 2               | 20 | 1                   | 10 | 0               | 0  |
| Средняя         | 3                  | 30 | 4               | 40 | 5                   | 50 | 4               | 40 |
| Тяжелая         | 2                  | 20 | 4               | 40 | 2                   | 20 | 0               | 0  |

**Заключение.** У женщин пременопаузального периода присутствуют начальные признаки урогенитальной атрофии, отражающие угасание репродуктивной функции и начальные проявления эстрогенодефицита. Гипоэстрогения медикаментозного генеза сроком на 6 месяцев способна не только спровоцировать появление урогенитальных расстройств у женщин пременопаузального периода, но и значительно усугубить их. Своевременная профилактика урогенитальных расстройств на фоне гипоэстрогении медикаментозного генеза значительно улучшает прогноз в развитии ургентной инконтиненции у женщин с исходными урогенитальными расстройствами. Оптимальной комбинацией профилактики урогенитальных расстройств является ЗГТ и конкурентный антагонист М-холинэргических рецепторов мочевого пузыря.

## Литература

1. *Аляев Ю. Г., Вимаров А. З., Гаджиева З. К., Балан В.Е, Локишин К. Л.* Гиперактивный мочевой пузырь // *Врачебное сословие*, №1-2/2004, с. 36-42
2. *Балан В.Е., А.С. Анкирская, З.Т. Есесидзе, В.В. Муравьева.* Патогенез атрофического цистоуретрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии // *Consilium Medicum Урогинекология*, Том 3 № 73, 2001
3. *Балан В.Е.* Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия). Дисс.докт.меднаук. – М., 1998
4. *Вихляева Е.М.* Руководство по гинекологической эндокринологии. М., Мединформагентство 1997; С. - 227, 241, 360
5. *Вишневский Е.Л., Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Лоран, В.В. Данилов, А.Е. Вишневский* «Урофлоуметрия», Москва, Печатный город, 2004: 185-186
6. *Мазо Е. Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М. Е., Коришнова Е. С.* Медикаментозное лечение больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью // *РМЖ, Урология* Том 13, № 9, 2005, С. 619 – 622.
7. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Том IX. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н. Серова.- М.: Литтерра, 2005.- С. 581-586; 609-614
8. *Роузвиа Сильвия К.* Гинекология (под ред Э.К. Айламазяна). М.: МЕДпресс-информ, 2004
9. *Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В.* -Гинекологическая эндокринология. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 7—96; 182-207; 321-334; 381-508.
10. *Сметник В. П.* Заместительная гормональная терапия: уроки последних лет. // *Практическая гинекология*, № 4 – ноябрь-декабрь – 2005
11. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Основы репродуктивной гинекологии. – М.: Медпрактика-М, 2003. – С. 6 - 86; 122 – 142