doi: 10.17116/rosakush201515348-51

Терапия больных с урогенитальными расстройствами в постменопаузе, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом

Д.м.н., проф. Т.Х.-М. ХАШАЕВА, д.м.н. А.Э. ЭСЕДОВА, д.м.н. З.А. АБУСУЕВА, А.К. ГАМЗАЕВ, П.А. МАХТИБЕКОВА, М.А. ИДРИСОВА

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Т.Х-М. Хашаева) ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Махачкала, Россия

Therapy for urogenital disorders in postmenopausal patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus

Prof. T.KH.-M. KHASHAEVA, MD; A.E. ESEDOVA, MD; Z.A. ABUSUEVA, MD; A.K. GAMZAEV; P.A. MAKHTIBEKOVA; M.A. IDRISOVA

Department of Obstetrics and Gynecology, Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Makhachkala, Russia

Цель исследования — изучение выраженности урогенитальных расстройств у женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), находящихся в постменопаузе, а также оценка эффективности коррекции таких расстройств с помощью дифференцированной заместительной гормональной терапии. **Материал и методы.** Проспективно проведено обследование 130 пациенток с продолжительностью постменопаузы от 1 года до 15 лет. Среди них основную группу составили 70 пациенток, страдающих урогенитальными расстройствами на фоне ИНСД, контрольную группу — 60 пациенток с урогенитальными расстройствами, не имевших ИНСД. Методами исследования явились клинический, лабораторный (определение содержания половых гормонов, глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, pH вагинального содержимого, показателя зрелости вагинального эпителия, микробиологическое исследование вагинального содержимого), инструментальный (расширенная кольпоскопия, УЗИ гениталий). **Результаты.** Проведенный анализ изменений качества жизни у больных в постменопаузе с урогенитальными расстройствами позволил установить, что климактерические нарушения значительно его снижают. Полученные результаты доказывают патогенетическую обоснованность и высокую эффективность применения дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении урогенитальных расстройств в постменопаузе как у пациенток с ИНСД, так и без него через 6 мес после начала этой терапии. Результаты кольпоскопического исследования, определение pH, показателя зрелости вагинального эпителия, индекса состояния влагалища являются информативными критериями контроля эффективности заместительной гормональной терапии при лечении больных с уровагинальной эпителиальной атрофией. **Заключение.** Дифференцированную заместительную гормональную терапию следует рекомендовать всем женщинам в постменопаузе с проявлениями урогенитальных расстройств, в том числе пациенткам с ИНСД.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: женщины в периоде постменопаузы, урогенитальные расстройства, инсулиннезависимый сахарный диабет, дифференцированная заместительная гормональная терапия.

Objective — to study the magnitude of urogenital disorders in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDM) and to evaluate the efficiency of correction of these disorders by differentiation hormone replacement therapy. **Subject and methods.** A total of 130 patients with a postmenopause period of 1 to 15 years were prospectively examined. Among them, there was a study group of 70 patients with urogenital disorders in the presence of NIDM and a control group of 60 patients with urogenital disorders without NIDM. The examination methods were clinical, laboratory (determination of the levels of sex hormones, fasting glucose, glycosylated hemoglobin, vaginal pH levels, vaginal epithelial maturation index, microbiological study of the vaginal content), and instrumental (expanded colposcopy, genital ultrasonography) studies. **Results.** The performed analysis of changes in the quality of life of postmenopausal patients with urogenital disorders could establish that menopausal disorders considerably reduced its quality. The findings prove the pathogenetic validity and high efficiency of differentiation hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal urogenital disorders in both patients with NIDM and those without the latter condition 6 months after initiation of this therapy. Colposcopic findings, the determination of vaginal pH levels, vaginal epithelial maturation index, and vaginal health index are informative criteria for monitoring the efficiency of hormone replacement therapy in the treatment of patients with urovaginal epithelial atrophy. **Conclusion.** Differentiation hormone replacement therapy should be recommended for all postmenopausal women with manifestations of urogenital disorders, including for patients with NIDM.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: postmenopausal women, urogenital disorders, noninsulin-dependent diabetes mellitus, differentiation hormone replacement therapy.

© Коллектив авторов, 2015

e-mail: 871ev@mail.ru

Постменопауза нередко характеризуется обострением имеющихся и возникновением новых эндокринных заболеваний, к которым относятся заболевания поджелудочной железы (ПЖ), в частности, инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) [1]. По данным ряда авторов [2—6], 30% женщин в климактерическом периоде страдают ИНСД. Общепринятым считается мнение, что наступление постменопаузы является физиологическим процессом, тем не менее падение уровня эстрогенов приводит к выраженному ухудшению самочувствия и снижению качества жизни, вызывая климактерические и урогенитальные расстройства (УГР) и повышая риск развития отдаленных осложнений [7—10]. УГР — комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развивающихся вследствие эстрогенного дефицита, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. По данным статистики, к 55—60 годам практически каждая вторая женщина страдает от проявлений симптомов УГР.

Один из наиболее важных и до конца нерешенных аспектов проблемы УГР — заместительная гормональная терапия (ЗГТ) различными аналогами половых стероидных гормонов, которая является самым эффективным методом профилактики и лечения климактерических, в том числе урогенитальных, расстройств.

Особый интерес представляет назначение ЗГТ женщинам с патологией сопряженных с репродуктивной системой эндокринных желез, в частности ПЖ. До настоящего времени не проводилось исследований, посвященных изучению выраженности УГР на фоне ИНСД в постменопаузе. Между тем, несомненно, что патологические изменения при ИНСД не могут не сказаться на особенностях течения постменопаузы.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение выраженности УГР в постменопаузе у женщин, страдающих ИНСД, и эффективности их лечения с помощью дифференцированной ЗГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 130 пациенток с симптомами вагинальной атрофии в возрасте 45—65 лет с длительностью постменопаузы от 1 года до 15 лет. Основную группу составили 70 пациенток с установленным ранее диагнозом ИНСД (длительность заболевания не превышала 20 лет), контрольную группу — 60 пациенток без ИНСД.

В комплекс обследования больных входили: определение содержания половых гормонов; определение С-пептида, уровня гликированного гемоглобина, уровня глюкозы натощак; гинекологический осмотр; расширенная кольпоскопия; оценка pH вагинального содержимого; определение показателя зрелости вагинального эпителия (ЗВЭ); определение индекса состояния влагалища (ИСВ); микробиологическое исследование вагинального содержимого; определение степени вагинальной атрофии по шкале D. Barlow [11]; УЗИ гениталий (при помощи прибора A1o-ka-630 датчиком с частотой 7,5 МГц).

Показатель ЗВЭ предложен I. Hustin (1977), определяется в мазках по Паппаниколау и является суммой 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 ЗВЭ равен 20 (только базальные клетки в образце), а максимум — 100 (только поверхностные клетки).

Индекс состояния влагалища определяли по 5-балльной шкале [8] **(табл. 1)**.

Женщинам обеих групп была назначена дифференцированная ЗГТ [12] в зависимости от степени тяжести УГР, наличия противопоказаний к препаратам системного действия, предпочтений пациентки, а также от наличия или отсутствия ИНСД. Женщинам с УГР легкой степени был назначен пероральный прием препарата, содержащего 1 мг эстрадиола и 5 мг дидрогестерона по 1 таблетке в день в течение 6 мес. При УГР средней степени тяжести и тяжелой степени в обеих группах помимо препарата системного действия был назначен эстриол 0,5 мг по 1 свече вагинально в течение 3 нед, затем по 1 свече в неделю в течение 6 мес.

В данном исследовании пациенткам назначалась антидиабетическая терапия профильными специалистами, так как уровень глюкозы был откорректирован ранее.

Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel-98. Определялись средняя арифметическая величина *(M)* и ее ошибка *(m)*. С целью определения достоверности различий сопоставляемых средних величин применялись *t*-критерий Стьюдента и *F*-критерий Фишера с учетом неоднородности дисперсий в обследуемых группах. При этом разница средних величин считалась достоверной при $p<0,05$. Для определения характера связи между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции *r* и последующим установлением его значимости по критерию *t*.

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что наиболее частыми были жалобы на сухость и зуд во влагалище (67% женщин обеих групп).

Симптомы атрофического вагинита сочетались с полакиурией (у 16 женщин в основной и 8 — в контрольной), никтурией (18 женщин в основной и 10 — в контрольной), цисталгией (18 женщин основной и 9 — контрольной группы). Диспареуния в большинстве случаев сочеталась с сухостью, жжением, зудом во влагалище.

До начала терапии при гинекологическом осмотре выявлены следующие изменения стенок влагалища: бледность и сухость слизистых оболочек — у 75% (52) женщин с ИНСД и у 62,5% (38) пациенток контрольной группы, опущение стенок влагалища II степени у 42 (60%) и 35 (58,3%) обследованных соответственно. У 68 пациенток — 38 (54,2%) в основной и 30 (50%) в контрольной группе — отмечены дистрофические изменения вульвы в виде истончения эпидермиса, трещин вульвы, субэпителиальных кровоизлияний.

Шейка матки у всех женщин была цилиндрической формы, у 10 пациенток в обеих группах — с трофическими изменениями. Воспалительные изменения шейки матки и влагалища были обнаружены в обеих группах у 7 женщин. У 110 (84%) пациенток размеры матки соответствовали возрастной норме. При бимануальном исследовании патологических изменений в области придатков матки обнаружено не было.

При кольпоскопии у 90 женщин (у 50 — основной и у 40 — контрольной группы) выявлены различная степень

Таблица 1. **Индекс состояния влагалища [6]**

Индекс состояния влагалища	Эластичность	Транссудат	pH	Состояние слизистой оболочки	Влажность эпителия
1 балл — высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла —выраженная атрофия	Слабая	Скудный поверхностный, желтый	5,6—6	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла — умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный, белый	5,1—5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 балла — незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный, белый	4,7—5	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов — норма	Отличная	Достаточно белый	<4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

атрофии эпителиального слоя влагалища, развитая капиллярная сеть, окраска раствором Люголя равномерная, недостаточно интенсивная, с многочисленными участками беловато-желтого цвета и нечеткими границами. У 41,6% (64) женщин обеих групп слизистая оболочка влагалища имела багрово-синюшную окраску, блестящую поверхность, незначительно окрашивалась раствором Люголя, местами определялось скопление ороговевших клеток. Нормальную слизистую оболочку влагалища мы выявили лишь у 40 женщин (у 18 — в основной группе и у 22 — в контрольной).

Оценка степени выраженности атрофических процессов во влагалище представлена в **табл. 2.**

Определение pH влагалища может также служить скрининг-тестом для оценки выраженности атрофических процессов. В нашем исследовании pH влагалища у 103 обследованных женщин — у 58 (82%) в основной группе и у 45 (75%) в контрольной — оказался повышенным и составлял от 6,0 до 7,0 (при норме 3,5—5,5).

Показатель ЗВЭ варьировал от 26 до 70, составив в среднем 28,4±2,2 в основной группе и 30,2±4,1 — в контрольной группе; отмечена обратная зависимость этого показателя от возраста и длительности постменопаузы: в обеих группах у 19 женщин старше 65 лет показатель ЗВЭ составил 26—31.

При оценке симптомов вагинальной атрофии (сухость, зуд, диспареуния) по 5-балльной шкале Барлоу у большинства пациенток значения достигали 3—4 баллов (0 — отсутствие симптомов, 5 — максимальное проявление симптомов).

Комплексное микробиологическое исследование вагинального содержимого показало, что практически во всех случаях имелось резкое снижение титра (до 10^3 КОЕ/мл) или элиминация (в 18,3% случаев) лактобацилл.

Бактериоскопическое исследование позволило выявить бактериальный вагиноз (БВ) у 8 (11,4%) пациенток основной и 6 (10%) — контрольной групп; у 20 (28,1%) женщин основной группы и 18 (30%) — контрольной состояние микробиоценоза можно было оценить как нормоценоз. У 15 (21,4%) пациенток основной и 10 (16,6%) — контрольной групп микроскопическое исследование выявило неспецифический вагинит: определялись лейкоциты (до 15 в поле зрения), эпителиальные клетки. Микрофлора была однородной и определялась в небольшом количестве (10—15 микробных клеток в поле зрения): кишечная палочка (11,3%), дифтероиды (14,6%), энтерококк (12,5%), клебсиеллы (1,4%), стрептококк группы В (15,7%). У 31 (44,2%) пациентки основной и 25 (41%) контрольной групп выявлена атрофия вагинального эпителия (атрофический вагинит).

Повторное клинико-лабораторное обследование, проведенное к концу 6-го месяца терапии, показало отсутствие различий основных критериев урогенитальной атрофии в обеих группах больных. Расширенная кольпоскопия у большинства наблюдаемых в обеих группах уже через 3 мес показала исчезновение и уменьшение явлений неспецифического воспаления слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки. Слизистая оболочка была бледно-розовая и равномерно окрашивалась раствором Люголя, сосудистый рисунок стал умеренно выраженным.

При окончании курса лечения через 6 мес терапии интенсивность цисталгии уменьшилась с 3—4 до 1—2 баллов по Барлоу у женщин с легкой и средней степенью УГР и с 5 до 3 баллов — у женщин с тяжелой степенью УГР. Максимальное улучшение субъективных проявлений также происходило через 6 мес терапии.

Нами был проведен анализ изменений микробиоценоза влагалища в ответ на проведенную терапию. Повторное микробиологическое исследование вагинального содержимого было также проведено спустя 6 мес от начала исследования. Микробиологически эффективным считалось лечение, вызвавшее элиминацию условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) с колонизацией лактобацилл в предельно допустимых титрах.

Контрольное микроскопическое исследование вагинального содержимого женщин в обеих группах продемонстрировало положительный эффект ЗГТ, выражающийся в снижении выраженности признаков вагинальной атрофии, у женщин с легкой и средней степенью УГР независимо от пути введения гормонального препарата: отсутствие лейкоцитарной реакции, превалирование лактоморфотипов (до 10^7 КОЕ/мл), отсутствие морфотипов других бактерий и единичные лейкоциты в поле зрения. Общая микробная обсемененность достигала умеренных значений, титр УПМ не превышал 10^3—10^4 КОЕ/мл. Умеренная эффективность ЗГТ в отношении неспецифического вагинита в обеих группах, по нашему мнению, связана с инфекционной природой его происхождения.

Одновременно с оценкой состояния микробиоценоза через 6 мес от начала терапии проводилось определение показателя ЗВЭ, pH и ИСВ **(табл. 3).**

Изменения отмечены уже через 3 мес терапии, более выраженные положительные эффекты были достигнуты на 6-м месяце лечения. Они проявлялись в снижении pH до 5,0—6,0 (p<0,01), увеличении показателя ЗВЭ до 66,1±1,4

Таблица 2. **Зависимость ИСВ, показателя ЗВЭ и pH от длительности постменопаузы у обследованных женщин**

Длительность постменопаузы, годы	ИСВ, баллы	ЗВЭ	pH
1—4	4—5	63—70	3,7—4,4
5—9	3	40—60	5,5—6,1
10—14	1—2	26—41	6,1—7,0

Таблица 3. **Динамика pH, показателя ЗВЭ, ИСВ на фоне ЗГТ у пациенток обследованных групп**

Показатель	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
pH	6,0—7,0	6,0—7,0	5,5—6,5	5,5—6,5	5,0—6,0	5,0—6,0
ЗВЭ	28,4±2,2	30,2±4,1	55,5±1,2*	56,8±1,3*	66,1±1,4**	68,8±2,5**
ИСВ, баллы	2—3	2—4	3—4*	3—4*	4—5**	5**

Примечание. Различия показателей по сравнению с исходными достоверны: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

— в основной группе и 68,8±2,5 в контрольной ($p<0,01$) и увеличении ИСВ до 5 баллов в обеих группах ($p<0,01$).

В ходе работы установлено, что эффективность терапии при легкой степени урогенитальных расстройств составила 87,8%, при средней степени — 76,1%, при тяжелой степени — 35,8%.

Выводы

1. Достигнутые результаты лечебного эффекта предложенной нами терапии убедительно доказали ее высокую эффективность в нормализации общего состояния больных и повышении качества жизни у пациенток как с ИНСД, так и без него, что позволяет рекомендовать ее всем женщинам с проявлениями УГР, в том числе с ИНСД.

2. Выраженные положительные изменения микроэкологических параметров у больных с атрофическим вагинитом и сопутствующим ИНСД происходят в среднем через 6 мес после начала ЗГТ, что свидетельствует о высокой эффективности ЗГТ в коррекции УГР легкой и средней степени тяжести.

3. Результаты кольпоскопического исследования, определение pH, показателя зрелости вагинального эпителия, индекса состояния влагалища являются информативными критериями контроля эффективности ЗГТ при лечении больных с уровагинальной эпителиальной атрофией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Катхурия Ю.Б., Калашникова Г.А., Мельниченко Г.А.* Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями. Проблемы репродукции 2003; 1: 44—52. [Katkhuriya Yu.B., Kalashnikova G.A., Mel'nichenko G.A. Peculiarities of peri- and postmenopausal period in women with endocrine diseases. *Problemy reproduktsii* 2003; 1: 44—52.] (In Russ).
2. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2-го типа. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 551—557. Ametov A.S. *Sakharnyi diabet 2-go tipa*. [Insulin-oindependent diabetes]. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 551—557. (In Russ).
3. *Аметов А.С., Смирнова О.М., Шестакова М.В.* В кн.: β-Клетка: секреция инсулина в норме и патологии. М 2005; 33—37. Ametov A.S., Smirnova O.M., Shestakova M.V. V knige: *β-Kletka: sekretsiya insulina v norme i patologii*. [β-Cell: secretion of the insulin in normal and pathological conditions]. Moscow: 2005; 33—37. (In Russ).
4. *Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Ермакова Е.И., Гаджиева З.К., Великая С.В.* Урогенитальные расстройства в климактерии: Императивные нарушения мочеиспускания в климактерии. Consilium Medicum 2004; 6: 9: 14—16. [Balan V.E., Tikhomirova E.V., Ermakova E.I., Gadzhieva Z.K., Velikaya S.V. Urogenital disturbances in climax: imperative disturbances of urination in climax. *Consilium Medicum* 2004; 6: 9: 14—16. (In Russ)].
5. Yen SSC. Neuroendocrinology of reproduction. Reproductive Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders 1999; 30—50.
6. Sempoux C., Guiot Y., Dubouis D., Moulin P., Rahier J. Human type 2 diabetes morphological evidense for an abnormal b-cell function. Diabetes 2001; 50 Suppl 1: 172—177.
7. *Гальцев Е.В., Казенашев В.В.* Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстрогенобусловленными урогенитальными расстройствами. Оржин 2007; 2: 4—9. [Gal'tsev E.V., Kazenashev V.V. Psychosocial discomfort in women with estrogendependent urogenital disturbances. Orzhin 2007; 2: 4—9. (In Russ)].
8. Гинекология: Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 833—838. *Ginekologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Gynaecology: National guide]. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 833—838. (In Russ).
9. *Зайдиева Я.З.* Гормональная терапия в климактерии: Рекомендации для клинической практики. Гинекология 2011; 3: 8—12. [Zaidieva Ya.Z. Hormonal therapy in climacterium: Recommendations for the clinical practice. *Ginekologiya* 2011; 3: 8—12. (In Russ)].
10. *Тихомирова Е.В.* Перименопауза и урогенитальные расстройства. Consilium Medicum 2006; 8: 6: 66—71. [Tikhomirova E.V. Perimenopause and urogenital disturbances. *Consilium Medicum* 2006; 8: 6: 66—71. (In Russ)].
11. *Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M., Griffin M., Hart D.M., Stephens E., Sturdee D.W.* Urogenitale ageing and its effect on sexual health in older British women. Br J Odstet Gynaec 1997; 104; 87—91.
12. *Серов В.Н.* Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. Акушерство, гинекология и репродуктология 2010; 1: 21—35. [Serov V.N. The treatment of urogenital disturbances caused by the deficit of oestrogens. *Acusherstvo, gynecologiya i reproduktologiya* 2010; 1: 21—35. (In Russ)].