



# Дисфункція сечовипускання у жінок клімактеричного періоду. Огляд літератури

П.М. Веропотвелян<sup>1</sup>, к.мед.н., завідувач відділення патології репродуктивної функції людини;

І.О. Вишневський<sup>2</sup>, к.мед.н.; М.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, к.мед.н., головний лікар

<sup>1</sup>ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг

<sup>2</sup>Міська лікарня № 1, м. Дрогобич

*Останніми роками відзначається прогресивне зростання числа пацієнток із симптомами нижніх сечових шляхів, особливо це стосується осіб, які вступають у період менопаузи. У статті розглянуто основні напрямки вивчення патогенезу та методів лікування даних розладів у жінок саме в цій віковій категорії. Як висновок стверджується, що досягнення успіху у веденні таких хворих є можливим з визначенням чутливих прогностичних та діагностичних маркерів.*

*Ключові слова: менопауза, симптоми нижніх сечових шляхів, антиму斯卡ринові препарати, естрогени, маркери.*

Гормональні зміни, що настають із клімаксом, мають значний вплив на всі гормонально-чутливі тканини організму. Не є виключенням і нижні сечові шляхи. Дисфункціональні розлади сечовипускання в менопаузі – це симптомокомплекс вторинних ускладнень дистрофічних та атрофічних процесів в естрогензалежних структурах сечового міхура, уретри, піхви, а також зв'язкового апарату малого таза та м'язів тазового дна.

G. Legendre et al. [9] вважають діагноз «менопауза» правомірним за відсутності менструації протягом одного року у жінок віком 47-51 року. Час настання «відсутності менструації» є драматичним етапом в житті, що залежить від багатьох факторів, таких як соціальний статус, характер харчування, спосіб життя, шкідливі звички, маса тіла та ін. Здавна помічено зв'язок цього стану як із суто гінекологічними проявами (вагінальною сухістю, відчуттями свербіжжю та печії, диспареунією), так і з урологічними (прискореним сечовипусканням, ноктурією, нетриманням та невтриманням сечі [ургентністю], тобто з так званими симптомами нижніх сечових шляхів [СНСШ]), а також з інфекцією сечових шляхів. Згідно з рядом публікацій, від 50 до 70% пацієнток даної категорії відзначають в анамнезі хронічні цистити чи

уретрити [2], більшість з них пов'язує виникнення або відновлення вищезгаданих симптомів з настанням менопаузи.

Окрім інфекційно-запальних процесів, слід виокремити і такі фактори ризику СНСШ в менопаузі, як вагітність, пологи, хірургічні втручання в ділянці малого таза та промежини, ожиріння, цукровий діабет, неврологічні та когнітивні розлади.

У великих популяційних дослідженнях [1, 14, 15] менопаузальна дисфункція сечовипускання зустрічалась в 18-27% випадків. Власне, нетримання сечі (НС) як окремий варіант СНСШ M. Townsend et al. [17] відзначили в 6% випадків серед 2860 пацієнток віком 40-60 років.

Поширеність СНСШ залежить від тривалості постменопаузи. Наприклад, гіперактивний сечовий міхур діагностується з частотою 15,5 і 71,3% при тривалості менопаузи до 5 і понад 20 років відповідно. Це пов'язують з наростанням естрогенного дефіциту і, як наслідок, з ішемією сечового міхура та атрофією уротелію [13]. Американські вчені L. Waetjen et al. [18] провели шестирічне лонгітудинальне дослідження у 1529 жінок, яких в залежності від гормонального статусу розподілили на групи пременопаузи, ранньої менопаузи (наявність нерегулярних менструацій), пізньої



пременопаузи (аменорея протягом 3-6 міс) та постменопаузи (аменорея  $\geq 12$  міс). У результаті було зареєстровано зростання ризику всіх типів НС в групах пізньої пременопаузи та постменопаузи, особливо це стосувалося ургентного НС. У той же час в іншій своїй праці автори заперечили корелятивний зв'язок між НС та показниками менопаузи [21].

Літературні дані свідчать також про зростання поширеності стресового НС та погіршення якості життя з віком у пацієнок до 50 років [14]. Водночас G. Mishra et al. [22] не помітили значущої залежності ургентного НС від гормонального статусу.

Спроби звузити вивчення етіопатогенезу СНСШ у жінок і менопаузи до з'ясування їх залежності від концентрації естрогенів в плазмі крові призвели до суперечливих результатів. Згідно з даними M. Gopal et al. [24], частота НС пов'язана зворотнім чином зі зниженням рівня ендogenous естрогенів. Показовим є когортне дослідження шведських учених P. Teleman et al. [25] за участю 6917 пацієнок віком 50-59 років, яке продемонструвало позитивну асоціацію між високим рівнем ендogenous естрадіолу та НС. На противагу цьому при аналізі результатів дослідження SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) не виявлено зв'язку між цими перемінними [24].

Як відомо, виникнення уrogenітальної атрофії при настанні менопаузи пов'язане з особливостями ембріогенезу та рецепцією сечостатевого тракту у жінок. Встановлено, що сечовивідні та статеві шляхи мають спільне походження з проміжної мезодерми раннього зародка. Першою формується видільна система, котра у процесі свого розвитку проходить ряд стадій, що повторюють її філогенетичну історію. Уrogenітальний синус формується через 28 днів після запліднення. Він поділяється на коротку вузьку циліндричну частку (тазова частина) і більш простору фалічну частину, яка має стосунок до розвитку зовнішніх статевих органів. У жінок міхурово-уретральний канал дає початок розвитку сечового міхура та уретри. Вольфові канали відкриваються в уrogenітальний синус. Матка, маткові труби і більша частина піхви розвиваються з мюллерового протоку, хоча деякі дослідники, зокрема J. Gosling, J. Dixon [26], вважають, що вся піхва походить з уrogenітального синусу.

V. Balan et al. [11] у своїй оглядовій публікації інформують, що домінуючою є теорія, згідно з якою сечовий міхур і проксимальна частина уретри мають ендодермальне походження, а присінок піхви та дистальна частина уретри – ектодермальне. Тому уретра і піхва не є окремими структурами. Отже, маючи спільне походження з уrogenітального синуса, вони зливаються у дві третини дистальної частини. Думка щодо походження з ектодерми присінку піхви і дистальної частини уретри підтверджується й іншими авторами [11]. Похідними ж мезодерми є сечовід, основа трикутника

Льето та епітелій сечового міхура. До похідних ендодерми відносять епітелій, що покриває трикутник Льето, стінки сечового міхура та дві третини піхви. Таким чином, шийка сечового міхура має змішане (екто-ендодермальне) походження.

Спільне ембріональне походження структур уrogenітального синуса пояснює наявність в них рецепторів до естрогенів, прогестерону та андрогенів, а також їх високу чутливість до стероїдних гормонів.

У своїй праці W. Utian et al. [27] за допомогою імунологічних та імуноцитохімічних методів в усіх структурах уrogenітального тракту вивчали локалізацію  $\alpha$ - і  $\beta$ -естрогенних рецепторів (EP- $\alpha$ , EP- $\beta$ ), прогестеронових рецепторів (PR- $\alpha$  та PR- $\beta$ ) та рецепторів до андрогенів. Ними ж доведено, що рецептори до статевих гормонів розташовані в базальних та парабазальних клітинах судин, нижньої третини піхви, шкірі, попереково-смугастих м'язах промежини, уретелії, ендотелії судин піхви, стінці сечового міхура та уретри. У дослідженні показано, що найвищу щільність мають EP, котрі розташовані в похідних ектодерми, що ймовірно визначає ефекти замісної гормональної терапії (ЗГТ) в лікуванні СНСШ. При цьому відзначено індивідуальну варіабельність концентрації та щільності рецепторів статевих стероїдів у структурах сечових шляхів та піхви, що, очевидно, пояснює суперечливу відповідь на гормональну терапію.

Окрім згаданих рецепторів, у структурах уrogenітального тракту нещодавно виділено велику групу стероїдних ядерних рецепторів – естрогензв'язуючих рецепторів (E3R), що мають три ізоформи – E3R- $\alpha$ , E3R- $\beta$  та E3R- $\gamma$  [42]. Автори помітили, що вміст EP- $\alpha$  суттєво не відрізняється у жінок в пре- та постменопаузі, а лікування естрогенами істотно не впливає на рівень EP- $\beta$ . Ученими висунуто припущення про коекспресію EP- $\alpha$  та E3R- $\alpha$  в епітелії піхви і крім того в тканинах, чутливих до естрогенів. У пацієнок в менопаузі зареєстровано зниження рівня мРНК EP- $\beta$ , E3R- $\alpha$  та E3R- $\gamma$  в біоптатах стінки піхви. Присутність рецепторів естрогенів в ділянці автономних сенсорних нейронів піхви та вульви дозволяє прогнозувати позитивний ефект лікування естрогенами.

Результати тривалого дослідження спеціалістів Північноамериканського товариства вивчення менопаузи [28] свідчать, що PR функціонують як активатори транскрипції прогестеронстимульованих генів у відповідь на прогестерон. PR- $\alpha$  відіграють мінімальну роль і можуть інгібувати активність PR- $\beta$ . У різних клітинах одного органа можуть бути представлені різні ізоформи PR. Характерно, що прогестини посилюють НС, знижуючи м'язовий тонус сечового міхура та уретри.

Згідно з резолюцією вищезгаданої організації (2013) [28], серед виділених рецепторів уrogenітального тракту найменш вивченими є рецептори



до андрогенів. Відомо, що їх щільність змінюється протягом життя, зменшуючись в менопаузі та збільшуючись на фоні лікування.

Як повідомляють V. Balan et al. [11], не дивлячись на те що стосовно окремих аспектів ембріогенезу досі триває дискусія, в даний час визнано єдине ембріональне походження всіх структур уrogenітального тракту і таким чином підтверджено патогенетичну пов'язаність уrogenітальних порушень з настанням менопаузи та впливом ЗГТ на сечовий тракт.

Лікуванню пацієнок із дисфункцією сечовипускання також присвячено численні наукові праці. Це зумовлено як розширенням знань у цій царині, так і корпоративними інтересами – появою нових препаратів на фармакологічному ринку. Але оскільки патогенез СНСШ в менопаузі залишається неповністю з'ясованим, ефективність їх купірування є недостатньою.

Відповідно до міжнародних рекомендацій [3], лікування пацієнок із даним захворюванням проводиться комплексно в залежності від ступеня тяжкості та його тривалості. Терапією першої лінії є поведінкова, що включає різні методи, зокрема терапію зворотного зв'язку, ведення щоденника сечовипускань, навчання методики запланованих сечовипускань, тренування м'язів тазового дна. Не менш важливим є раціональний питний режим та обмеження споживання кофеїну, газованих напоїв, кислотомісних продуктів та ін.

Друга лінія лікування СНСШ передбачає призначення пероральних та трансдермальних форм антимускаринових препаратів та агоністів  $\beta_3$ -адренорецепторів.

Терапією третьої лінії є різні варіанти везикального введення ботулотоксину А, периферійна стимуляція (наприклад тібіального нерва) та сакральна нейромодуляція. Ця лінія застосовується лише у разі відсутності ефекту від попередніх двох підходів або при появі побічних явищ.

Побічні ефекти стандартних доз антимускаринових засобів включають сухість у роті, закрепи, синдром сухих очей, диспепсію, затримку сечі, інфекції сечових шляхів, порушення когнітивних функцій. Також ці препарати протипоказані при виразковій хворобі шлунка та закритокутовій глаукомі, частота якої зростає з віком.

Важливим доповненням лікування СНСШ в менопаузі є гормональна терапія, котра, очевидно, повинна поєднуватись зі стандартною антимускариновою. Безпосередні лікувальні впливи ЗГТ продемонстровано О. Al-Baghdadi, А. Ewies [4]. Естрогени покращують трофіку епітелію піхви, уретри, сечового міхура, підвищують периуретральну васкуляризацію (що є вагомим чинником регуляції тиску замикання уретри), а також концентрацію та чутливість адренорецепторів. Встановлено, що ЗГТ відновлює співвідношення протеоглікану та колагену до рівня, що мав місце до менопаузи. Одночасно зростає вміст мРНК

колагену 1-го і 3-го типів та покращуються обмінні процеси в структурі колагену.

На думку W. Utian et al. [27], саме цей механізм позитивного впливу гормональної терапії лежить в основі відновлення еластичності сполучної тканини і лікувальної дії при стресовому НС. Як свідчать дослідження, результати лікування залежать не лише від типу порушень, але й від складу та шляху введення препаратів. У проведеному метааналізі 11 рандомізованих досліджень L. Cardozo et al. [5] продемонстрували вірогідне зменшення СНСШ при застосуванні естрогенів порівняно з плацебо. Зокрема, знизилася частота полакіурії та ніктурії, зменшилася кількість епізодів ургентності, подовжився час настання першого позиву та зросла ємність сечового міхура. При цьому статистично значущий позитивний ефект щодо всіх СНСШ виявлено лише при місцевому (вагінальному, інтравезикальному) застосуванні естрогенів. Системне введення естрогенів зумовлювало позитивний вплив лише на частоту епізодів НС та час першого позиву. Очевидно, не випадково D. Robinson, L. Cardozo [8] відмічають, що вагінальні форми естрогенів спричиняють лікувальний ефект на всі СНСШ, включно з ургентним НС. Місцева ЗГТ позитивно впливає на секрецію піхвового епітелію та уротелію, знижуючи ймовірність інфекційних ускладнень у нижніх сечових шляхах.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні А. Ewies, F. Alfhaily [31] підтвердили позитивний вплив вагінальних форм естрогенів на СНСШ у жінок в менопаузі, особливо при поєднанні цих симптомів з вагінальною атрофією. Нез'ясованим залишається питання переваги комбінованого (з антимускариновими препаратами) лікування СНСШ над монотерапією. Так, M. Serati et al. [32] за результатами контрольованого дослідження 229 пацієнок із СНСШ не виявили статистично вірогідної різниці в ефективності комбінованого лікування толтеродином + вагінальні форми естрогенів проти монотерапії толтеродином. Ці дані перегукуються із отриманими результатами R. Nelken et al. [33] з тією різницею, що останні використовували оксипутинін.

На протигагу цим результатам, L. Tseng et al. [34], котрі проводили лікування 80 жінок з дисфункцією сечовипускання, засвідчили вірогідну перевагу призначення толтеродину та вагінальних форм естрогенів порівняно лише з толтеродином.

Протилежні дані щодо ефективності естрогенів наводять G. Legendre et al. [35], які у 8 контрольованих та 14 проспективних неконтрольованих дослідженнях зафіксували відсутність ефекту даних препаратів в лікуванні стресового НС. Ще менш оптимістичними є результати досліджень «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative study), що продемонстрували негативний вплив ЗГТ на всі типи СНСШ. Відомий учений S. Hendrix [36] стверджує, що у пацієнок,





які на момент включення в дослідження приймали естрогени та прогестини протягом року, виникає ризик розвитку НС *de novo*. Він становить 1,87 (95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,61-2,18) для стресового НС; для ургентного та змішаного типів дисфункції сечовипускання – 1,15 (95% ДІ: 0,99-1,34) і 1,49 (95% ДІ: 1,10-2,01) відповідно. При ізольованому прийомі естрогенів автори [36] вказують, що ризик розвитку всіх типів НС був також підвищеним: 2,15 (95% ДІ: 1,77-2,62); 1,32 (95% ДІ: 1,10-1,58) і 1,79 (95% ДІ: 1,26-2,52) відповідно.

В іншому дослідженні [11] встановлено, що у пацієнок, які початково мали симптоматику НС, на фоні гормонотерапії збільшувалася кількість епізодів НС.

J. Steinauer et al. [37] провели подвійне сліпе рандомізоване дослідження The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study з оцінки профілактичного впливу ЗГТ на ризик розвитку серцево-судинної патології. Дослідники виявили вірогідне підвищення ризику ургентного та стресового НС у пацієнок вже після 4 міс лікування порівняно з групою плацебо. Наступне спостереження протягом 4 років засвідчило, що ризик виникнення ургентного та стресового НС кумулювався і становив 12 та 16% відповідно.

J. Cody et al. [6] здійснили метааналіз 33 досліджень (з них 16 проводились тільки при стресовому НС) за участю 19313 пацієнок, які страждали від розладів сечовипускання, серед них 9417 осіб приймали естрогени. Автори зареєстрували наростання симптомів НС тільки при системному прийомі гормонотерапії. Місцеві форми естрогенів, навпаки, зменшували число епізодів ургентного НС та полакіурії.

F. Grodstein et al. [38] обстежували медсестер віком 30-55 років, котрі приймали ЗГТ. У ході цього дослідження проілюстровано значущий зв'язок між епізодами НС та методом введення гормональних препаратів: в разі прийому пероральних естрогенів відносний ризик (ВР) становив 1,54 (95% ДІ: 1,44-1,65); при трансдермальному введенні – 1,68 (95% ДІ: 1,41-2,00); при комбінованому прийомі пероральних естрогенів та прогестинів – 1,34 (95% ДІ: 1,24-1,44); при трансдермальному застосуванні естрогенів та прогестинів – 1,46 (95% ДІ: 1,16-1,84). При цьому стверджується, що в цілому ризик НС підвищувався лише на 1,6% та нівелювався після припинення прийому ЗГТ.

G. Northington et al. [39] повідомляють про кореляцію між СНСШ та тривалістю прийому естрогенів, виявлену в когортному дослідженні пацієнок у постменопаузі. Крім того, вчені встановили, що тривалий прийом естрогенів (понад 5 років) асоціювався з підвищенням ризику розвитку НС (ВР 3,99; 95% ДІ: 1,21-13,1).

Як варіант комбінованої терапії А. Liapis et al. [40] пропонують проводити лікування

естрогенами (вагінальне введення естрадіолу) після антистресової терапії (субуретральний слінг TVT-O). Ними відзначено, що на фоні місцевого введення естрогенів частота полакіурії та ургентного НС була нижчою порівняно з контрольною групою. Заради справедливості слід зазначити, що об'єктивні уродинамічні параметри в даному дослідженні не оцінювались. На схожу закономірність вказують M. Zullo et al. [7] у практиці місцевого (інтравагінального) застосування естрогенів при ургентному НС після корекції стресового компонента.

Уже вищезгаданий колектив авторів [11] із проаналізованих ними публікацій дійшов висновку, що менопауза підвищує ризик розвитку СНСШ, головним чином ургентного та змішаного НС. Вплив естрогенів у складі ЗГТ на симптоми НС є парадоксальним і залежить від типу захворювання та шляху введення препарату. Застосування пероральних форм ЗГТ негативно впливає на перебіг стресового НС та підвищує ризик його виникнення.

X. Fritel et al. [41] підтверджують варіабельність впливу гормонотерапії при НС та висловлюють припущення, що таким чином це явище перегукується зі схожим зростанням частоти даної патології під час вагітності, пов'язаним із різким підвищенням концентрації ендогенних естрогенів.

Таким чином, СНСШ є багатофакторним симптомокомплексом, котрий особливим чином виявляється у жінок в період менопаузи. Суперечливі результати вивчення патогенезу та іноді протилежні наслідки лікування свідчать про відсутність єдиного методологічного підходу та достатньої координованості зусиль науковців з цього питання. Слід зазначити, що будучи системою з багаторівневою та багатофакторною регуляцією, сечова система і в період менопаузи перебуває під впливом цих регуляторних механізмів. До прикладу, встановлено зв'язок СНСШ із патологією щитоподібної залози [43, 44].

Ні в одному із перелічених вище досліджень не йшлося про можливу інтеракцію цього фактора в період менопаузи. Не враховувались також конституційні особливості конкретної пацієнтки та інші чинники. Саме тому ключем до успішного гормонального чи іншого виду лікування СНСШ в менопаузі, очевидно, є визначення та застосування діагностичних та прогностичних (з точки зору лікувального ефекту) маркерів, зокрема генетичних.

### Список використаної літератури

1. Walsh C.A., Siddins A., Parkin K., Mukerjee C., Moore K.H. Prevalence of «low-count» bacteriuria in female urinary incontinence versus continent female controls: a cross – sectional study. *Int. Urogynecol. J.* 2011; 22(10): 1267-72.
2. Lingman K. Genuine stress incontinence // *Current Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 353-358.
3. Gormley A.E., Lightner D.J., Burgio K.L., Chai T.C., Clemens J.Q., Culkun D.J., Das A.K., Foster H.E. Jr, Scarpero H.M., Tessier C.D., Vasavada S.P. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults; AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188: 6 Suppl: 2455-2463.



4. Al-Baghdadi O., Ewies A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009; 12: 91-105.
5. Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 10: 892-897.
6. Cody J.D., Richardson K., Moehrer B., Hextall A., Gtazener C.M. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7: 4: CD001405.
7. Zullo M.A., Plotti F., Calcagno M., Palaia I., Muzii L., Mancini N., Angioli R., Panici P.B. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause* 2005; 12: 4: 421-427.
8. Robinson D., Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 5: 754-757.
9. Legendre G., Ringa V., Fauconnier A. Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas* 2013; 74: 26-30.
10. Fritel X., Fauconnier A., Bader G., Cosson M., Debodinance P., Deffieux X., Denis P., Domperey P., Faltin D., Fatton B., Haab F., Hermieux J.F., Kerdraon J., Mares P., Mellier G., Michel-Laaengh N., Nadeau C., Robain G., de Tarray R., Jacquelin B. Diagnosis and management of adult female stress urinary incontinence: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 1: 14-19.
11. Balan V., Amirova G., Kovaleva L., Krasnopolskaya I., Ermakova E. Features of urinary disorders in therapy of climacteric women. // *Russian Gazette obstetrician-gynecologist*, 2015. – Vol. 15, n.3. – p. 29-34.
12. Thurhoff J.W., Abrams P., Andersson K.E., Artibani W., Chapple C.R., Drake M.J., Hampel C., Neisius A., Schroder A., Tubaro A. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 3: 387-400.
13. Temml C., Haidinger G., Schmidbauer J., Schatzl G., Madersbacher S. Urinary incontinence in both sexes: prevalence rates and impact on quality of life and sexual life. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 3: 259-271.
14. Milsom I., Abrams P., Cardozo L., Roberts R.G., Thurhoff J., Wein A.J. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *Br.J. Urol. Int.* 2001; 87(9): 760-6.
15. McGrother C. W., Donaldson M.M., Shaw C., Matthews R.J., Hayward T.A., Dallosso H.M., Jagger C., Clarke M., Castleden C.M. Storage symptoms of the bladder: prevalence, incidence and need for services in the UK. *BJU International* 2004; 93: 763-769.
16. Hagglund D., Walker-Engstrom M.L., Larsson G., Leppert J. Changes in urinary incontinence and quality of life after four years. A population-based study of women aged 22-50 years. *Scand J Primary Health Care* 2004; 22: 112-117.
17. Townsend M.K., Danforth K.N., Lifford K.L., Rosner B., Curhan G.C., Resnick N.M., Grodstein E. Incidence and remission of urinary incontinence in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 97: 1671-1675.
18. Waetjen L.E., Ye J., Feng W.Y., Johnson W.O., Greendale G.A., Sampsel C.M., Stemfield B., Harlow S.D., Gold E.B. Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 989-998.
19. Coyne K.S., Margolis M.K., Jumadilova Z., Bavendam T., Mueller E., Rogers R. Overactive bladder and women's sexual health: what is the impact? *J. Sex. Med.* 2007; 4(3): 656-66.
20. Waetjen L.E., Feng W.Y., Ye J., Johnson W.O., Greendale G.A., Sampsel C.M., Stemfield B., Harlow S.D., Gold E.B. Factors associated with worsening and improving urinary incontinence across the menopausal transition. *Obstet Gynecol* 2008; III: 3: 667-677.
21. Sherburn M., Guthrie J.R., Dudley E.C., O'Connell H.E., Dennerstein L. Is incontinence associated with menopause? *Obstet Gynecol* 2001; 98: 628-633.
22. Mishra G.D., Cardozo L., Kuh D. Menopausal transition and the risk of urinary incontinence: results from a British prospective cohort. *BJU International* 2010; 106:1170-1175.
23. Zhu L., Lang J., Liu C., Han S., Huang J., Li X. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause* 2009; 16: 4: 831-836.
24. Gopal M.I., Sammel M.D., Arya L.A., Freeman E.W., Lin H., Gracia C. Association of change in estradiol to lower urinary tract symptoms during the menopausal transition. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(5): 1045-52.
25. Teleman P.M., Persson J., Mattiasson A., Samsioe G. The relation between urinary incontinence and steroid hormone levels in perimenopausal women. A report from the Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 8: 927-932.
26. Gosling J.A., Dixon J. Embryology and ultrastructure of the female lower urinary tract in: *Urogynecology and urodynamic Theory and Practice*. Ed by Donald R. Ostergard, A.E. Bent. Baltimore 1991; 19-30.
27. Utian W.H., Archer D. E., Bachmann G.A., Gallagher C., Grodstein F., Heiman J.R., Henderson V.W., Hodis H.N., Karas R.H., Lobo R.A., Manson J.E., Reid R.L., Schmidt P.J., Stuenkel C.A. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 4: 584-603.
28. Position statement. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 90: 888-902.
29. Chapple C.R., Khullar V., Gabriel Z., Muston D., Bitoun C.E., Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 3: 543-562.
30. Novara G., Galfano A., Secco S., D'Elia C., Cavalleri S., Ficarra V., Artibani W. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 4: 740-763.
31. Ewies A.A., Alhailly F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? *Climacteric* 2010; 13: 405-418.
32. Serati M., Salvatore S., Uccella S., Cardozo L., Bolis P. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol* 2009; 55: 3: 713-719.
33. Nelken R.S., Ozel B.Z., Leegant A.R., Felix J.C., Misheil D.R. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011; 18: 9: 962-966.
34. Tseng L.H., Wang A.C., Chang Y.L., Soong Y.K., Lloyd L.K., Ko Y.J. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 47-51.
35. Legendre G., Ringa V., Fauconnier A. Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas* 2013; 74: 26-30.
36. Hendrix S.L., Cochrane B.B., Nygaard I.E., Handa V.L., Bamabei V.M., Iglesia C., Aragaki A., Naughton M.J., Wallace R.B., McNeely S.G. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 8: 935-948.
37. Steinauer J., Waetjen L.E., Vittinghoff E., Subak L.L., Hulley S.B., Grady D., Lin F., Brown J.S. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005; 106: 5: 940-945.
38. Grodstein F., Lifford K., Resnick N.M. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 254-260.
39. Northington G.M., de Vries H.F., Bogner H.R. Self-reported estrogen use and newly incident urinary incontinence among postmenopausal community-dwelling women. *Menopause* 2012; 19: 290-295.
40. Liapis A., Bakas P., Georgantopoulou C., Creatsas G. The use of oestradiol therapy in postmenopausal women after TVT-O anti-incontinence surgery. *Maturitas* 2010; 66: 1: 101-106.
41. Fritel X., Ringa V., Quibouef E., Fauconnier A. Female urinary incontinence, from pregnancy to menopause, a review of epidemiologic and pathophysiologic findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 8: 901-910.
42. Cavallini A., Dinaro E., Giocolano A., Caringella A.M., Ferreri R., Turtino V., Loverro G. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas* 2008; 59: 219-225.
43. Alizadeh F., Zargham M., Nouri-Mahdavi K., Khorrami M.H., Izadpanahi M.H., Sichani M.M. Bladder involvement in thyroid dysfunction. *J Res Med Sci.* 2013 Feb; 18(2): 167.
44. Chung S.D., Chen Y.K., Chen Y.H., Lin H.C. Hyperthyroidism and female urinary incontinence: a population-based cohort study. *Clin Endocrinol.* 2011; 75(5): 704-708.

## Дисфункция мочеиспускания у женщин климактерического периода. Обзор литературы

П.Н. Веропотвелян, И.Е. Вишневский, Н.П. Веропотвелян

В последние годы отмечается прогрессивный рост числа пациенток с симптомами нижних мочевых путей, особенно это касается лиц, вступающих в период менопаузы. В статье рассмотрены основные направления изучения патогенеза и методов лечения данных расстройств у женщин именно в этой возрастной категории. Как вывод утверждается, что достижение успеха в ведении таких больных возможно при определении чувствительных прогностических и диагностических маркеров.

**Ключевые слова:** менопауза, симптомы нижних мочевых путей, антиму斯卡риновые препараты, эстрогены, маркеры.

## Voiding dysfunction in women menopause. Overview of the literature

P.N. Veropotvelyan, I.E. Wisniewski, N.P. Veropotvelyan

In recent years there has been a progressive increase in the number of patients with symptoms of lower urinary tracts. This is especially true of those who enter menopause. The paper discusses the main directions of the study of the pathogenesis and treatment of this particular segment of lower urinary tract symptoms. As a conclusion it is argued that success in this area is possible with detection of sensitive prognostic and diagnostic markers.

**Keywords:** menopause, lower urinary tract symptoms, anti-muscarinic agents, estrogens, markers.