

DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180119

Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь®

Д.Ю.Пушкар, М.Ю.Гвоздев✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

✉dr-gvozdev@mail.ru

Материал и методы. В исследование были включены пациентки (n=164) в пери- и постменопаузе, имеющие лабораторно подтвержденную картину генитоуринарного менопаузального синдрома – атрофического вульвовагинита и страдающие рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП) – циститами и уретритами. Всем пациенткам проводилась стандартная антибактериальная терапия (АБТ) ИНМП в соответствии с результатами бактериологического посева мочи, согласно российским клиническим рекомендациям по урологии. Из 164 пациенток 67 на фоне АБТ получали дополнительную терапию препаратом Триожиналь® (исследуемая группа – ИГ), содержащим эстриол, микронизированный прогестерон и штамм лактобактерий *Lactobacillus casei rhammosus Doderleini* 35 (LCR 35). Препарат Триожиналь® назначался интравагинально в два этапа: в течение 20 дней по 2 капсулы в сутки, затем в течение 10 дней по 1 капсуле в сутки. В группе сравнения – ГК (n=67) с АБТ дополнительно интравагинально использовался препарат Овипол Клио® (монопрепарат эстриола) в два этапа: в течение 14 дней по 1 суппозиторию в день, далее в течение 2 нед по 1 суппозиторию 2 раза в неделю. Группу контроля (ГК) составили 30 пациенток, получающих только стандартную АБТ ИНМП, локальная гормональная терапия вульвовагинальной атрофии (ВВА) не проводилась. Период наблюдения составил 12 мес после окончания курса терапии. На всех этапах лечения проводилась субъективная и объективная оценка выраженности расстройств мочеиспускания и урогенитальной атрофии (опросник UDI-6), их влияния на качество жизни пациенток (опросник ИК-7), показателей бактериурии, бактериального посева мочи и биоценоза влагалища, частоты развития нежелательных явлений. По исходным характеристикам группы пациенток были сопоставимыми.

Результаты. На всех этапах исследования в группе пациенток, получавших терапию с использованием препарата Триожиналь®, наблюдалось значимое улучшение клинической картины расстройств мочеиспускания по сравнению с ГК и группой контроля – ГК (в ИГ – 18% по окончании терапии против 100% перед началом терапии; ГК – 26% против 100% соответственно; ГК – 58% против 100% соответственно; $p<0,05$); показателей качества жизни – балл по ИК-7 (ИГ – $67\pm 6,8$ по окончании терапии против $96\pm 8,1$ перед началом терапии; ГК – $68\pm 5,6$ против $93\pm 7,2$ соответственно; ГК – $66\pm 4,3$ против $41\pm 4,4$ соответственно; $p<0,05$); симптомов ВВА (ИГ – 39% по окончании терапии против 100% перед началом терапии; ГК – 62% против 71% соответственно; ГК – 96% против 100% соответственно; $p<0,05$); показателей биоценоза влагалища (в ИГ нормоценоз наблюдался в 69% по окончании терапии против 56% перед ее началом; ГК – 51% против 57% соответственно; ГК – 56% против 61% соответственно; $p<0,05$). Наиболее значимым критерием было значительное снижение роста патогенной флоры (в ИГ – 4% по окончании терапии против 100% до начала терапии; ГК – 12% против 100% соответственно; ГК – 26% против 100% соответственно; $p<0,05$). На момент включения в исследование во всех трех группах у 100% пациенток инфекции мочевыводящих путей – ИМП (цистит, уретрит) имели рецидивирующий характер – не менее 3 эпизодов рецидивов за последний год. За период лечения и наблюдения (12 мес.) в ИГ не было отмечено ни одного эпизода рецидива ИМП у 100% пациенток; в ГК 47% пациенток имели рецидив ИМП в течение периода наблюдения; в ГК рецидив ИМП был отмечен у 62% пациенток.

Выводы. Таким образом, применение препарата Триожиналь® в комплексной терапии рецидивирующих циститов и уретритов у женщин с ВВА в пери- и постменопаузе способствует улучшению результатов лечения ИНМП и улучшению симптомов ВВА, снижению частоты рецидивов и может быть рекомендовано к использованию в комплексной терапии рецидивирующих ИНМП (циститов и уретритов) у женщин с симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе, рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, рецидивирующий цистит, рецидивирующий уретрит, биоценоз влагалища.

Для цитирования: Пушкар Д.Ю., Гвоздев М.Ю. Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожиналь®. Гинекология. 2018; 20 (6): 67–72. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180119

Classical Article

Dynamics of symptoms of genitourinary menopausal syndrome and the frequency of recurrence of lower urinary tract infection in women in peri- and postmenopausal patients with combined therapy with Trioginal®

D.Yu.Pushkar, M.Yu.Gvozdev✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Deleghatskaia, d. 20, str. 1

✉dr-gvozdev@mail.ru

Abstract

Material and methods. The study included patients (n=164) in peri- and postmenopause, having a laboratory-confirmed picture of the genitourinary menopausal syndrome – atrophic vulvovaginitis and suffering from recurrent lower urinary tract infections (UTI) – cystitis and urethritis. All patients underwent standard antibacterial therapy (ABT) UTI in accordance with the results of bacteriological urine culture according to Russian clinical guidelines on urology. Against the background of ABT, 164 patients received additional therapy with Trioginal® (the study group – SG) containing estradiol, micronized progesterone and *Lactobacillus casei rhammosus Doderleini* 35 (LCR 35) *lactobacillus strain*. Trioginal® was administered intravaginally in two stages: for 20 days, 2 capsules per day, then for 10 days, 1 capsule per day. In the comparison group – CG (n=67) with ABT, Ovipol Klio® (estriol monopreparation) was additionally intravaginally used in two stages: for 14 days, 1 suppository per day, then for 2 weeks, 1 suppository 2 times a week. The control group consisted of 30 patients receiving only standard ABT UTI, local hormone therapy for vulvovaginal atrophy (VVA) was not performed. The observation period was 12 months after the end of the course of therapy. At all stages of treatment, a subjective and objective assessment of the severity of urination disorders and urogenital atrophy (UDI-6 questionnaire), their impact on the quality of life of patients (questionnaire IQ-7), indicators of bacteriuria, bacterial urine culture and vaginal biocenosis, frequency of undesirable phenomena were carried out. According to the initial characteristics of the group of patients were comparable.

Results. At all stages of the study, in the group of patients who received therapy with the use of the Trioginal® drug, there was a significant improvement in the clinical picture of urination disorders compared to the CG and the control (main) group – MG (in SG – 18% at the end of therapy versus 100% before the start of therapy; CG – 26% versus 100% respectively; Ledger – 58% versus 100% respectively; $p < 0.05$); quality of life indicators – IQ-7 score (SG – 67 ± 6.8 at the end of therapy versus 96 ± 8.1 before the start of therapy; TOS – 68 ± 5.6 against 93 ± 7.2 , respectively; MG – 66 ± 4.3 against 41 ± 4.4 , respectively; $p < 0.05$); symptoms of BBA (IG – 39% at the end of therapy versus 100% before starting therapy; HS – 62% versus 71%, respectively; HA – 96% versus 100%, respectively; $p < 0.05$); indices of vaginal biocenosis (in SG, normocenosis was observed in 69% after termination of therapy versus 56% before its beginning; HS – 51% versus 57%, respectively; HA – 56% versus 61%, respectively; $p < 0.05$). The most significant criterion was a significant reduction in the growth of pathogenic flora (in SG – 4% at the end of therapy versus 100% before the start of therapy; HS – 12% versus 100%, respectively; MG – 26% versus 100%, respectively; $p < 0.05$). At the time of inclusion in the study, in all three groups, 100% of the patients with urinary tract infections – UTI (cystitis, urethritis) had a recurring nature – at least 3 episodes of relapses in the last year. During the period of treatment and observation (12 months), no episodes of recurrence of UTI were observed in MG in 100% of patients; in the CG, 47% of patients had a recurrence of UTI during the observation period; in GK, recurrence of UTI was noted in 62% of patients.

Conclusions. Thus, the use of the drug Trioginal® in the complex therapy of recurrent cystitis and urethritis in women with peritoneal and postmenopausal VVA improves the outcomes of treatment with UTI and improves the symptoms of VVA, reduces the frequency of relapses and can be recommended for use in complex therapy of recurrent lower UTI (cystitis and urethritis) in women with symptoms of genitourinary menopausal syndrome in peri- and postmenopausal periods.

Key words: genitourinary menopausal syndrome, vulvovaginal atrophy in peri- and postmenopausal disease, recurrent lower urinary tract infections, recurrent cystitis, recurrent urethritis, vaginal biocenosis.

For citation: Pushkar D.Yu., Gvozdev M.Yu. Dynamics of symptoms of genitourinary menopausal syndrome and the frequency of recurrence of lower urinary tract infection in women in peri- and postmenopausal patients with combined therapy with Trioginal®. Gynecology. 2018; 20 (6): 67–72. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180119

Введение

Рецидивирующий характер течения инфекций нижних мочевых путей – ИНМП (циститов и уретритов) определяется как 3 эпизода инфекции мочевыводящих путей (ИМП) за 12 мес. или 2 эпизода за последние 6 мес. ИМП – одно из наиболее распространенных заболеваний, с которыми приходится сталкиваться женщинам. Риск возникновения ИМП увеличивается с наступлением пери- и постменопаузы. Основными факторами, влияющими на развитие ИМП у женщин в пери- и постменопаузе, являются пролапс тазовых органов, недержание мочи и другие расстройства мочеиспускания (РМИ), связанные со снижением половых стероидов [1]. Влияние половых гормонов – эстрогенов и прогестерона – на функциональное состояние тазовых органов сегодня рассматривается как один из ключевых факторов патогенеза разных заболеваний мочеполовой системы. Множество высокочувствительных рецепторов находится в зоне мочепузырного треугольника, мочеиспускательном канале, а также поддерживающих структурах тазового дна [2].

Все структуры мочеполового тракта являются гормонзависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой оболочке влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого происходит резкое защелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы и различные нарушения мочеиспускания, формирующие генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Эстрогены влияют на кровоснабжение эпителия влагалища, способствуют росту и созреванию вагинального эпителия, а значит, синтезу и накоплению в нем гликогена, но процесс дифференцировки эпителия влагалища и высвобождения из него гликогена требует обязательного участия прогестерона, который способствует формированию промежуточных слоев вагинального эпителия и его естественной десквамации. Аналогичная ситуация имеет место и в гормонзависимом уротелии НМП, где эстрогены выполняют такие же критические физиологические функции в отношении уротелия, обеспечивая его рост и созревание, синтез и накопление в нем гликогена, а также синтез локальных факторов местного иммунитета (иммуноглобулинов) и защитных мукополисахаридов – гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота и ее соли натрия и цинка, хондроитин сульфат, гликопротеины, муцин), составляющих поверхностный гликокаликс слизистой оболочки мочевого пузыря – мощную природную систему антибактериальной и противовоспалительной защиты НМП. Однако полноценная природная антибактериальная защита уротелия уретры и мочевого пузыря у женщин без участия прогестерона невозможна, что связано с тем, что эстрогены влияют на синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря, а прогестерон – на выделение их уротелием наружу в просвет мочевого пузыря [3–6]. Известно также, что прогестерон оказывает локальное противовоспалительное действие [7]. В периодах пери- и постменопаузы происходит снижение уровня эстрогенов и прогестерона, что оказывает негативное влияние на функциональное состояние мочеполовой системы. Прежде всего это проявляется воз-

никновением вульвовагинальной и уретральной атрофии, а также нарушением функции влагалищных мышц и связочного аппарата органов малого таза и возникающими вследствие перечисленных изменений пролапсом гениталий и недержанием мочи. В настоящее время принят термин ГУМС – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. На сегодняшний день использование локальной (интравагинальной) гормональной терапии является основным методом лечения ГУМС [8, 9].

Важно понимать, что в результате изменения уровня половых стероидов, а затем и рецепции к ним, происходят изменения клеточного состава – исчезновение поверхностных и промежуточных клеток многослойного плоского эпителия: нарушается поступление гликогена во влагалище в составе слущенных эпителиоцитов, снижается пул лактобактерий во влагалищном биоценозе, повышается pH среды, создаются условия для активации условно-патогенной флоры и, как следствие, для воспалительных и дисбиотических процессов и возникновения рецидивирующих мочеполовых инфекций (циститы и уретриты) [10]. Есть работы, доказывающие эффективность лечения рецидивирующей мочевой инфекции путем восстановления микрофлоры влагалища при применении лактобактерий [11], а также использования комбинации эстрогенов и лактобактерий [12]. С другой стороны, существует крайне мало научных работ, обосновывающих сроки и схемы применения комбинированной эстроген-прогестероновой гормональной терапии в сочетании с восстановлением нормоценоза влагалища в комплексном лечении рецидивирующих циститов и уретритов у женщин в пери- и постменопаузе.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании динамики симптомов ГУМС и улучшении отдаленных результатов лечения ИНМП (снижение количества рецидивов ИНМП – рецидивирующих циститов и уретритов) у женщин в пери- и постменопаузе при использовании препарата Триожиналь®, представляющего собой сочетание штамма лактобактерий LCR 25 и низких доз эстрадиола и микронизированного прогестерона в комплексной терапии рецидивирующих ИНМП.

Материалы и методы

Проведено открытое многоцентровое сравнительное неинтервенционное исследование динамики симптомов ГУМС и частоты рецидивов циститов и уретритов у женщин в пери- и постменопаузе при использовании в комплексной терапии ИНМП препарата Триожиналь®.

Критерии включения в исследование:

- пери- и постменопауза в возрасте 45–80 лет на момент включения в исследование;
- наличие симптомов ГУМС;
- наличие РМИ, связанных с ИНМП (учащенное мочеиспускание, ложные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, резь и боль при мочеиспускании);
- рецидивирующий характер течения ИНМП (циститов и уретритов) – 3 эпизода ИМП за 12 мес;

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток, принявших участие в исследовании

Показатель	ИГ (n=67)	ГС (n=67)	ГК (n=30)	p
Возраст, лет	63,1±4,7	62,2±5,35	62,8±5,1	>0,05
Индекс массы тела, кг/см ²	24,1±2,8	23,35±3,27	23,8±3,6	>0,05
Число родов в анамнезе	1,7±1,5	1,5±0,8	1,6±0,7	>0,05
Продолжительность менопаузы, годы	6,1±4,6	5,8±3,7	5,7±4,8	>0,05
Длительность симптомов ГУМС, годы	5,9±3,1	5,6±2,9	5,7±3,4	>0,05
Наличие половой жизни в течение последних 3 мес, %	54	56	55	>0,05
Рецидивирующий характер ИНМП, %	100	100	100	>0,05

Таблица 2. Динамика РМИ

Параметр	Визит 1			Визит 4			Визит 6			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Жалобы на наличие РМИ, %	100	100	100	64	73	82*	43	56	68*	18	26	58*
Шкала оценки РМИ UDI-6 (0–100)	91±8,1	89±4,7	87±4,2*	72±6,7	78±4,7	81±5,1*	53±4,8	59±6,4	66±5,8*	32±7,3	40±6,1	51±2,8*
Шкала оценки качества жизни ИИ-7 (0–100)	96±8,1	93±7,2	41±4,4*	84±5,6	92±7,7	93±3,7*	79±5,7	74±4,7	76±3,4*	67±6,8	68±5,6	66±4,3*

*Здесь и далее в табл. 3, 4 – p<0,05 по сравнению с ИГ и ГС.

- положительный результат тест-полоски с лейкоцитарной эстеразой;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- любые противопоказания, перечисленные в инструкциях по медицинскому применению локальных гормональных препаратов;
- самостоятельный прием до включения в исследование антибактериальной (АБТ) и противовоспалительной терапии ИНМП;
- прием в последние 12 мес. до включения в исследование любого варианта менопаузальной гормональной терапии;
- наличие неврологических заболеваний в анамнезе, влияющих на мочеиспускание;
- наличие остаточной мочи более 100 мл;
- наличие новообразований НМП;
- наличие недержания мочи при напряжении, пролапса тазовых органов (≥II стадии по Pelvic Organ Prolapse Quantification System – POP-Q).

Пациентки считались выбывшими из наблюдения, если документально не был зафиксирован визит последующего наблюдения и окончательной оценки терапии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Исследование проводилось с июня 2017 по июль 2018 г. и включало 8 визитов. Первый визит представлял собой отбор пациенток для участия в исследовании, удовлетворивших критериям включения и не имеющих критериев исключения, сбор анамнеза с заполнением опросников Urinary Distress Inventory-6 (UDI-6), Urinary Impact Questionnaire (ИИ-7), оценку жалоб на РМИ и симптомов урогенитальной атрофии, регистрацию лабораторных данных (экспресс-тест на наличие бактериурии, бактериологический посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, бактериоскопия влагалищного мазка), ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы и органов малого таза, регистрацию сопутствующей терапии. Все пациентки получали стандартную АБТ ИНМП. На первом визите пациентки были распределены в 3 группы в зависимости от дополнительной терапии локальными гормональными препаратами. Первая группа (исследуемая группа – ИГ) получала терапию комбинированным препаратом Триожиналь® в 2 этапа: в течение 20 дней по 2 капсулы в день, затем 10 дней по 1 капсуле в сутки. Пациенткам второй группы (группы сравнения – ГС) назначался монопрепарат эстриола в дозировке 1 суппозиторий на ночь в течение 14 дней, а затем по 1 суппозиторию 2 раза в неделю в течение 2 нед. Пациентки третьей группы (группы контроля – ГК) не получали локальную гормональную терапию дополнительно к стандартной АБТ ИНМП.

Второй визит проводился через 10 дней после включения. Помимо тестов, проведенных на первом визите, проводилась оценка результатов бактериологического посева мочи для решения вопроса о необходимости внесения изменений/дополнений к АБТ. Пациенткам всех групп была назначена АБТ в соответствии с результатами бактериологического посева мочи.

В дальнейшем проводились визиты на 20 и 30-й день наблюдения, а затем через 3, 6, 9 мес. наблюдения и окончательный визит спустя год. Во время всех визитов проводилась субъективная и объективная оценка выраженности РМИ и урогенитальной атрофии (специализированные опросники UDI-6), влияния рецидивирующей мочевой инфекции на качество жизни пациенток (опросник ИИ-7) [13], показателей бактериурии и биоценоза влагалища (бактериологический анализ), цитологического исследования, pH влагалищной среды, частоты развития нежелательных явлений, частоты рецидива мочевой инфекции и результатов бактериального посева мочи. Переносимость лечения оценивалась с использованием адаптированной 5-балльной визуальной аналоговой шкалы.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием системы MedCalc. С целью обнаружения различия между средними значениями двух выборок применялись следующие методы статистической обработки: для непрерывных данных использовался t-тест Стьюдента с предварительной проверкой на нормальность методом Шапиро–Уилка; для сравнения номинальных данных использовался критерий χ^2 . В тех случаях, когда условия применимости критерия χ^2 не выполнялись, использовался точный тест Фишера. Для порядковых данных применялся критерий Манна–Уитни. Статистически значимым уровнем считалось $p<0,05$, т.е. вероятность ошибки в интерпретации данных не превышала 5%.

Результаты

Всего в исследование из 170 отобранных пациенток критериям включения и исключения соответствовали 164 женщины. ИГ (АБТ + Триожиналь®) составили 67 пациенток, ГС (АБТ + монопрепарат эстриола) – 67 пациенток, в ГК (АБТ без гормонально-пробиотической поддержки) были включены 30 пациенток. По исходным характеристикам группы пациенток были сопоставимы между собой (табл. 1).

В ИГ на первом этапе терапии (на 2-й день приема препарата) в связи с нежелательными явлениями (выраженный зуд и жжение во влагалище) выбыла одна пациентка. В итоге в ИГ продолжили лечение 66 пациенток. В ГС выбыли 2 пациентки в связи с таким же нежелательным явлением. В дальнейшем в ГС продолжили лечение 65 пациенток.

Параметр	Визит 1			Визит 4			Визит 6			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Наличие симптомов ГУМС, %	100	100	100	43	65	100*	28	62	94*	39	62	96*
Сухость влагалища, %	84	81	79*	72	78	81*	53	59	66*	32	40	51*
Зуд/жжение влагалища, %	96	93	66*	68	70	69*	72	74	71*	74	82	73*
Диспареуния, %	81	78	75*	49	68	73*	32	55	63*	37	65	72*
pH влагалищной среды	5,7±0,7	5,4±0,5	4,8±0,7*	4,2±0,6	5,4±0,5	5,1±0,8*	4,5±0,6	5,3±0,4	5,2±0,5*	5,2±0,7	5,7±0,6	5,8±0,7*
Нормоценоз влагалища, %	56	57	61*	83	74	62*	79	66	60*	69	51	56*

Параметр	Визит 1			Визит 4			Визит 6			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Наличие бактериурии, %	100	100	100	0	0	11*	0	0	0	0	0	0
Рост патогенной микрофлоры, %	100	100	100	12	19	24*	12	17	19*	16	21	26*
Рост условно-патогенной микрофлоры, %	26	24	22*	2	7	9*	4	7	12*	3	5	7*
Отсутствие роста, %	-	-	-	90	74	56*	90	79	69*	93	83	67*

Параметр	Визит 5			Визит 6			Визит 7			Визит 8		
	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК	ИГ	ГС	ГК
Число эпизодов рецидива ИМП, %	4	9	21	6	11	24	9	16	32	12	23	43

В ИГ через 30 дней наблюдения на 4-м визите была отмечена положительная динамика в отношении уменьшения выраженности РМИ (табл. 2), а также симптомов ГУМС (табл. 3) как при межгрупповом, так и при внутригрупповом анализе.

Статистически значимые различия в ИГ были получены в отношении субъективной оценки наличия РМИ (18% против 100% в ИГ после окончания лечения; $p < 0,05$), а также по объективным данным опросника оценки выраженности РМИ UDI-6 (32±7,3 против 91±8,1; $p < 0,05$) и опросника оценки качества жизни в соответствии с состоянием мочеиспускания ИК-7 (96±8,1 против 67±6,8; $p < 0,05$).

По окончании наблюдения были отмечены значимые положительные изменения в ИГ в отношении динамики наличия симптомов ГУМС (39% против 100% в ИГ и 62% против 100% в ГС, 96% против 100% в ГК после окончания наблюдения соответственно; $p < 0,05$). В том числе в ИГ было отмечено статистически значимое улучшение в отношении сухости влагалища (32% против 84%; $p < 0,05$), зуда/жжения во влагалище (74% против 96%; $p < 0,05$). Следует отметить разрешение диспареунии в ИГ (37% против 81%; $p < 0,05$).

В отношении восстановления нормоценоза влагалищной среды по данным бактериологического анализа были получены следующие результаты. Спустя 30 дней наблюдения в ИГ отмечалась положительная динамика нормоценоза влагалища (83% против 56%; $p < 0,05$). Данные изменения были более значимыми, чем в ГС. В ГК положительная динамика по этому параметру отсутствовала. Наиболее важным является тот факт, что через 12 мес. наблюдения в ИГ положительные изменения влагалищной флоры сохранялись у 69% пациенток. В то же время в ГС процент пациенток с нормоценозом влагалища вернулся к исходному и даже был несколько ниже, чем на момент начала исследования. Интересная тенденция была отмечена в динамике pH влагалищной среды. Если в ИГ исходное значение было 5,7±0,7, то через месяц было зафиксировано значение 4,2±0,6, однако через 6 мес. наблюдения был вновь отмечен рост данного показателя, продолжавшийся до конца наблюдения до уровня 5,2±0,7. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости постоянной поддерживающей локальной гормональной терапии ГУМС у пациенток в пери- и постменопаузе.

На всех этапах терапии наблюдалась хорошая переносимость исследуемого препарата во время начала и после окончания лечения.

Значимые положительные изменения в ИГ были получены при оценке динамики изменения бактериологического посева мочи и чувствительности к антибактериальным препаратам (табл. 4).

Одним из критериев включения в исследование являлся рецидивирующий характер течения ИМП (не менее 3 эпизодов рецидива в течение предшествующих 12 мес.). При оценке эффективности по параметру снижения частоты рецидивов наиболее значимые результаты были получены в ИГ. При включении в исследование 100% пациенток во всех группах имели рецидив ИМП (цистит или уретрит). За период лечения и наблюдения (в теч. 12 мес.) рецидивы ИМП в ИГ возникли в 2 раза реже по сравнению с ГС, и в 3,5 раза реже по сравнению с ГК (см. табл. 5).

Обсуждение

Известно, что пери- и постменопаузальный период за счет снижения половых стероидов сопровождается значительными изменениями в организме женщины. Одним из характерных признаков таких изменений является развитие урогенитальных расстройств, объединенных единым термином – ГУМС [14]. В условиях недостаточной депривации половых стероидами эпителий влагалища истончается (поверхностные слои), становится бледным, атрофическим, сложенным, бескладчатым. Эпителий мочевого пузыря и уретры также атрофируется, в результате чего возникают учащенное мочеиспускание и недержание мочи. Недостаток стероидов вызывает потерю коллагена и гиалинизацию, снижение эластина в базальной мембране эпителия и в плотной оформленной соединительной ткани влагалища, мочевого пузыря, уретры и приводит к истончению и потере эластичности влагалищной стенки [15]. Возрастной гормональный дисбаланс прямо или косвенно индуцирует митохондриальную дисфункцию миоцитов, способствуя более раннему развитию в них энергетического дефицита и окислительного стресса, что ускоряет развитие возрастной потери количества и качества мышечной ткани. Кроме скелетной мускулатуры, этот процесс затрагивает все без исключения мышечные структуры организма, включая сфинктеры мочевого пузыря и тазовое дно, поэтому с возрастом частота клинических проявлений дисфункции тазового дна (стрессовое недержание мочи, пролапсы внутренних тазовых органов, атрофия детрузора и мышц уретры, которые сегодня рассматриваются как

компоненты ГУМС) также увеличивается [6].

Описанные механизмы дополняются снижением синтеза и высвобождения гликогена – ключевого субстрата для жизнедеятельности лактобактерий – и создают благоприятные условия для восходящего инфицирования НМП, но эти события, разворачиваясь в гипотрофичных тканях, вторичны. Клиницисту следует понимать, что развитие дизурии при ГУМС связано больше с рецепторной и панстероидной недостаточностью в эпителиальных и соединительнотканых структурах, нежели с истинным инфицированием НМП. Именно связанное с ГУМС недержание мочи является основной причиной восходящих уретритов у женщин в постменопаузе.

Известно, что лечение рецидивирующей мочевой инфекции у пациенток с проявлением ГУМС очень часто оказывается низкоэффективным. С учетом тенденции к увеличению ожидаемой продолжительности жизни населения развитых стран и, следовательно, числа женщин в пери- и постменопаузе данная проблема приобретает все большую актуальность и требует пристального внимания. Трофическое воздействие половых стероидов на структуры и функции мочевыводящего тракта и восстановление микрофлоры влагалища должно обязательно быть учтено при выборе адекватной патогенетической терапии рецидивирующих ИМП у пациенток в пери- и постменопаузе [15]. Имеющиеся литературные данные убедительно доказывают, что применение локальных форм гормонсодержащих препаратов достоверно уменьшает выраженность проявлений ГУМС у 80–95% пациенток [7]. Использование сочетаний гормонсодержащих препаратов с лактобактериями не только улучшает эффективность лечения, но и не повышают резистентность к АБТ [8].

Результаты настоящего исследования показали, что использование препарата Триожиналь®, содержащего эстриол,

микронизированный прогестерон и штамм лактобактерий LCR35, в течение 30 дней в комбинации со стандартным антибактериальным лечением пациенток, страдающих рецидивирующими ИМП на фоне ГУМС, способствует уменьшению выраженности клинической картины, улучшению показателей качества жизни, а также ослаблению выраженности симптомов ГУМС, значимо улучшив показатели биоценоза влагалища, в том числе показатели pH среды, а также показатели частоты рецидивирующих циститов и уретритов.

Проведенное исследование имеет ряд достоинств и ограничений. Его проспективный дизайн с использованием ГК и регулярных визитов пациенток с выполнением всех основных клинико-лабораторных обследований, большая выборка пациенток при строгом соблюдении всех критериев включения/исключения позволяют говорить о хорошей доказательной базе работы. Однако отсутствие рандомизации/детальной стратификации пациенток (разные исходные нозологии, возможное сопутствующее наличие симптомов гиперактивного мочевого пузыря, пролапса гениталий и др.) служат основным ограничением данной работы. Тем не менее в исследовании получены первые данные об эффективности и безопасности комбинированной терапии ГУМС препаратом, содержащим комбинацию эстриола, прогестерона и лактобактерий, при комплексном лечении рецидивирующей ИМП у женщин в пери- и постменопаузе.

Выводы

На основании полученных результатов коллектив авторов может сделать следующий вывод: применение препарата Триожиналь®, способствует снижению выраженности симптомов ГУМС и улучшению результатов лечения рецидивирующей мочевой инфекции у женщин в пери- и постменопаузе. В связи с этим препарат может быть рекомендован к более широкому клиническому использованию. Дальнейшее

проведение более длительных многоцентровых исследований позволит определить оптимальные сроки использования подобных лекарственных препаратов.

Литература/References

1. Barlow DH, Samsioe G, van Geelen JH. A study of European women's experience of the problems of urogenital ageing and its management. *Maturitas* 1997; 27: 239–47.
2. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817–20.
3. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urol* 2007; 69 (4; Suppl. 1): 9–16.
4. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HL. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *J Immunol* 2010; 184 (4): 2065–75.
5. Суфияров АД. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации). Под ред. Р.Х.Галеева. Казань: Меддок, 2007. / Sufiarov AD. Menopauzal'nyi tsistit. Tsistalgiia (Klinicheskie lektzii. Prakticheskie rekomendatsii). Pod red. R.Kh.Galeeva. Kazan': Meddok, 2007. [in Russian]
6. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты. *Экспериментальная и клин. урология*. 2016; 3: 120–6. / Tiuzikov IA, Kalinchenko SYu. Endokrinologicheskie aspekty khronicheskogo tsistita u zhenshchin. Chast' 1. Obshchie endokrinologicheskie aspekty. *Eksperimental'naya i klin. urologiia*. 2016; 3: 120–6. [in Russian]
7. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13 (6): 509–22.
8. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 704–12.
9. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas* 2012; 71: 360–8.
10. Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol* 2011; 52: 801–8.
11. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause*. 2004; 11: 49–56.
12. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1212–7.
13. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Вопросы качества жизни пациентки урогинекологического профиля. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 13 (1): 23–30. / Gvozdev M.Yu., Tupikina N.V., Pushkar' D.Yu. Voprosniki kak instrument otsenki kachestva zhizni patsientki uroginekologicheskogo profilia. *Ros. vestr. akusbera-ginekologa*. 2013; 13 (1): 23–30. [in Russian]
14. Rymer J, Morris EP. Extracts from «clinical evidence»: menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321: 1516–9.
15. Оразов М.Р., Радзинский В.Е. и др. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Учебное пособие. М.: РУДН, 2018; с. 20–4. / Orazov M.R., Radzinskii V.E. i dr. Genitourinarnyi menopauzal'nyi sindrom. *Uchebnoe posobie*. M.: RUDN, 2018; s. 20–4. [in Russian]
16. Jameel S, Mahmud SN. Frequency of Different Risk Factors Associated with Recurrent Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28 (2): 353–6.
17. Ozkinay E, Terek MC, Yayci M et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG* 2005; 112: 234–40.
18. Perrotta C, Aznar M, Mejia R et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», гл. уролог Минздрава России
Гвоздев Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dr-gvozdev@mail.ru