

Клиническая и бактериологическая эффективность нифурателя в терапии хронических рецидивирующих циститов, ассоциированных с *Ch. trachomatis*

Д.м.н., проф. А.Л. ПОЗНЯК^{1*}, к.м.н. С.Н. СИДОРЧУК², д.м.н., проф. О.Л. МОЛЧАНОВ³, И.Ю. ОБУХОВА⁴

¹Кафедра инфекционных болезней (зав. — акад. РАН, проф. Ю.В. Лобзин) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) (зав. — член-корр. РАН, проф. К.В. Жданов) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; ³кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (зав. — проф. В.Ф. Беженарь), Санкт-Петербург, Россия; ⁴родильное отделение (гл. врач — В.А. Машко) СПб ГБУЗ «Родильный дом №1» (специализированный) Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучение распространенности и оценка факторов риска развития урогенитальных инфекций у женщин при хроническом рецидивирующем цистите, изучение этиологического значения *Chlamydia trachomatis* в его развитии, а также определение клинической и бактериологической эффективности нифурателя в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим циститом, ассоциированным с *Ch. trachomatis*. **Материал и методы.** В период с 2000 г. по 2017 г. проведено клинико-лабораторное обследование 836 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с хроническими рецидивирующими циститами, из них у 421 (50,1%) пациентки была выявлена хроническая урогенитальная инфекция. Всем пациенткам перед началом лечения проводилось общеклиническое и этиологическое обследование (микроскопическое и бактериологическое исследования мочи, забор материала из уретры, влагалища и цервикального канала на урогенитальные инфекции. Для выявления *Chlamydia trachomatis* в клиническом материале, полученным методом соскоба из уретры, влагалища и цервикального канала, были применены культуральный метод (посев на среду McCoу), прямая реакция иммунофлуоресценции, полимеразная цепная реакция. Для изучения продукции иммуноглобулинов применялся иммуноферментный анализ. **Результаты.** Выявлено этиологическое значение *Chlamydia trachomatis* в развитии хронического цистита, а также определена клиническая и бактериологическая эффективность нифурателя в комплексной терапии пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, ассоциированным с *Ch. trachomatis*. **Заключение.** Наиболее высокие показатели клинической и бактериологической эффективности были достигнуты через 2 мес после окончания лечения при использовании комбинации джозамицина и нифурателя. Данные схемы этиотропной терапии могут быть рекомендованы для широкого применения в лечении пациенток с хроническими рецидивирующими циститами.

Ключевые слова: нифуратель, пациентки с хроническим рецидивирующим циститом, *Ch. trachomatis*, джозамицин.

Clinical and bacteriological efficacy of nifuratel in the therapy of chronic recurrent cystitis associated with *Chlamydia trachomatis*

Prof. A.L. POZNYAK, MD¹; S.N. SIDORCHUK, Cand. Med. Sci.²; Prof. O.L. MOLCHANOV, MD³; I.YU. OBUKHOVA⁴

¹Department of Infectious Diseases, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Department of Infectious Diseases with Course of Medical Parasitology and Tropical Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ³Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ⁴Maternity Department, Maternity Home One (specialized), Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Objective — to explore the prevalence of urogenital infections, to assess their risk factors in women with chronic recurrent cystitis, to study the etiological value of *Chlamydia trachomatis* in its development, and to define the clinical and bacteriological efficacy of nifuratel in the combination treatment of patients with chronic recurrent cystitis associated with *Ch. trachomatis*. **Subject and methods.** In the period 2000 to 2017, clinical and laboratory examinations were made in 836 women aged 20 to 40 years with chronic recurrent cystitis; of them 421 (50.1%) patients were found to have chronic urogenital infection. Preoperative clinical and etiological examinations (urine microscopic and bacteriological examination, material collection from the urethra, vagina and cervical canal for urogenital infections) were carried out in all the patients. A culture method (inoculation into the McCoу medium), direct immunofluorescence, and polymerase chain reaction were used to detect *Ch. trachomatis* in the clinical specimens obtained by scraping from the urethra, vagina, and cervical canal. Enzyme immunoassay was applied to investigate the production of immunoglobulins. **Results.** *Ch. trachomatis* was found to be of etiological significance in the development of chronic cystitis; nifuratel was determined to be clinically and bacteriologically effective in the combination of therapy for patients with chronic recurrent cystitis associated with *Ch. trachomatis*. **Conclusion.** The highest values of clinical and bacteriological effectiveness were achieved 2 months after the end of treatment with a combination of josamycin and nifuratel. These etiologic therapy regimens may be recommended for wide use in the treatment of chronic recurrent cystitis in women.

Keywords: nifuratel; patients with chronic recurrent cystitis; *Chlamydia trachomatis*, josamycin.

Инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря (преимущественно в слизистой оболочке) — одно из наиболее частых урологических заболеваний. Цистит значительно чаще наблюдается у женщин, что принято связывать с распространением инфекции восходящим путем по просвету мочеиспускательного канала вследствие его анатомических особенностей [1].

Ежегодно диагноз «цистит» ставится 15—20 тыс. из 1 млн пациентов, причем в той или иной форме заболевание переносит каждая четвертая—пятая женщина, а 10% больных страдают рецидивирующим циститом с дизурическими расстройствами разной степени выраженности [2, 3]. Возбудителями цистита обычно являются неспецифические микроорганизмы — кишечная палочка, стафилококк, протей, стрептококк и др. Цистит считается благоприятным заболеванием, поскольку у половины молодых здоровых женщин он разрешается спонтанно, однако у остальных переходит в разряд рецидивирующих [4]. В связи с большой распространенностью, высокой частотой рецидивов, а также трудностью лечения хронических форм заболевания цистит является серьезной медицинской проблемой. Кроме того, ярко выраженное внезапное начало заболевания, значительные неприятные ощущения в процессе заболевания приводят к нарушению нормального ритма жизни, вынужденной нетрудоспособности [5].

Анализ данных литературы свидетельствует о высокой частоте рецидивов цистита у молодых женщин, об их корреляции с половой жизнью, о более широком спектре возбудителей, вызывающих воспаление нижних мочевых путей. Одной из причин этого является увеличение количества случаев заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). В России и за рубежом ИППП регистрируются с постоянно высокой частотой, представляя серьезную проблему для здравоохранения и угрозу репродуктивному здоровью населения. Однако под воздействием возбудителей ИППП, в отличие от неспецифических микроорганизмов, формируется не обычное воспалительное повреждение тканей урогенитального тракта (УГТ), а поствоспалительное изменение уретелия, на фоне которого у 50—68% женщин с хроническими циститами наблюдается плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия [6].

При рутинном обследовании пациенток с синдромом дизурии, хроническим циститом в анамнезе далеко не всегда уделяется внимание диагностике урогенитальной инфекции (УГИ). Получив курс терапии, такие пациентки на определенный период времени находятся в состоянии ремиссии. Однако при следующем рецидиве ситуация повторяется, формируется так называемый порочный круг, где латентная персистирующая УГИ поддерживает хронический процесс в мочеполовом тракте [7, 8].

Учитывая, что в настоящее время отсутствуют высокоэффективные схемы терапии больных с хроническим циститом, мы сочли целесообразным оценить клинико-лабораторную эффективность этиотропных препаратов (джозамицина и офлоксацина) в комбинации с нифурателем.

Исследования *in vivo/in vitro* продемонстрировали широкий спектр противомикробного действия нифурателя в отношении возбудителей, вызывающих инфекции мочеполовой системы, а также антипротозойную и противогрибковую активность. Механизм его действия до конца пока не изучен, однако известно, что метаболиты

нифурателя влияют на ферменты, принимающие участие в процессе роста микроорганизмов [9].

Цель исследования — изучение распространенности и оценка факторов риска развития урогенитальных инфекций у женщин при хроническом рецидивирующем цистите, изучение этиологического значения *Chlamydia trachomatis* в развитии заболевания, а также определение клинической и бактериологической эффективности нифурателя в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим циститом, ассоциированным с *Ch. trachomatis*.

Материал и методы

В период с 2000 г. по 2017 г. проведено клинико-лабораторное обследование 836 пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, среди них у 421 (50,1%) пациентки была выявлена хроническая урогенитальная инфекция, данные больные и были включены в дальнейшее исследование.

Общий отбор больных осуществлялся по следующим критериям: возраст от 20 до 40 лет; наличие клинических проявлений цистита и соответствующего анамнеза заболевания; отсутствие обструктивных уропатий и нейрогенных расстройств мочеиспускания; отсутствие аллергических реакций на антибиотики; информированное добровольное согласие больной на участие в исследовании.

У пациенток проводился сбор жалоб, данных анамнеза заболевания, изучение акушерско-гинекологического анамнеза. При этом учитывали возраст, начало половой жизни, число половых партнеров, количество беременностей, а также их исходы (роды, медицинские аборт, самопроизвольные аборт), соблюдение пациентками правил как личной гигиены, так и гигиены половой жизни. При этом учитывали также наличие заболеваний органов мочеполового тракта (уретриты, простатиты, простатитовезикулиты) у половых партнеров, а также их частую смену в течение жизни женщин.

Всем пациенткам перед началом лечения проводилось общеклиническое и этиологическое обследование (микроскопическое и бактериологическое исследование мочи, забор материала из уретры, влагалища и цервикального канала на урогенитальные инфекции).

Выделенной группе пациенток проведено комплексное обследование, включающее: лабораторную диагностику (общеклинические анализы мочи и крови, исследование мочи по Нечипоренко, посев мочи на микрофлору и определение ее чувствительности к антибиотикам), ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы.

Для выявления *Chlamydia trachomatis* в клиническом материале, полученном методом соскоба из уретры, влагалища и цервикального канала были применены культуральный метод (посев на среду McCoу), прямая реакция иммунофлуоресценции (ПИФ), полимеразная цепная реакция (ПЦР). Для изучения продукции иммуноглобулинов применялся иммуноферментный анализ (ИФА).

Выделение хламидий в культуре клеток осуществлялось с использованием клинического материала (полученного при соскобе слизистой оболочки мочеиспускательного канала), которым инфицировали двухсуточную культуру клеток McCoу, выращенную на покровных стеклах. Выделение микроорганизмов производили поэтапно: удаление среды роста из пенфлаконов с культурой клеток McCoу, инокуляция соскобных образцов, центри-

фугирование пенфлаконов при 3000 об/мин в течение 1 ч, инкубация в термостате при 37 °С 2 ч, удаление инокулята и внесение изолирующей среды с циклогексимидом, инкубация при 37 °С в течение 72 ч. Через 72 ч инкубации покровные стекла окрашивали по Романовскому—Гимзе.

Для выявления антигенов *Ch. trachomatis* в соскобном материале проводили прямую реакцию иммунофлуоресценции (ПИФ) с использованием тест-систем ХламиСкан («ЛабДиагностика», Россия) и ХлаМоноСкрин («Ниармедик», Россия). Учет результатов проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon E50i («Nikon», Япония). Постановку реакций и оценку результатов осуществляли согласно прилагаемым к наборам инструкциям.

ПЦР проводили с помощью диагностических наборов Полимик-хл (НПФ «Литех», Россия) по общепринятой методике.

Забор крови для ИФА производился с помощью пункции локтевой вены, натошак, в объеме 2,0 мл. Образцы крови инкубировали 1 ч при температуре 37 °С, затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Отбрасываемую сыворотку помещали в отдельную пробирку и хранили при –20 °С не более 2 нед. Определение *IgA*, *IgG*, *IgM* к антигену *Ch. trachomatis* проводили с использованием тест-систем ХламиБест-*Ch. trachomatis-IgA*-стрип, ХламиБест-*Ch. trachomatis-IgG*-стрип, ХламиБест-*Ch. trachomatis-IgM*-стрип. Для определения *IgG HSP60* к *Ch. trachomatis* использовали тест-систему ХламиБест с *HSP60-IgG* («Вектор-Бест», Россия). Постановку реакций производили согласно инструкциям по применению, прилагаемым производителем. Результаты учитывали на анализаторе АИФ-М/340 («Витязь», Беларусь) при длине волны 450 нм.

Бактериологическое исследование мочи проводили в начале лечения, по показаниям — в процессе терапии и, в обязательном порядке — по завершению курса лечения.

Стандартные схемы базисной антибактериальной терапии включали использование двух антибиотиков (доксицилин и офлоксацин) и их сочетаний, а также комбинаций данных этиотропных препаратов с нифурателем.

Клиническая эффективность оценивалась по конечному результату: выздоровлению, улучшению, неэффективности терапии. Выздоровление — исчезновение клинических симптомов заболевания, нормализация анализов мочи и крови, отсутствие роста микробной флоры в посевах мочи. Улучшение — при отсутствии бактериурии неполное исчезновение симптомов и признаков острого воспаления мочевого пузыря, отсутствие необходимости назначения дополнительной антибактериальной терапии. Неэффективность терапии — недостаточное уменьшение симптомов и признаков острого воспаления мочевого пузыря, необходимость назначения дополнительной антибактериальной терапии. Критерием бактериологической оценки эффективности лечения являлась эрадикация — полное исчезновение первоначально выявленного возбудителя. Одним из основных показателей эффективности лечения считали процент рецидивов заболевания в течение года. За рецидив заболевания принимали появляющиеся в периоде наблюдения клинические проявления цистита с изменениями в анализах мочи воспалительного характера. Основным признаком рецидива инфекционного процесса являлась бактериурия — 10^3 микробных тел в 1 мл мочи и более. Диспансерное наблюдение за переболевшими проводилось в течение 1 года.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Office 2016.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых пациенток составил $36,5 \pm 4,2$ года. Более половины пациенток — 285 (19,2%) составили больные в возрасте от 20 до 30 лет, т.е. это были женщины наиболее трудоспособного, сексуально активного и детородного возраста. Именно у них диагностировался хронический рецидивирующий цистит микст-хламидийной этиологии. Продолжительность заболевания у 82 (29,1%) больных составила до 5 лет, а у 203 (71,2%) пациенток — от 5 до 10 лет. Результаты анализа полученных данных анамнеза заболевания свидетельствуют о том, что хронический цистит чаще развивался в той возрастной категории женщин, для которой была характерна высокая степень сексуальной активности. При этом известно, что частота половых контактов является фактором риска развития хронических рецидивирующих инфекций мочеполовых путей.

Анализ данных анамнеза выявил ряд факторов риска развития ИППП: начало половой жизни от 15 до 18 лет было обнаружено у 150 (52,6%) пациенток, частая смена половых партнеров в течение жизни отмечалась у 133 (46,7%) женщин. 65 (22,8%) пациенток перенесли аборт, из них у 52 (80%) — от 1 до 2 аборт и у 13 (20%) — более 2 аборт. Нарушения правил личной гигиены отмечались при опросе в 33,3% наблюдений (95 женщин).

При изучении анамнеза также было выявлено, что большинство женщин перенесли различные воспалительные заболевания органов малого таза: хронический кольпит, аднексит, цервицит — 133 (46,7%) пациентки. Миома тела матки наблюдалась у 14 (4,9%) больных. При этом у 61 (21,4%) была диагностирована эктопия шейки матки, у 32 (11,2%) — кисты или полипы шейки матки и цервикального канала. Поликистоз яичников, по данным УЗИ, диагностировался у 68 (23,9%) обследованных женщин с хроническим циститом.

Таким образом, при анализе вышеизложенных данных нами были выявлены следующие отягощающие факторы риска развития хронических циститов микст-хламидийной этиологии: раннее начало половой жизни — 51,9%, частая смена половых партнеров — 46,6%, аборт — у 22,8% женщин, нарушение правил личной гигиены — у 33,3%.

В результате комплексного обследования были выявлены основные клинико-лабораторные проявления заболевания:

— дизурические расстройства встречались у 233 (81,8%) пациенток;

— болевой синдром, включающий боли внизу живота и пояснично-крестцовой области, имел место у 205 (76,8%) больных;

— субфебрильная температура имела место у 32 (11,2%) пациенток;

— лейкоцитурия — более 8 лейкоцитов в поле зрения в клиническом анализе мочи, более 3000 в 1 мл по Нечипоренко — отмечалась у 248 (87,1%) обследуемых;

— эритроцитурия — 3 эритроцита и более в поле зрения в клиническом анализе мочи, более 1000 эритроцитов в 1 мл по Нечипоренко выявлялись у 154 (54,1%) больных;

— лейкоцитоз крови (более $9 \cdot 10^9$ /л) и повышение СОЭ — более 15 мм/ч — выявлены у 45 (16,4%) пациенток.

Биохимические показатели крови (билирубин, мочевины, креатинин, электролиты, сахар) были без отклонения от нормы у 243 (85,2%) женщин.

Таблица 1. Структура этиологических факторов у пациенток с хроническими рецидивирующими циститами

Возбудитель	Число больных (n=421)	
	абс.	%
<i>Ch. trachomatis</i>	8	1,9
<i>M. hominis</i>	6	1,4
<i>U. urealyticum</i>	7	1,6
<i>M. genitalium</i>	5	1,2
<i>M. hominis</i> + <i>E. coli</i> + <i>Enterobacter faecalis</i>	47	11,2
<i>U. urealyticum</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	23	5,5
<i>M. hominis</i> + <i>Tr. vaginalis</i> + <i>Ch. trachomatis</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>Gardnerella</i>	29	6,9
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>M. hominis</i> + <i>U. urealyticum</i>	24	5,7
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>B. fragilis</i>	28	6,7
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>Gardnerella</i>	32	7,6
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>Tr. vaginalis</i> + <i>Gardnerella</i>	48	11,4
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>E. coli</i>	124	29,5
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i> + <i>Enterobacter faecalis</i>	24	5,7
<i>Ch. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i> + <i>Tr. vaginalis</i>	16	3,8
Микст-хламидийная инфекция (всего)	325	77,2

Изучение этиологической структуры у больных хроническими рецидивирующими циститами (табл. 1) позволило выявить ряд особенностей.

Так, было установлено, что основной причиной этого заболевания являлась микст-инфекция (77,2%) и значительно реже оно вызывалось моно-инфекцией (6,7%), в том числе хламидиями (1,9%), микоплазмами (1,4%) и уреаплазмами (1,6%). Наиболее значимыми были следующие микст-хламидийные ассоциации: *Ch. trachomatis*, *B. fragilis* и *E. coli* (29,5%); *Ch. trachomatis*, *Tr. vaginalis* и *Gardnerella* (11,4%); *Ch. trachomatis* и *B. fragilis* (6,7%); *Ch. trachomatis*, *B. fragilis* и *Gardnerella* (7,6%); *Ch. trachomatis*, *U. urealyticum* и *Tr. vaginalis* (3,8%). Таким образом в большинстве случаев хронические циститы вызывались микст-хламидийной инфекцией (n=325; 77,2%).

При этом нами установлено, что наиболее частыми ассоциантами хламидий являлись патогенные формы *B. fragilis* (n=213; 65,5%), *E. coli* (n=124; 38,2%), а также гарднереллы (n=109; 33,5%) и трихомонады (n=93; 28,6%). Микоплазмы и уреаплазмы в данных микробных ассоциациях встречались значительно реже (16,3 и 19,7% соответственно).

С целью разработки наиболее эффективных схем эмпирического лечения больных с хроническими циститами микст-хламидийной этиологии были сформированы четыре однородные по возрасту группы пациенток. В 1-ю (n=12) и 2-ю (n=16) группы мы включили женщин одного возраста (34,4±3,9 года), имеющих одинаковую этиологию заболевания (*Ch. trachomatis*+*B. fragilis*). Эмпирическую этиотропную терапию (без учета чувствительности выявленных возбудителей к этиотропным препаратам) проводили непрерывно в течение 18 сут. Пациентки 1-й группы получали джозамицин (вильпрафен) по 1 таблетке (500 мг) 3 раза в сутки, а больным 2-й группы на фоне приема джозамицина по 1 таблетке 2 раза в сутки дополнительно назначался нифуратель по 1 таблетке (200 мг) утром и вечером.

Группы 3-я (n=15) и 4-я (n=13) были сформированы по аналогичному признаку, однако у них диагностировалась другая этиология заболевания (*Ch. Trachomatis*+*B.*

Fragilis+*Gardnerella*). Эмпирическая терапия больных 3-й группы проводилась офлоксацином (по 1 таблетке 200 мг утром и вечером), а пациенток 4-й группы — офлоксацином в комбинации с нифурателем (по 200 мг утром и вечером) в течение аналогичного срока (18 сут). Дополнительно с целью профилактики дисбиоза кишечника пациентки получали линекс по 1 капсуле 3 раза в сутки, а для профилактики гепатопатии — эссенциале по 1 капсуле 3 раза в сутки. Оценка эффективности лечения проводили после его окончания через 1 мес, а также через 2 мес. Критериями оценки эффективности проводимой терапии служили сроки нормализации таких основных показателей, как клиническая эффективность (КЭ) — исчезновение клинических проявлений заболевания и бактериологическая эффективность (БЭ) — полная санация мочевого тракта от выявленных патогенных микроорганизмов. Из данных в табл. 2 видно, что после окончания лечения у больных 2-й группы показатели как клинической, так и бактериологической эффективности были достоверно выше (p<0,05) по сравнению с таковыми у пациенток 1-й группы.

Исследования, проведенные через 2 мес после завершения лечения, выявили некоторое снижение показателей как клинической эффективности лечения у пациенток 1-й группы (33,3%), так и бактериологической (56,2%). В то же время эмпирическая терапия двумя этиотропными препаратами (джозамицин+нифуратель) обеспечивала более высокую клиническую (56,2%) и бактериологическую эффективность лечения (56,2%). Вероятно, это было обусловлено усилением антихламидийной активности джозамицина нифурателем.

Также из представленных в табл. 2 данных видно, что эмпирическая терапия офлоксацином обеспечивала схожие показатели клинической и бактериологической эффективности лечения по сравнению с таковыми в 1-й группе.

Применение комбинации препаратов (офлоксацин+нифуратель, 4-я группа) достоверно повышало изучаемые показатели как после лечения, так и через 1 и 2 мес после его завершения по сравнению с таковыми у пациен-

Таблица 2. Эффективность эмпирической этиотропной терапии у пациенток с хроническими рецидивирующими циститами

Схема этиотропной терапии	Число больных, n=56	Кратность применения препарата, число приемов в день	Длительность лечения, дни	Эффективность лечения, % (абс.)					
				через 1 мес после окончания лечения				через 2 мес	
				КЭ	БЭ	КЭ	БЭ	КЭ	БЭ
Джозамицин	12	2	18	58,3 (7)	50 (6)	50 (6)	41,6 (5)	41,6 (5)	33,3 (4)
Джозамицин +нифурагель	16	2/2	18	81,2 (13)	81,2 (13)	62,5(10)	62,5 (10)	56,2 (9)	56,2 (9)
Офлоксацин	15	2	18	60 (8)	46,6 (7)	46,6 (7)	46,6 (7)	40 (6)	40 (6)
Офлоксацин +нифурагель	13	2/2	18	76,9 (10)	53,9 (7)	76,9 (10)	53,9 (7)	69,2 (9)	53,9 (7)

Таблица 3. Эффективность рациональной этиотропной терапии пациенток с хроническими рецидивирующими циститами, основанной на результатах бактериологического исследования

Схема этиотропной терапии	Число больных, n=68	Кратность применения, число приемов в день	Длительность лечения, дни	Эффективность лечения, % (абс.)					
				после окончания лечения через 1 мес				через 2 мес	
				КЭ	БЭ	КЭ	БЭ	КЭ	БЭ
Джозамицин	12	2	18	83,3 (10)	75,3 (8)	83,3 (10)	66,7 (8)	66,7 (8)	66,7 (8)
Джозамицин +нифурагель	24	2/2	18	100 (24)	95,8 (23)	100 (24)	95,8 (23)	100 (24)	95,8 (23)
Офлоксацин	19	2	18	84,2 (16)	78,2 (15)	78,2 (15)	68,4 (12)	68,4 (12)	68,4 (12)
Офлоксацин +нифурагель	13	2/2	18	92,3 (12)	92,3 (12)	84,6 (11)	84,6 (11)	84,6 (11)	84,6 (11)

ток 3-й группы. При этом установлено, что эти показатели не отличались от значений клинической и бактериологической эффективности у пациенток 2-й группы, что, в конечном итоге, свидетельствовало о низкой эффективности лечения по варианту эмпирической терапии. Установлено, что комбинирование этиотропных препаратов (джозамицина и офлоксацина с нифурагелем) достоверно повышало эффективность лечения, но полной санации мочевого тракта от микст-хламидийной инфекции не обеспечивало.

Полученные нами низкие показатели клинической и бактериологической эффективности эмпирической этиотропной терапии больных хроническим циститом убедили нас в разработке более эффективных программ рациональной этиотропной терапии, которая основывалась на результатах культурального изучения антибиотикочувствительности *Ch. trachomatis* и бактериологической оценки антибиотикорезистентности выявленных микробов-ассоциантов (*B. fragilis* и *Gardnerella*). С этой целью нами были созданы аналогичные дополнительные группы больных (n=68) с хроническим циститом с одинаковой микст-хламидийной инфекцией (*Ch. trachomatis*+*B. fragilis*+*E. coli*).

Все четыре группы больных получали аналогичное этиотропное лечение, как и пациентки с эмпирической антибиотикотерапией. Оценки эффективности лечения проводили с помощью таких же критериев и в аналогичные сроки.

Анализ полученных результатов (табл. 3) выявил достоверно более высокие показатели как клинической, так и бактериологической эффективности терапии по сравнению с таковыми в группе пациенток, которым проводилась аналогичная эмпирическая терапия. При этом нами

установлено, что нифурагель существенным образом повышает антихламидийную активность как джозамицина, так и офлоксацина. Об этом свидетельствуют выявленные высокие показатели клинической (66,7%) и бактериологической (66,7%) эффективности через 2 мес после окончания лечения джозамицином, а также при его комбинации с нифурагелем 100 и 95,8% соответственно. Применение офлоксацина по варианту моноантибиотикотерапии, а также в комбинации с нифурагелем обеспечивало высокие показатели критериев эффективности терапии в аналогичных группах больных. При этом были выявлены достоверные отличия в показателях при сравнении групп, для лечения которых применялась комбинация офлоксацина и нифурагеля, а также джозамицина и нифурагеля. Установлено, что применение комбинации джозамицина и нифурагеля обеспечивало самую высокую эффективность лечения.

Выводы

1. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что в этиологии хронических рецидивирующих циститов у женщин важную роль играет микст-хламидийная инфекция.

2. Эффективность эмпирической этиотропной терапии при данной патологии значительно уступает рациональным схемам лечения с учетом антибиотикочувствительности выявленных возбудителей (в первую очередь хламидий) к этиотропным препаратам (джозамицин, офлоксацин).

3. Антихламидийная активность этиотропных препаратов существенным образом повышается в случаях их комбинированного применения с нифурагелем.

4. Наиболее высокие показатели клинической и бактериологической эффективности были достигнуты через 2 мес после окончания лечения при использовании комбинации джозамицина и нифуратела. Данные схемы этиотропной терапии могут быть рекомендованы для широ-

кого применения в лечении хронических рецидивирующих циститов у женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Цистит. *Урология*. 2017;1:34-44. [Zaitsev AV, Kasyan GR, Spivak LG. Cystitis. *Urologiya*. 2017;1:34-44. (In Russ.)].
2. Зайцев А.В. Особенности лечения и профилактики неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;4:22-32. [Zaitsev AV. Peculiarities of treatment and prophylaxis of uncomplicated infections of the lower urinary tract in women *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;4:22-32. (In Russ.)].
3. Крупин В.Н., Стрельцова О.С. *Цистит: диагностика, лечение: учебное пособие. 2-е изд.* Нижний Новгород: Издательство НижГМА. 2016;48. [Krupin VN, Strel'tsova OS. *Cystitis: diagnosis, treatment: training manual*. 2nd edition. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy Publishing House. 2016;48. (In Russ.)].
4. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С. *Заболевания мочевого пузыря*. Германия: Palmarium Academium Publishing. 2013;140. [Kul'chavenya EV, Neymark AI, Kondrat'eva YuS. *Diseases of the bladder*. Germany: Palmarium Academium Publishing. 2013;140. (In Russ.)].
5. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: Новое в диагностике и лечении. *Лечащий врач*. 2008;7:12-18. [Strel'tsova OS, Krupin VN. Chronic cystitis: New developments in diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach*. 2008;7:12-18. (In Russ.)].
6. Бадиков В.Д., Щеглов В.С. Изменение этиологической структуры неосложненных острых и рецидивирующих циститов у женщин. *Terra Medica*. 2014;2:76:56-57. [Badikov VD, Shcheglov VS. The Change of etiological structure of acute uncomplicated and recurrent cystitis in women. *Terra Medica*. 2014;2:76:56-57. (In Russ.)].
7. Настоящее и будущее терапии урологических инфекций. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;49:28-38. [Present and future therapy of urological infections. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;49:28-38. (In Russ.)].
8. Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С. Клинико-микробиологическая оценка эффективности джозамицина в терапии хронических циститов, протекающих на фоне урогенитальных инфекций. *Сибирский журнал дерматологии и венерологии*. 2011;12:101-103. [Neimark AI, Kondrat'eva YuS. Clinical and microbiological evaluation of the efficacy of josamycin in the treatment of chronic cystitis occurring at the background of urogenital infections. *Sibirskii zhurnal dermatologii i venerologii*. 2011;12:101-103. (In Russ.)].
9. Домбровский Я.А., Иванов Д.Д. Применение нифуратела в терапии инфекций мочевыводящих путей. *Почки*. 2014;4:10:21-24. [Dombrovskii YaA, Ivanov DD. Application of nifuratel in the treatment of urinary tract infections. *Pochki*. 2014;4:10:21-24. (In Russ.)].

Поступила 11.10.17