

Д.м.н. Ю.С. КОНДРАТЬЕВА¹, д.м.н., проф. А.И. НЕЙМАРК², асп. Я.Д. ЖЕЛТИКОВА¹

¹Кафедра дерматовенерологии; ²кафедра урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЦИСТИТОВ У ЖЕНЩИН, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

YU.S. KONDRATYEVA, MD¹; Prof. A.I. NEIMARK, MD²; YA.D. ZHELTIKOVA, Postgraduate Student¹

¹Department of Dermatovenereology; ²Department of Urology and Nephrology, Altai State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Barnaul, Russian Federation

EFFICIENCY OF COMBINATION THERAPY FOR CHRONIC RECURRENT CYSTITIS IN WOMEN WITH UROGENITAL INFECTIONS

СОВЕТЫ ВРАЧУ

Ключевые слова:

урогенитальные инфекции у женщин, хронический цистит, иммунокорректирующая терапия, Полиоксидоний.

Цель исследования – изучение эффективности комплексной терапии с использованием иммуномодулирующего препарата Полиоксидония у женщин с хроническим рецидивирующим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции. **Материал и методы.** Обследованы 85 женщин с хроническим рецидивирующим циститом (основная группа), изучены клинико-anamnestические данные, результаты лабораторно-инструментального обследования, состояние иммунного статуса, проведено комплексное лечение с включением иммуномодулятора Полиоксидония. Контрольную группу составили 74 женщины без патологии со стороны мочеполовой системы. **Результаты.** Установлено, что в материале из цервикального канала у женщин с хроническим циститом с помощью метода полимеразной цепной реакции (nUP) в 16,5 и 7,1% случаев определены *U. urealyticum* и *M. hominis*, в 63,5% обнаружены ассоциации *U. urealyticum* + *M. hominis* + *Ch. trachomatis* и *U. urealyticum* + *Tr. vaginalis* – в 42,3 и 21,2% наблюдений соответственно. При культуральном исследовании биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря в 29,6% обнаружена моноинфекция и в 70,4% – ассоциации микроорганизмов. До лечения регистрировались угнетение клеточного звена иммунитета, нарушение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, отмечались дисбаланс иммуноглобулинов и подавление фагоцитарной активности. После проведения терапии жалобы на боли различной локализации не отмечали 95,5% женщин, дизурические расстройства купированы в 85,9%. По данным ПЦР, элиминация микроорганизмов наблюдалась у 97,6%, при культуральном исследовании биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря – у 98,8% женщин. Отмечались увеличение количества Т- и В-лимфоцитов, восстановление уровня иммуноглобулинов IgG и IgA и активация фагоцитарного звена иммунитета. **Заключение.** Таким образом, сочетанная фармакотерапия с применением иммуномодулирующего препарата Полиоксидония способствует восстановлению иммунного гомеостаза, опосредованно влияет на элиминацию патогенной урогенитальной флоры и уменьшение клинических проявлений хронического рецидивирующего цистита у женщин.

ADVICE TO DOCTOR

Key words:

female urogenital infections, chronic cystitis, immunomodulatory therapy; Polyoxydonium.

Objective – to study the efficiency of combination therapy using the immunomodulator polyoxydonium in women with chronic recurrent cystitis in the presence of urogenital infection. **Subject and methods.** Eighty-five women with chronic recurrent cystitis (a study group) were examined; clinic-anamnesic data, laboratory and instrumental findings and immune status were studied; combination treatment involving the immunomodulator polyoxydonium was performed. A control group consisted of 74 women without urogenital pathology. **Results.** Polymerase chain reaction (PCR) revealed that cervical canal specimens from the women with chronic cystitis contained *U. urealyticum* and *M. hominis* in 16.5 and 7.1% of cases, as well as the associations of *U. urealyticum* + *M. hominis* + *Ch. trachomatis* and *U. urealyticum* + *Tr. vaginalis* in 42.3 and 21.2%, respectively. Cultures of bladder mucosal biopsy specimens showed mono-infection in 29.6% and microbial associations in 70.4%. Prior to treatment, there had been suppression cell-mediated immunity, impaired T-lymphocyte subpopulation composition, imbalanced immunoglobulins, and inhibited phagocytic activity. Following treatment, 95.5% of the women reported no complaints of pain of different locations; dysuric symptoms were relieved in 85.9%. The data of PCR and bladder mucosal biopsy cultures showed that the pathogens were eliminated in 97.6 and 98.8% of the women, respectively. There were increased T and B cell counts, IgG and IgA recovery, and phagocytosis activation. **Conclusion.** Thus, combined pharmacotherapy using the immunomodulator polyoxydonium contributes to the recovery of immune homeostasis and indirectly affects the elimination of urogenital pathogens and the reduction of the clinical manifestations of chronic recurrent cystitis in women.

Хронический цистит (ХЦ) с частыми рецидивами – одно из самых распространенных урологических заболеваний, которое встречается наиболее часто у женщин [1].

По данным отечественных [2, 3] и зарубежных авторов [4, 5], на долю ХЦ приходится около 19% от всех нозологических форм мочеполовой системы [3]. Заболеваемость циститом в РФ у женщин составляет 26–36 млн случаев в год, или 0,5–0,7 эпизода заболеваний на 1 женщину в год [6, 7]. По данным литературы [8, 9], обострение цистита в течение 6 мес после возникновения первичного эпизода возникает примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов.

Роль инфекций, передающихся половым путем (ИППП), – *Ch. trachomatis*, *Tr. vaginalis*, *M. genitalium*, и прочих урогенитальных инфекций (УГИ) – *U. urealyticum*, *M. hominis* – в этиологии циститов у женщин несомненна [2, 10–12]. Опубликованы исследования об ассоциации *Ch. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium* с хроническим и интерстициальным циститами у женщин [13, 14]. *Ch. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, *Tr. vaginalis* способны играть значительную роль в развитии цистита за счет собственных факторов патогенности и ослабления врожденного иммунитета слизистых оболочек [3, 5, 9]. На сегодняшний день известна иммуномодулирующая роль внутриклеточных возбудителей ИППП, создающих предпосылки для развития бактериального цистита у женщин [10, 15]. В патогенезе ХЦ имеют значение как механизмы врожденного иммунитета слизистых оболочек, так и общая иммунокомпетентность организма. В современных исследованиях отмечается, что у больных с ХЦ имеются нарушения иммунитета, проявляющиеся в угнетении как клеточного, так и гуморального его звеньев, факторов неспецифической защиты [15]. Снижение факторов местной противoinфекционной защиты, изменение реактивности организма, регистрируемые при ИППП, ведут к длительной персистенции инфекционного агента, хронизации и рецидивированию воспалительного процесса в мочевом пузыре [10, 12].

В настоящее время основные принципы лечения больных с ХЦ с частыми рецидивами у женщин – это выявление и устранение причин, поддерживающих персистирующее течение заболевания. Лечение больных с ХЦ включает антибактериальную, общую и местную противовоспалительную терапию [2]. Однако недо-

статочная эффективность антибактериальной терапии, длительные и неоднократные курсы лечения приводят к еще большему угнетению факторов местного иммунитета и снижению колонизационной резистентности мочеполового тракта [16, 17]. Снижение эффективности стандартной терапии при лечении таких больных выдвинуло на первый план необходимость разработки способов иммунокоррекции, принципов и методов ее проведения при данной нозологической форме [2, 6, 10].

Группа индукторов образования эндогенных интерферонов α -, β -, γ - с успехом используется при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, вызванных ИППП, вирусными агентами (ВПЧ, ВПГ) [18].

Полиоксидоний – это высокомолекулярное физиологически активное соединение, являющееся N-оксидированным производным полиэтиленпиперазина. Положительное действие Полиоксидония на организм человека проявляется в 4 основных его эффектах – иммуномодулирующем, детоксицирующем, антиоксидантном, мембраностабилизирующем. Иммуномодулирующий эффект Полиоксидония связан с его способностью воздействовать на факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры, а также факторы приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного [28]. Полиоксидоний взаимодействует с внешней мембраной клеток иммунной системы, на поверхности которых формируется сигнал в виде входящих токов ионов кальция, приводящий к активации клеток.

При взаимодействии Полиоксидония с нейтрофилами активируется миграция нейтрофилов в очаг воспаления, усиливаются кислород-независимые механизмы бактерицидности и способность фагоцитов поглощать и убивать микробы. Взаимодействие Полиоксидония с мононуклеарами и естественными киллерами приводит к индукции синтеза моноцитами цитокинов (ФНО- α и ИЛ- 1β), усилению цитотоксичности естественных киллеров. Повышение под влиянием Полиоксидония функциональной активности моноцитарно-макрофагальной системы активирует клеточный и гуморальный иммунитет, что проявляется в усилении синтеза антител, а также повышении способности антиген-неспецифических Т-киллеров убивать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями: вирусами, микоплазмами, хламидиями. Деток-

сицирующее действие Полиоксидония связано с особенностями его химической структуры. В длинной (1000 элементарных звеньев) полимерной цепи Полиоксидония имеется большое количество N-оксидных групп, которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера. Антиоксидантное свойство Полиоксидония проявляется в способности нейтрализовать свободные радикалы, предотвращая их повреждающее действие на ткани и снижая остроту воспалительного процесса.

Таким образом, Полиоксидоний обладает способностью активировать все факторы защиты организма от чужеродных агентов, что происходит естественным путем, как при развитии иммунного ответа в организме.

Цель исследования – оценка эффективности включения в комплексную терапию хронического рецидивирующего цистита, протекающего на фоне урогенитальных инфекций, иммуномодулирующего препарата Полиоксидония с учетом состояния показателей иммунного статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клинических базах кафедры урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено клиничко-лабораторное обследование и лечение 85 женщин (основная группа) с рецидивирующим ХЦ, протекающим на фоне патогенной и/или условно-патогенной урогенитальной инфекции, в возрасте от 20 лет до 61 года.

Всем пациенткам были проведены бактериоскопическое и бактериологическое исследование мочи, идентификация возбудителей *Ch. trachomatis*, *Tr. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материал забирали из цервикального канала, а также проводили культуральное и микроскопическое исследование биоптатов мочевого пузыря (МП) и биологического материала из уретры для выявления патогенных и условно-патогенных возбудителей УГИ. Всем пациенткам проводилось исследование иммунного статуса: определяли абсолютное и относительное число Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов G, A, M, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), проводили НСТ-тест (спонтанный и стимулированный), изучали содержание провоспалительных цитоки-

нов: фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-4) в сыворотке крови.

Критерии включения в исследование: женщины с хроническим рецидивирующим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции. Критерии исключения: непереносимость макролидов в анамнезе, прием любых антибактериальных препаратов в течение последних 5 мес, гонококковая инфекция, сифилис, онкологическое заболевание в анамнезе, психические и неврологические заболевания.

План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (Эдинбург, Шотландия, 2000), с учетом разъясняющего примечания п. 29, одобренного Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был принят этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России.

Все пациентки получали базисную терапию, включавшую этиотропный антибактериальный препарат, иммуномодулирующую терапию, инстилляции лекарственных растворов в МП и физиотерапевтическое лечение (комбинированную внутривезикулярную и наружную лазертерапию). Антибактериальная терапия назначалась в соответствии с «Клиническими рекомендациями по ведению больных инфекциями, передающимися половым путем, и урогенитальными инфекциями» (2012) и Российскими национальными рекомендациями «Антибактериальная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2012).

При выявлении *M. genitalium*, *Ch. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. hominis* назначался доксициклин моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, при непереносимости доксициклина – джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. При выявлении *Tr. vaginalis* назначался метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или орнидазол – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

С целью коррекции выявленных иммунологических показателей все пациентки получали суппозитории с Полиоксидонием по 12 мг/сут интравагинально на ночь в течение первых 3 дней, затем через день – всего 20 дней.

Кроме того, в комплексную терапию ХЦ входили инстилляции в МП жидких лекарственных

средств, содержащих раствор новокаина 0,25% – 20 мл, витамин В – 500 ед., гидрокортизон – 12,5 мг, интерферон – 1 мл, димексид – 3 мл, антибактериальный препарат в зависимости от чувствительности выделенной флоры – 10 мл. В смеси использовались фторхинолоны 2-го поколения: заноцин, офлоксацин, цифран. Накожная лазертерапия (10 сеансов) выполнялась на аппарате «Мустанг-2000». Датчик с излучающей головкой 103-2000 устанавливали поочередно на область проекции мочевого пузыря (2 мин), паховые лимфатические узлы (2 поля с обеих сторон по 1 мин на каждое) и область промежности (2 мин). Для интравезикальной лазертерапии (10 сеансов по 10 мин) использовали насадку У-1 с излучающей головкой К103-2000, выходная мощность 10 мВт.

Контрольную группу составили 74 женщины в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст – 30,5 ± 2,26 года) без патологии со стороны мочеполовой системы, которым также был проведен комплекс обследования, аналогичный таковому у больных с хроническим рецидивирующим циститом.

Статистическую обработку и графическое представление данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и MS Excel 2007. Использовали t-критерий Стьюдента, а также непараметрические методы статистической обработки: U-критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Во всех случаях применяли двусторонние варианты критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность заболевания составила у 33,3% женщин от 10 до 15 лет, а у 9,7% пациенток – свыше 15 лет. У 57% больных заболевание длилось до 5 лет и от 5 до 9 лет – у 29,3% женщин. Выявлено, что 37,8% больных наблюдались по поводу хронического аднексита, вульвовагинита, цервицита, 12,4% – миомы тела матки, у 31,3% в анамнезе – эктопия шейки матки.

До лечения учащенное мочеиспускание регистрировалось у 79 (92,9%) женщин, страдающих ХЦ, различные дизурические расстройства наблюдались у 90,6% пациенток, а императивное мочеиспускание отметили 50,6% больных. Боли в надлобковой и поясничной областях наблюдались у 56 (65,9%) и у 11 (12,9%) паци-

енток соответственно, жжение в области уретры отмечала каждая вторая женщина. После проведенной терапии уменьшилось число пациенток, предъявляющих жалобы на боли различной локализации, на 95,5%, дизурические расстройства купировались у 85,9% больных, а учащенное мочеиспускание сохранялось лишь у 8,2% женщин.

В общем анализе мочи до лечения лейкоцитурия наблюдалась у 71 (83,5%) пациентки, эритроцитурия – у 57 (67,1%) женщин, а протеинурия – у 24 (28,2%) больных.

Общий анализ мочи без отклонений получен лишь у 16 (18,8%) женщин. После лечения у 82 (96,5%) больных произошла нормализация показателей общего анализа мочи и только у 3 (3,5%) пациенток сохранялась лейкоцитурия. Бактериурия в клинически значимых концентрациях была выявлена у 35 (41,1%) пациенток, а отсутствие роста микрофлоры наблюдалось у 50 (58,8%) женщин (табл. 1). После проведения комплексного лечения с использованием иммуномодулирующего препарата Полиоксидония элиминация бактериальных возбудителей регистрировалась у 97,6% пациенток и лишь у 2 (2,4%) женщин отмечался рост микрофлоры.

При исследовании материала из цервикального канала методом ПЦР патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в виде моноинфекции наблюдались у 31 (36,5%) больной, при этом наиболее часто встречались *U. urealyticum* и *M. hominis* – в 16,5 и 7,1% случаев соответственно. У 54 (63,5%) женщин обнаружены ассоциации *U. urealyticum* + *M. hominis* + *Ch. trachomatis* и *U. urealyticum* + *Tr. vaginalis* соответственно в 42,3 и 21,2% случаев. При культуральном исследовании биопробы из уретры *U. urealyticum* как моноинфекция выявлялась у 18 (21,2%) пациенток, *M. hominis* – у 10 (11,8%), *Tr. vaginalis* – у 4 (4,7%) больных. У 53 (62,3%) женщин диагностирована микст-инфекция: у 44 (51,8%) – *M. hominis* + *U. urealyticum*, у 9 (10,5%) – ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами (*M. hominis* + *Escherichia coli* + *Enterobacter faecalis* и *U. urealyticum* + *Klebsiella* + *Staphylococcus aureus*). При культуральном исследовании биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря у 16 (29,6%) пациенток возбудители УГИ обнаружены в виде моноинфекции, у остальных 38 (70,4%) женщин они находились в виде ассоциаций друг с другом или с условно-патогенными микроорганизмами: *Escherichia coli*, *Enterobacter faecalis*,

Таблица 1. Бактериологическое исследование мочи у больных с ХЦ, протекающим на фоне УГИ, до и после лечения, абс. (%)

Возбудитель	Основная группа	
	до лечения	после лечения
<i>Escherichia coli</i>	18 (21,2)	2 (2,4)
<i>Enterobacter faecalis</i>	6 (7,1)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (4,7)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (8,2)	0
Нет роста или концентрация возбудителя клинически незначима	50 (58,8)	83 (97,6)

Таблица 2. Частота выявления УГИ у пациенток с ХЦ до и после лечения, абс. (%)

Возбудитель	Основная группа	
	до лечения	после лечения
Метод ПЦР		
<i>Ch. trachomatis</i>	3 (3,5)	0
<i>U. urealyticum</i>	14 (16,5)	1 (1,2)
<i>M. hominis</i>	6 (7,1)	0
<i>Tr. vaginalis</i>	3 (3,5)	0
<i>M. genitalium</i>	5 (5,9)	0
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> + <i>Ch. trachomatis</i>	36 (42,3)	5 (5,9)
<i>U. urealyticum</i> + <i>Tr. vaginalis</i>	18 (21,2)	0
Культуральное исследование биопробы из уретры		
<i>U. urealyticum</i>	18 (21,2)	0
<i>M. hominis</i>	10 (11,8)	0
<i>Tr. vaginalis</i>	4 (4,7)	0
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i>	44 (51,8)	2 (2,4)
<i>M. hominis</i> + <i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i>	3 (3,5)	0
<i>U. urealyticum</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>S. aureus</i>	6 (7,0)	0
Культуральное исследование биопатов слизистой оболочки мочевого пузыря		
<i>U. urealyticum</i>	9 (16,7)	0
<i>M. hominis</i>	5 (9,3)	0
<i>T. vaginalis</i>	2 (3,7)	0
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i>	21 (38,8)	1 (1,2)
<i>M. hominis</i> + <i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i>	5 (9,3)	0
<i>U. urealyticum</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>S. aureus</i>	12 (22,2)	0

Staphylococcus aureus (табл. 2). После проведения комплексного лечения с включением в терапию иммуномодулятора Полиоксидоний и наружной и внутривезикулярной лазертерапии, по данным

ПЦР-диагностики, элиминация возбудителей УГИ регистрировалась у 79 (92,9%) пациенток (см. табл. 2). При культуральном исследовании материала из уретры элиминация урогениталь-

Таблица 3. Динамика показателей иммунного статуса у пациенток с ХЦ, протекающим на фоне УГИ

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	
		до лечения	после лечения
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), кл/мм ³	1284,3±67,3	894,6±11,1 $p=0,001$	1345,3±31,2 $p_1=0,001$
В-лимфоциты (CD19 ⁺), кл/мм ³	263,4±29,2	210,1±9,6 $p=0,047$	274,6±14,5 $p_1=0,018$
Т-хелперы (CD4 ⁺), %	54,30±1,48	27,33±2,12 $p=0,042$	67,1±2,47 $p_1=0,001$
Т-киллеры (CD8 ⁺), %	17,30±0,97	21,32±2,97 $p=0,02$	14,68±1,35 $p_1=0,021$
НСТ-тест спонтанный, усл. ед.	17,24±0,67	10,91±1,11 $p=0,031$	19,10±2,32 $p_1=0,01$
НСТ-тест индуцированный, усл. ед.	79,38±2,65	65,40±2,39 $p=0,049$	83,20±3,16 $p_1=0,037$
IgG, г/л	9,42±1,23	14,27±2,29 $p=0,001$	9,52±1,45 $p_1=0,021$
IgA, г/л	1,83±0,31	3,71±1,55 $p=0,003$	1,98±0,32 $p_1=0,001$
IgM, г/л	0,74±0,03	0,32±0,02 $p=0,001$	0,98±0,03 $p_1=0,02$
ЦИК, усл. ед.	58,30±3,21	79,42±2,92 $p=0,001$	61,23±3,11 $p_1=0,031$

Примечание. p – статистический показатель значимости отличия от показателей контрольной группы по критерию Манна–Уитни; p_1 – статистический показатель значимости отличия от показателей до лечения по критерию Вилкоксона; кл – клетки

ных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов наблюдалась у 97,6% пациенток, а данные культурального исследования биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря также свидетельствовали об эрадикации возбудителей УГИ у 98,8% женщин.

Результаты исследования иммунного статуса показали (табл. 3), что у обследованных пациенток с ХЦ по сравнению с женщинами контрольной группы отмечалось снижение уровня Т-лимфоцитов на 30,4% ($p<0,05$), В-лимфоцитов – на 19,8% ($p<0,05$), нарушение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в виде снижения Т-хелперов – на 49,4% ($p<0,05$) и увеличение уровня Т-киллеров – на 23,1% ($p<0,05$) (p – статистический показатель значимости отличия от контрольной группы по критерию Манна–Уитни). Анализ гуморальных факторов иммунной защиты выявил снижение уровня IgM на 56,8% ($p<0,05$), повышение содержания IgG и IgA – в 1,5 и в 2 раза соответственно ($p<0,05$) по сравнению с этими показателями в контрольной группе, а уровень ЦИК на 35,9% ($p<0,05$) превышал показатель контрольной группы. Фагоцитарная активность нейтрофилов оказалась пониженной, что проявилось в статистически значимом снижении уровня как спонтанного (на 35,3%), так и индуцированного (на 17,9%) НСТ-теста ($p<0,05$ в обоих случаях). Таким образом, у пациенток с ХЦ, ассоциированным с УГИ, наблюдалось угнетение клеточного звена иммунитета, нарушение субпопуляционного состава

Т-клеток, что свидетельствует о значительном нарушении иммунного ответа на УГИ, а именно – его клеточной составляющей. Регистрировалась напряженность реактивности организма в виде дисбаланса иммуноглобулинов и подавления фагоцитарной активности. После проведенной комплексной терапии с применением иммуномодулятора Полиоксидония диагностировано статистически значимое увеличение концентрации Т- и В-клеток – на 50,4 и на 30,7% соответственно ($p<0,05$), повышение уровня Т-хелперов в 2,5 раза ($p<0,05$), с одновременным снижением уровня Т-киллеров в 1,5 раза ($p<0,05$). Наряду с этим отмечалось восстановление уровней иммуноглобулинов, что проявилось снижением концентрации IgG и IgA в 1,5 и 1,9 раза ($p<0,05$) соответственно и увеличением IgM в 3,1 раза ($p<0,05$), при этом показатель ЦИК снизился на 22,9% ($p<0,05$) и достиг уровня контрольной группы. Регистрировалась активация фагоцитарного звена иммунитета, что проявилось в увеличении показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста на 75,1 и 27,2% соответственно ($p<0,05$). Следовательно, сочетанная фармакотерапия с применением иммуномодулирующего препарата Полиоксидония способствует восстановлению иммунного гомеостаза, что проявляется стимуляцией клеточного звена иммунной защиты, нормализацией гуморального ответа и активацией фагоцитарной системы нейтрофилов.

Таким образом, комплексный подход к лечению больных с хроническим циститом, ассоциированным с урогенитальной инфекцией, включающий иммуномодулирующую терапию, позволяет наиболее полно охватить все звенья патогенеза заболевания, что отражается на успешном исходе лечения данной категории пациенток.

ВЫВОДЫ

1. В результате обследования женщин с ХЦ, протекающим на фоне урогенитальных инфекций, обнаружены преобладание комбинированных форм патогенных и условно-патогенных инфекций, персистирующих в мочеполовом тракте, а также отягощенный гинекологический анамнез, выраженные болевой и дизурический симптомы заболевания, приводящие к сексуальной и социальной дезадаптации пациенток.

2. При исследовании иммунного статуса у пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, ассоциированным с урогенитальной инфекцией, были диагностированы изменения субпопуляции лимфоцитов, дисбаланс иммуноглобулинов, снижение фагоцитарной активности с угнетением клеточного звена иммунитета.

3. После проводимой терапии с включением в схему лечения пациенток с ХЦ, протекающим на фоне урогенитальной инфекции, иммуномодулирующего препарата Полиоксидония наблюдались выраженная положительная клиническая динамика основных симптомов заболевания, ликвидация лабораторных признаков воспаления, значительный процент элиминации возбудителей, нормализация показателей иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении. *Лечащий врач* 2008; 7: 18–24. [Streltsova O.S., Krupin V.N. Chronic cystitis: new developments in diagnosis and treatment. *Lechashii vrach* 2008; 7: 18–24].
2. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. *Consilium medicum* 2004; 7: 6: 31–35. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Kosova I.V. Treatment and prevention of chronic recurrent cystitis in women. *Consilium medicum* 2004; 7: 6: 31–35].
3. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Intern J General Med* 2011; 4: 333–334.
4. Hooton T.M., Besser V., Foxman T.M., Hooton R. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: A proposed approach to empirical therapy. *CID* 2004; 39: 75–80.
5. Кунгуров Н.В., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. Курган: Зауралье, 2010; 129. [Kungurov N.V., Evstigneeva N.P., Kuznetsova Yu.N. Mycoplasma infection of urogenital tract. Kurgan: Zaurale, 2010; 129].
6. Касихина Е.И. Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение. *Клиническая дерматология и венерология* 2011; 1: 49–53. [Kasikhina E.I. Recurrent genital warts and latent HPV infection in women: risk factors, clinical features and treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2011; 1: 49–53].
7. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: Пособие для врачей. СПб., 2005; 80. [Fedotov V.P., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Essays on immunomodulation in dermatovenerology: manual for physicians. St. Petersburg 2005; 80].
8. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А., Зиганшин О.Р., Семенова И.В. Возможность использования иммунокорректирующей терапии при лечении воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами, у женщин репродуктивного возраста. *Вестн дерматол и венерол* 2011; 2: 86–93. [Letyaeva O.I., Gizinger O.A., Ziganshina T.A., Ziganshin O.R., Semenova I.V. Ability to use immunocorrective therapy for the treatment of inflammatory diseases of the urogenital tract Mycoplasma associated premenopausal women *Vestnik dermatologii i venerologii* 2011; 2: 86–93].
9. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин (ч. 2). *Урология* 2005; 3: 3–66. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Kosova I.V. The role of urogenital infections in the etiology of cystitis and pyelonephritis in women (Part 2). *Urologija* 2005; 3: 3–66].
10. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых. *Инфекции и антимикробная терапия* 1999; 2: 81–87. [Lopatkin N.A., Derevyanko I.I. Program antibacterial therapy of acute cystitis and pyelonephritis in adults. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya* 1999; 2: 81–87].
11. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология* 2004; 2: 13–17. [Rafal'skii V.V., Strachunskii L.S., Krechikova O.I. Resistant pathogens outpatient urinary tract infections according to a multicenter microbiological studies UTIAR-I and UTIAR-II. *Urologija* 2004; 2: 13–17].
12. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. *Adv Clin Exp Med* 1998; 7: 41–46.
13. Potts J.M., Ward A.M., Rackley R.R. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology* 2000; 55: 4: 486–489.
14. Gonzalez-Pedraza A., Ortiz C., Mota R. Role of bacteria associated with sexually transmitted infections in the etiology of lower urinary tract infection in primary care. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2003; 21: 2: 89–92.
15. John E.L., Delzell J.R., Michael M.D. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Family Phys* 2000; 61: 713–721.
16. Кудрявцев Ю.В., Кирпатовский В.И., Перепанова Т.С. Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011; 1: 39–44. [Kudryavcev Yu.V., Kirpatovskii V.I., Perepanova T.S. Application stabilizer glycosaminoglycans – zinc hyaluronate in experimental model of acute bacterial and interstitial cystitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2011; 1: 39–44].
17. Agace W.W., Hedges S.R., Ceska M., Svanborg C. Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. *J Clin Invest* 1993; 92: 2: 780–785.
18. Collet J.P., Ducruet T., Kramer M.S. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. *Epicrèche Res Group Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 8: 648–652.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЙ® (POLYOXIDONIUM®)

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать применение этого препарата, так как она содержит важную для Вас информацию.
Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.
Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
Это лекарство отпускается без рецепта. Для достижения оптимальных результатов его следует использовать, строго выполняя все рекомендации, изложенные в инструкции.
Лекарственное средство, которым Вы лечитесь, предназначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер: Р N002935/03
Торговое наименование: Полиоксидоний®
Международное непатентованное наименование: Азоксимера бромид (Azoximeri bromidum)
Химическое название: сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромид

Лекарственная форма: суппозитории вагинальные и ректальные
Состав на один суппозиторий:
Действующее вещество: азоксимера бромид – 6 мг или 12 мг
Вспомогательные вещества:
маннитол – 1,8 мг, повидон К 17 – 1,2 мг, масло какао – 1291,0 мг (для дозировки 6 мг);
маннитол – 3,6 мг, повидон К 17 – 2,4 мг, масло какао – 1282,0 мг (для дозировки 12 мг).

Описание: суппозитории торпедообразной формы, светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом масла какао.
Суппозитории должны быть однородны. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Фармакотерапевтическая группа: иммуномодулирующее средство

Код АТХ: L03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Азоксимера бромид обладает комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксцирующим, антиоксидантным, умеренным противовоспалительным. Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антилеообразования и синтеза интерферона альфа и интерферона гамма. Детоксикационные и антиоксидантные свойства азоксимера бромида во многом определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата. Азоксимера бромид увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций бактериальной, грибковой и вирусной этиологии. Восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, осложнениями после хирургических операций, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, применением химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов.

Азоксимера бромид блокирует растворимые токсические вещества и микроцисты, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов как за счет перехвата свободных радикалов, так и посредством элиминации каталитически активных ионов Fe²⁺. Азоксимера бромид снижает воспалительную реакцию посредством нормализации синтеза про- и противовоспалительных цитокинов.

Азоксимера бромид хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает алергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Фармакокинетика

Азоксимера бромид в суппозиториях при ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70 %), достигая максимальной концентрации в крови через 1 час после введения. Период полураспределения – около 0,5 часа, период полуэлиминации – 36,2 часа. В организме гидролизуются до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

Показания к применению

Применяется у взрослых и детей старше 6 лет для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии), в стадии обострения и ремиссии.

Для лечения (в комплексной терапии):

- острых и обострения хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации, бактериальной, вирусной и грибковой этиологии;
- воспалительных заболеваний урогенитального тракта (уретрита, цистита, пиелонефрита, простатита, сальпингоофорита, эндометриита, кольпита, цервицита, цервикоза, бактериальных вагинозов);
- различных форм туберкулеза легких;
- аллергических заболеваний (в том числе поллиноза, бронхиальной астмы, atopического дерматита), осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией;
- ревматоидного артрита, осложненного рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией, на фоне длительного приема иммунодепрессантов;
- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы);
- в комплексной терапии онкологических заболеваний при проведении химио- и лучевой терапии, для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов.

Для профилактики (монотерапия):

- рецидивирующей герпетической инфекции урогенитального тракта;
- обострений хронических очагов инфекций;
- гриппа и других острых респираторных инфекций в предэпидемический и эпидемический период у иммунокомпрометированных лиц;
- вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

Противопоказания

- Повышенная индивидуальная чувствительность;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 6 лет;
- острая почечная недостаточность.

С осторожностью

Если у Вас есть заболевания, указанные в данном разделе, обратитесь к врачу перед началом приема лекарственного препарата:

- хроническая почечная недостаточность (назначают не чаще чем 2 раза в неделю).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания (клинический опыт применения отсутствует).

При экспериментальном применении препарата Полиоксидоний у животных не выявлено эмбриотоксического и тератогенного действия, влияния на развитие плода.

Перед применением препарата Полиоксидоний, если Вы беременны, или предполагаете, что Вы могли быть беременной, или планируете беременность, необходимо проконсультироваться с врачом.

В период грудного вскармливания перед применением препарата Полиоксидоний необходимо проконсультироваться с врачом.

Способ применения и дозы

Применяйте препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции.

Если после лечения улучшения не наступает, или симптомы усугубляются, или появляются новые симптомы, необходимо проконсультироваться с врачом.

Ректально и вагинально 1 раз в сутки ежедневно, через день или 2 раза в неделю.

При необходимости возможно проведение повторных курсов терапии через 3-4 месяца. При повторном назначении препарата эффективность его не снижается.

Рекомендуемые схемы применения препарата

Для лечения взрослым:

– ректально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки после очищения кишечника;

– вагинально при гинекологических заболеваниях по 1 суппозиторию 1 раз в сутки (на ночь) вводится во влагалище в положении лежа;

- при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях в стадии обострения – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при острых инфекционных процессах и для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы) – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при гинекологических заболеваниях – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день. Курс лечения 10 суппозиториях;
- при обострении урологических заболеваний (уретрит, пиелонефрит, цистит, простатит) – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при легочной форме туберкулеза – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день. Курс лечения 20 суппозиториях. Далее возможно использование поддерживающей терапии суппозиториями 6 мг 2 раза в неделю, курсом до 2-3 месяцев;
- в комплексной терапии онкологических заболеваний при проведении химио- и лучевой терапии – суппозитории 12 мг ежедневно за 2-3 дня до начала курса химио- или лучевой терапии. Далее по 12 мг 2 раза в неделю, курсом до 20 суппозиториях;
- при аллергических заболеваниях, осложненных инфекционным синдромом, – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при ревматоидном артрите – суппозитории 12 мг через день. Курс лечения – 10 суппозиториях.

Для профилактики (монотерапия):

- обострений хронических очагов инфекций, рецидивирующей герпетической инфекции урогенитального тракта – суппозитории 12 мг через день. Курс – 10 суппозиториях;
- гриппа и ОРВИ – суппозитории 12 мг 1 раз в сутки. Курс – 10 суппозиториях;
- вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения, – суппозитории 12 мг 2 раза в неделю. Курс – 10 суппозиториях, 2-3 раза в год.

Для лечения детям и подросткам от 6 до 18 лет:

Детям и подросткам от 6 до 18 лет суппозитории вводятся только ректально, по 1 суппозиторию 6 мг 1 раз в сутки после очищения кишечника:

- при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях в стадии обострения – суппозитории 6 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при острых инфекционных процессах и для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы) – суппозитории 6 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при обострении урологических заболеваний (уретрит, пиелонефрит, цистит, простатит) – суппозитории 6 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при легочной форме туберкулеза – суппозитории 6 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день. Курс лечения 20 суппозиториях. Далее возможно использование поддерживающей терапии суппозиториями 6 мг 2 раза в неделю, курсом до 2-3 месяцев;
- в комплексной терапии онкологических заболеваний при проведении химио- и лучевой терапии. Далее по 6 мг 2 раза в неделю, курсом до 20 суппозиториях;
- при аллергических заболеваниях, осложненных инфекционным синдромом, – суппозитории 6 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториях;
- при ревматоидном артрите – суппозитории 6 мг через день. Курс лечения – 10 суппозиториях.

Для профилактики (монотерапия):

- обострений хронических очагов инфекций, рецидивирующей герпетической инфекции урогенитального тракта – суппозитории 6 мг через день. Курс – 10 суппозиториях;
- гриппа и ОРВИ – суппозитории 6 мг 1 раз в сутки. Курс 10 суппозиториях.

Для больных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, онкологических, подвергшихся облучению, имеющих приобретенный дефект иммунной системы – ВИЧ, показана длительная от 2-3 месяцев до 1 года поддерживающая терапия Полиоксидонием (взрослым по 12 мг, детям старше 6 лет – по 6 мг 1-2 раза в неделю).

Побочное действие

Очень редко: местные реакции в виде покраснения, отека, зуда перианальной зоны, вагинального зуда в связи с индивидуальной чувствительностью к компонентам препарата.

Если Вы заметили какие либо побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Случаи передозировки не зарегистрированы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Азоксимера бромид не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 цитохрома P450, поэтому препарат совместим со многими лекарственными средствами, в том числе с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Если Вы принимаете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные), перед началом приема Полиоксидония проконсультируйтесь с врачом.

Особые указания

При развитии аллергической реакции следует прекратить применение препарата Полиоксидоний® и обратиться к врачу.

При необходимости прекращения терапии препаратом отмену можно проводить сразу. В случае пропуска разовой дозы препарата необходимо принять его как можно раньше, но если наступило время приема следующей дозы, дозу на прием не увеличивать.

Не используйте препарат при наличии визуальных признаков его непригодности (изменение упаковки, изменение цвета суппозитория).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Применение препарата Полиоксидоний не влияет на способность управления транспортными средствами, обслуживание механизмов и другие виды работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Суппозитории вагинальные и ректальные, 6 мг, 12 мг.

По 5 суппозиториях в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной. Две контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года. Не следует применять препарат после истечения срока годности.

Условия хранения

В сухом месте, при температуре от 2 до 15 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Без рецепта.

Производитель / Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационного удостоверения

Владелец регистрационного удостоверения и производитель:

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Юридический адрес / Адрес предъявления претензий потребителям:

Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров,

ул. Сосная, д. 1, тел./факс: +7 (495) 926-21-07,

e-mail: info@petrovax.ru;

для предъявления претензий: тел.: +7 (495) 730-75-45,

e-mail: adr@petrovax.ru

Производство / Фасовка (первичная упаковка):

Российская Федерация, 115598, г. Москва, ул. Загорьевская, д. 10, корп. 4,

тел./факс: +7 (495) 329-17-18.

Вторичная (потребительская) упаковка / Выпускающий контроль качества:

Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район,

с. Покров, ул. Сосная, д. 1, тел./факс: +7 (495) 926-21-07.