

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЦИСТИТА У ЖЕНЩИН

Кафедра урологии (зав. — д.м.н., доц. А. В. Кузьменко) ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия

Автор для связи: А. В. Кузьменко — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ «ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Введение. Хронический рецидивирующий цистит остается одной из наиболее актуальных и обсуждаемых проблем урологии. С учетом роли нарушений иммунного статуса в патогенезе воспалительных заболеваний особую актуальность приобретает применение иммунокорректирующих препаратов в составе комплексной терапии данной нозологической группы.

Целью исследования стало изучение эффективности комплексной терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в сочетании с иммуномодуляторами.

Материалы и методы. Обследовано 60 женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения. Пациентки были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. В группе сравнения (ГС) проводили стандартную антибактериальную терапию. В клинической группе (КГ) наряду со стандартной терапией пациентки получали иммуномодулятор Галавит. Обследование женщин проводили на 1-е, 5 и 10-е сутки. Анализировали дневники мочеиспускания, хронологию обострений и оценивали выраженность боли по 5-балльной шкале. Обследование включало общий анализ крови и мочи, бактериологическое исследование мочи и иммуноферментный анализ крови с определением уровней интерлейкина (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Через 3 мес. от начала терапии оценивали количество рецидивов заболевания.

Результаты. Применение комплексной терапии в сочетании с Галавитом в отношении женщин с хроническим бактериальным циститом в стадии обострения позволило к 5-м суткам терапии эффективнее купировать десинхронизацию на 20%, уменьшить болевые ощущения в 2,5 раза, частоту микций — в 1,7, количество императивных позывов в 2,4 раза, ночных мочеиспусканий в 5 раз по сравнению с ГС, соответственно. В группе пациенток, получавших иммуномодулятор, отмечена достоверно более выраженная динамика снижения уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивный белок (СРБ). Рецидивы заболевания в течение 3 мес. после терапии развились у 2 (10%) пациенток ГС и не было рецидивов у пациенток КГ.

Заключение. Применение Галавита в комплексной терапии женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом патогенетически обосновано, при этом несомненным достоинством препарата служит более быстрое купирование симптомов и нормализация лабораторных показателей, восстановление хроноритмов и достижение клинической ремиссии.

К л ю ч е в ы е с л о в а: хронический цистит, хроноритмы, десинхронизация, Галавит, аминоксидигидрофалазиндион натрия, иммуномодулятор

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность иммуномодуляторов в составе комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита у женщин. Урология. 2019;2:9–14.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.2.9-14>

Введение. Около 7 млн женщин в мире ежегодно обращаются к врачу по поводу хронического рецидивирующего цистита и более 1 млн из них требуется госпитализация [1–3]. В нашей стране более чем у 30% пациенток рецидив развивается в течение 6 мес., и в половине этих случаев инфекция рецидивирует чаще 3 раз в год [3–5].

Данное заболевание для больных сопряжено с серьезными неудобствами, приводит к резкому снижению физической и психической активности, ограничению свободы передвижений, лишает их полноценного ночного сна и привычного образа жизни и более чем в 50% случаев приводит к утрате трудоспособности [6–8].

Все патологические процессы сопровождаются рассогласованием ритмов физиологических систем — десинхронизацией [8–10]. Оценка хронобиологических особенностей течения заболевания, в том числе хронического рецидивирующего бактериального цистита в стадии обострения, позволяет контролировать своевременность активизации процессов

адаптации, динамику восстановления функциональных резервов организма, что в свою очередь позволяет проводить более эффективную коррекцию патологического состояния [10–11]. В настоящее время краеугольным камнем в лечении хронического цистита является антибактериальная терапия, эффективность которой с каждым годом снижается [12–14]. Это обуславливает необходимость разработки методов рационального использования антибиотиков, в том числе в комбинации с препаратами других групп [15, 16].

Важную роль в патогенезе воспалительного процесса играет иммунная система. Она неизбежно вовлекается в ответ на появление патогенного агента, а при хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях развивается состояние вторичного иммунодефицита [17]. У пациенток с хроническим воспалительным процессом значительные изменения претерпевает как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета: угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность В-клеток, дис-

баланс иммуноглобулинов, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов [18].

Десинхронизация, возникающая в результате длительно персистирующего патологического процесса, приводит к истощению адаптационных резервов организма, в том числе резервных возможностей иммунной системы [9, 10]. Возникает ее тотальная недостаточность, что во многом определяет течение и исход заболевания, а также эффективность проводимой терапии [19, 20].

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, обладающие иммуностимулирующей активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы [21]. С учетом роли нарушений иммунного статуса в патогенезе воспалительных заболеваний особую актуальность приобретает применение иммунокорректирующих препаратов в составе комплексной терапии данной нозологической группы [22]. Несмотря на то что в последнее время они все больше находят применение в клинической практике, внимания, уделяемого иммунной реабилитации, явно недостаточно. К сожалению, большинству пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза в комплексе лечебных мероприятий иммунокоррекция не проводится.

Цель исследования: изучить эффективность комплексной терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в сочетании с иммуномодуляторами.

Материалы и методы. С апреля по ноябрь 2018 г. проведено обследование и лечение 60 женщин в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст – $29,5 \pm 5,8$ года) с диагнозом «хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения».

Критериями исключения из исследования стали наличие выраженной сопутствующей соматической патологии, в том числе тяжелых сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета, отягощенного аллергологического анамнеза, менструаций, беременности и лактации в период лечения, гипермобильности уретры, уретрогеманальных спаек. Кроме того, в исследовании не были включены пациентки с интерстициальным циститом, гиперактивным мочевым пузырем, врожденными аномалиями развития (эктопией мочевого пузыря, мочеточников, дистопией наружного отверстия уретры, гипоплазией седалищных костей), а также неврологическими состояниями, связанными с повреждением спинного мозга либо диабетической невропатией; релаксацией и выраженным опущением тазового дна, гинекологическими заболеваниями (воспалительные процессы во влагалище), гормональными нарушениями (в том числе нескорректированной гипопострогенией), наличием инфекций, передаваемых половым путем, гематурии.

Пациентки были рандомизированы в две группы по 30 человек, сопоставимые по демографическим и клиническим характеристикам. В группе сравнения (ГС) пациентки получали стандартную антибактериальную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества урологов [1]. При необходимости проводили ее коррекцию в соответствии с результатами бактериального посева мочи с учетом чувствительности микроорганизмов.

В клинической группе (КГ) назначали стандартную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Галавит в форме внутримышечных инъекций: в 1 день по 100 мг дважды, затем по 100 мг через день курсом в течение месяца (№ 15).

Во всех случаях проводили сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование. Каждой женщине было предложено ежедневное заполнение дневников мочеиспускания, по данным которых оценивали частоту мочеиспускания,

императивные позывы, ноктурию, кроме того, оценивали интенсивность резей при мочеиспускании по 5-балльной вербальной шкале оценки боли [23] на 1-е, 5 и 10-е сутки.

Всем пациенткам осуществляли ежедневную регистрацию индивидуального хроноритма с использованием программно-аппаратного комплекса «Омега М-2» с целью определения хронобиологического статуса и наличия десинхронизации. Данное исследование включает три зоны функциональных состояний. Первая зона, 100–75%, – «физиологическая норма», нормальный уровень функционирования систем регуляции организма; вторая, 75–25%, – «преморбидное состояние», выраженное нарушение регуляторных механизмов; третья зона, 25–0%, – «срыв адаптации», истощение механизмов регуляции.

Лабораторная диагностика включила определение лейкоцитов в общем анализе крови (ОАК) и общем анализе мочи (ОАМ), иммуноферментный анализ (ИФА) с определением интерлейкина-1 β (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, а также бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам на 1-е, 5 и 10-е сутки.

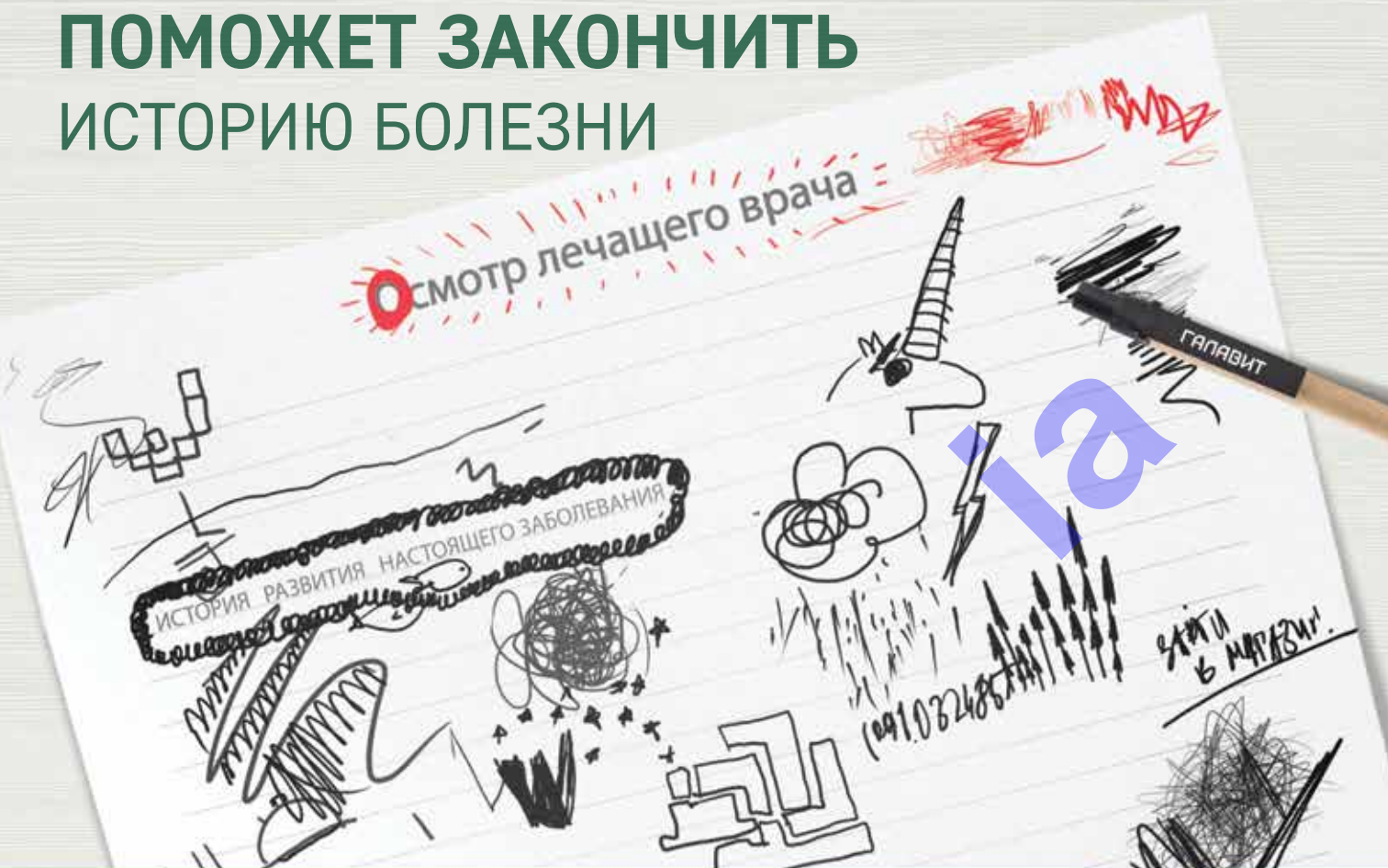
С целью оценки отдаленных результатов через 3 мес. от начала терапии пациентки обеих групп были приглашены на контрольный прием к урологу. Обследование включило регистрацию и анализ хронограмм, анализ дневников мочеиспускания, заполненных в течение 3 сут. до визита, лабораторные исследования, а также сравнительный анализ частоты рецидивов хронического цистита, возникших в течение 3 мес. после начала лечения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической (*t*-test Стьюдента) статистики. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр *p*, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. При анализе хронограмм на 1-е сутки у всех женщин был выявлен десинхронизация. Хронограммы были расположены в третьей и второй зонах (рис. 1). К 5-м суткам терапии в ГС у 8 (27,7%) пациенток была отмечена нормализация хроноритмов, кривые располагались в первой зоне (рис. 2), у 17 (53,3%) и 6 (20%) – во второй и третьей зонах соответственно. В КГ десинхронизация отсутствовал в 17 (56,7%) наблюдениях, у 11 (36,3%) пациенток хронограммы располагались во второй зоне, у 2 (6,7%) – в третьей. К 10-м суткам у 3 (10%) пациенток КГ хронограммы были расположены во второй зоне, тогда как в ГС десинхронизация сохранялась в 7 (33,3%) наблюдениях.

Согласно результатам клинико-лабораторных исследований, в 1-е сутки у всех женщин имелись признаки обострения хронического цистита (табл. 1). Динамика показателей свидетельствует о том, что применение комплексной терапии в сочетании с препаратом Галавит у женщин с хроническим бактериальным циститом в стадии обострения позволяет к 5-м суткам терапии на 30% эффективнее купировать десинхронизацию, а также способствует уменьшению выраженности клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. В КГ к 5-м суткам болевые ощущения были выражены меньше в 2,5 раза, частота микций в 1,7; количество императивных позывов и ночных мочеиспусканий в 2,4 и 5 раз соответственно чем в ГС. Кроме того, количество лейкоцитов в крови и в моче также было достоверно ниже в КГ по сравнению с ГС.

ПОМОЖЕТ ЗАКОНЧИТЬ ИСТОРИЮ БОЛЕЗНИ



ГАЛАВИТ®

ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ МЕСТНЫЙ
И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

ПОЗВОЛЯЕТ УСКОРИТЬ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ
И УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРИОД РЕМИССИИ^{1,2}

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ПОВТОРНЫХ ОБОСТРЕНИЙ^{1,2}

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И СНИЖАЕТ
ЕЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ²

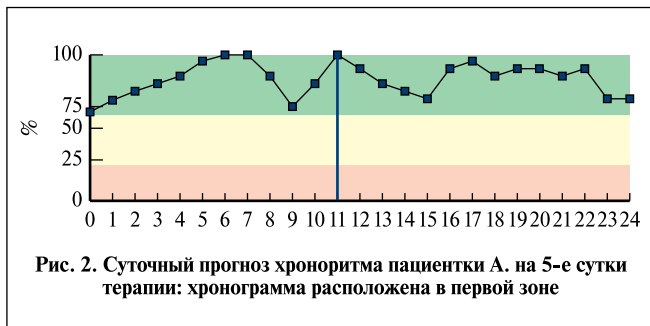
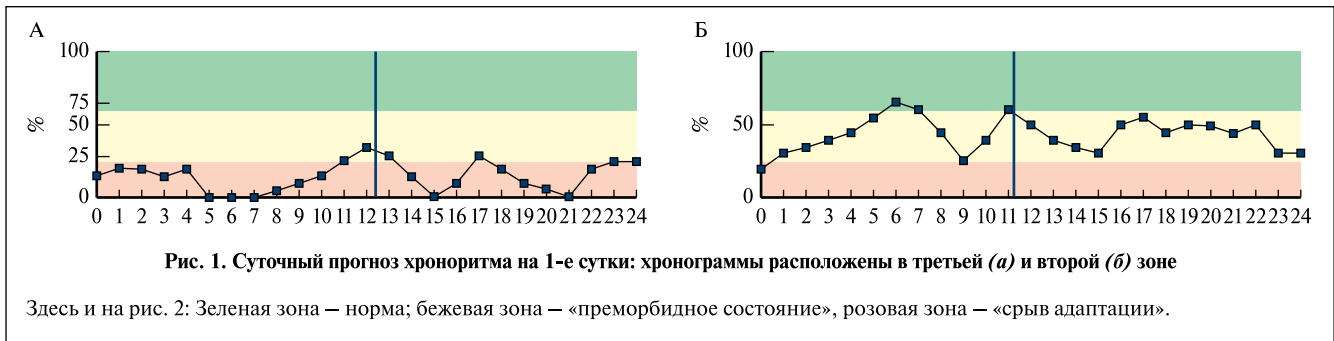


ВОХДИТ В **ТОП-3** НАЗНАЧАЕМЫХ
препаратов УРОЛОГАМИ³

Р N000088/02; Р N000088/03. ООО «Сэлвим». Информация предназначена для медицинских работников. Реклама

1. Шатохин, М.Н., Теодорович О.В., Чирков С.Н. Современные аспекты применения иммуномодуляторов в урологической практике / Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – №1. – С. 38-42. 2. Жуков О.Б. Применение иммуномодуляторов при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях в урологии / О.Б. Жуков, М.В. Мезенцева, В.В. Евдокимов, В.Б. Стоянов, М.Б. Жуматаев // Вопросы урологии и андрологии. – 2017. – 5(4). – С. 5-15. 3. В группе иммуностимуляторы L03A. По данным Proxima Research, 2018 г.


СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



По результатам ИФА сыворотки крови больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в 1-е сутки содержание ИЛ-6, ФНО- α было в пределах нормальных значений и статистически значимо не различалось между группами. ИЛ-1 и СРБ были повышены в обеих группах без статистически значимых различий (табл. 2).

К 5-м суткам лечения в обеих группах отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня провоспалительных цитокинов. Кроме того, значения, полученные в КГ,

были статистически значимо ниже, чем в ГС (см. табл. 2). Так, у пациенток КГ средний уровень ИЛ-1 и -6 был ниже в 1,5 раза, ФНО- α – в 1,75, а уровень СРБ – в 12 раз чем в ГС.

К 10-м суткам лечения тенденция к снижению уровней цитокинов в сыворотке крови пациенток обеих групп сохранялась. Тем не менее статистически значимое изменение показателей по сравнению с 5-ми сутками отмечено только в КГ, где содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и СРБ также было достоверно ниже, чем в ГС.

По результатам бактериологического исследования мочи в 1-е сутки в обеих группах преобладала *E. coli*. В ГС она служила возбудителем в 18 (60%) случаях, *St. saprophyticus* – в 5 (16,7%), *Enterococcus* spp. – в 4 (13,3%), *Klebsiella* spp. – в 1 (3,3%) и *Enterococcus faecalis* – в 1 (3,3%). В КГ *E. coli* была выявлена у 19 (63,3%) женщин, *St. saprophyticus* – у 5 (16,7%), *Enterococcus* spp. – у 4 (13,3%), *Enterococcus faecalis* – у 1 (3,3%). Микроорганизмы были чувствительны к фосфомицину, нитрофурантоину, ципрофлоксацину, триметоприму, левофлоксацину, клавулановой кислоте.

К 5-м суткам проводимой терапии в 100% наблюдений в обеих группах констатировали эрадикацию возбудителя. На 10-е сутки терапии посевы также были стерильны.

Т а б л и ц а 1
Результаты клинико-лабораторных исследований в группах наблюдения на 1-е, 5-е и 10-е сутки

Группы больных	Сутки терапии	Боль, баллы	Частота микций	Число императивных позывов	Частота ночных микций	Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты мочи, в п/зр
Группа сравнения	1-е	3,2 \pm 0,9	16,3 \pm 2,3	15,6 \pm 2,3	3,9 \pm 1,5	11,9 \pm 1,8	189,3 \pm 85,3
	5-е	1,5 \pm 0,8*	10,2 \pm 2,1*	9,9 \pm 2,0*	2,0 \pm 1,2*	10,1 \pm 1,1*	40,2 \pm 13,1*
	10-е	0,07 \pm 0,2**	5,9 \pm 1,06**	1,3 \pm 0,5**	0,9 \pm 0,4**	8,5 \pm 1,03**	3,5 \pm 1,9**
Клиническая группа	1-е	3,3 \pm 0,7	16,4 \pm 2,2	15,5 \pm 2,4	3,8 \pm 1,3	11,8 \pm 1,6	182,0 \pm 84,7
	5-е	0,6 \pm 0,7*#	6,0 \pm 2,0*#	4,1 \pm 1,8*#	0,4 \pm 0,6*#	9,0 \pm 1,8*#	7,2 \pm 4,9*#
	10-е	0,01 \pm 0,1**#	4,0 \pm 1,7**#	0,2 \pm 0,7**#	0,3 \pm 0,5*#	7,3 \pm 1,2**	3,1 \pm 2,5**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 статистическая значимость различий: # – с группой сравнения, * – с 1-ми сутками, ** – с 1-ми и с 5-ми сутками при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 2
Результаты ИФА крови в группах наблюдения на 1, 5 и 10-е сутки

Группа	Сутки терапии	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	СРБ, мг/л
Группа сравнения	1-е	12,94 \pm 1,76	7,43 \pm 2,29	4,28 \pm 2,38	5,8 \pm 0,99
	5-е	7,12 \pm 1,57*	3,6 \pm 1,9*	2,1 \pm 1,06*	1,8 \pm 0,42*
	10-е	6,93 \pm 1,42*	3,48 \pm 2,39*	1,96 \pm 0,72*	1,4 \pm 0,46
Клиническая группа	1-е	12,85 \pm 1,94	7,28 \pm 2,97	4,15 \pm 2,44	5,9 \pm 1,13
	5-е	4,67 \pm 1,29*#	2,24 \pm 1,4*#	1,2 \pm 1,15*#	0,15 \pm 0,02*#
	10-е	0,26 \pm 0,2**#	0,5 \pm 0,32**#	0,32 \pm 0,21**#	0,01 \pm 0,04**#

Результаты клинико-лабораторных исследований в группах наблюдения через 3 мес. от начала терапии

Группа	Частота микций	Число императивных позывов	Частота ночных мочеиспусканий	Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты мочи, в п/зр
Группа сравнения	5,7 \pm 1,2	0,1 \pm 0,3	0,5 \pm 0,7	7,18 \pm 1,7	10,7 \pm 5,3
Клиническая группа	4,1 \pm 1,4#	0,05 \pm 0,2#	0,4 \pm 0,6	7,15 \pm 1,3	2,8 \pm 1,2#

На контрольном приеме через 3 мес. с целью оценки отдаленных результатов терапии были обследованы 20 пациенток ГС и 19 – КГ (табл. 3). В ГС бактериурия была выявлена у 2 (10%) пациенток. В обоих случаях при бактериологическом исследовании высеяна *E. coli*. Среди пациенток КГ бактериурии отмечено не было. При анализе хроноритмограмм десинхроноз был выявлен у 5 (25%) пациенток ГС и у 1 (5,3%) в КГ. В группе сравнения за 3 мес. развилось 2 (10%) рецидива заболевания у пациенток с бактериурией, тогда как в КГ рецидивов не было.

Полученные результаты, на наш взгляд, связаны с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами Галавита [17], обусловленными его способностью воздействовать на функциональную и метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров) [19]. Препарат нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов- α и - γ . При воспалительных заболеваниях препарат обратимо ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 [17–19], что также подтверждается результатами ИФА крови: в группе пациенток, получавших иммуномодулятор, отмечена достоверно более выраженная динамика снижения уровней указанных цитокинов и СРБ. Более быстрое купирование воспалительного процесса к 5-м суткам способствует уменьшению клинической симптоматики и нормализации лабораторных анализов, а также восстановлению функциональных резервов организма и устранению десинхроноза. При этом следует отметить, что динамика хроноритмов соответствовала динамике клинико-лабораторных показателей. Таким образом, с практической точки зрения оценка хронобиологического статуса дополнительно позволяет контролировать эффективность проводимой терапии.

Кроме того, Галавит стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [21–22], что позволяет поддерживать стойкую ремиссию на протяжении 3 мес., в отличие от ГС в которой рецидивы отмечены у 2 (10%) пациенток.

Заключение. Таким образом, согласно полученным результатам, применение Галавита в комплексе современных активных лечебных мероприятий в отношении пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом патогенетически обосновано, при этом несомненным достоинством препарата служит более быстрое купирование симптомов и нормализация лабораторных показателей, восстановление хроноритмов и достижение клинической ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The urology. Russian clinical guidelines / pod red. Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Y. Pushkar. M.: GEOTAR-Media, 2018. 480 p. Russian (Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. 480 с.)
2. Sinyakova L.A. Recurrent lower urinary tract infection: the complexity of a simplified diagnosis. *Urologiia segodnya*. 2013;1:18. Russian (Синякова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: сложности упрощенной диагностики. *Урология сегодня*. 2013;1:18).
3. Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. Chronobiologic approach to the treatment of chronic recurrent bacterial cystitis in acute phase. *Urologiia*. 2017;2:60–65. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Хронобиологический подход к терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в стадии обострения. *Урология*. 2017;2:60–65).
4. Perepanova T.S. The opportunities of phytotherapy in recurrent lower urinary tract infection. *Effectivnaya farmakoterapiya v urologii*. 2010;1:21. Russian (Перепанова Т.С. Возможности фитотерапии при рецидивирующей инфекции мочевых путей. *Эффективная фармакотерапия в урологии*. 2010;1:21).
5. Gyaurgiev T.A., Kuz'menko A.V., Vlasova Z.V., Khimicheva M.N. An assessment of efficiency of chronotherapy and phototherapy in combination therapy of patients with chronic recurrent bacterial cystitis in acute phase. A systemic analysis and management in biomedical systems. 2015;14(3):422–425. Russian (Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Власова Ж.В., Химичева М.Н. Оценка эффективности хронотерапии и фототерапии в комплексном лечении больных хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015;3(14):422–425).
6. Glybochko P.V. et al. Using of hyaluronic acid for treatment of chronic cystitis. *Effectivnaya farmakoterapiya v urologii*. 2011;5:12. Russian (Глыбочко П.В. и др. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита. *Эффективная фармакотерапия в урологии*. 2011;5:12).
7. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis. Mon.* 2003;9(1):53–70.
8. Gyaurgiev T.A., Kuz'menko A.V., Vahel' V.M., Luk'yanovich P.A. The treatment of patients with chronic recurrent bacterial cystitis in acute phase in combination with phototherapy with use of apparatus "Svetozar". A systemic analysis and management in biomedical systems. 2014;13(4):821–824. Russian (Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Вахтель В.М., Лукьянович П.А. Лечение больных с хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения в комплексе с фототерапией с использованием аппарата «Светозар». Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014;13(4):821–824).
9. Kuz'menko A.V. et al. Chronobiologic aspects of using "Neirodoz" in patients with erectile dysfunction. *Urologiia*. 2014;4:312–315. Russian (Кузьменко А.В. и др. Хронобиологические аспекты применения комплекса «Нейродоз» у больных с эректильной дисфункцией. *Урология*. 2014;4:312–315).
10. Khetagurova L.G., Salbiev K.D. Chronopathophysiology of preclinical health impairments. Vladikavkaz: Proekr-Press, 2000. 176 с. Russian (Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья. Владикавказ: Проект-Пресс, 2000. 176 с.).
11. Kuz'menko A.V. et al. Chronobiologic aspects of using prolit super septo in patients with infectious and inflammatory diseases of urinary tract. *Urologiia*. 2015;4:19–23. Russian (Кузьменко А.В. и др. Хронобиологические аспекты применения пролита суперсепто у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевыделительной системы. *Урология*. 2015;4:19–23).
12. Sinyakova L.A. A current view on the antibacterial therapy of urinary tract infection. A management strategy of patients with recurrent cystitis. *Urologiia*. 2010;3:45–49. Russian (Синякова Л.А. Современные взгляды на антибактериальную терапию мочевых путей. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. *Урология*. 2010;3:45–49).
13. Neymark B.A. A treatment of persistent dysuria in women. *Urologiia*. 2003;3:16–20. Russian (Неймарк Б.А. Лечение стойкой дизурии у женщин. *Урология*. 2003;3:16–20).
14. Loran O.B. et al. An efficiency of fosfomycin trometamol for treatment of patients with chronic recurrent cystitis. *Effectivnaya farmakoterapiya v urologii*. 2008;4:15. Russian (Лоран О.Б. и др. Эффективность применения фосфомицина трометамола в лечении больных

хроническим рецидивирующим циститом. Эффективная фармакотерапия в урологии. 2008;4:15).

15. *Ibishev Kh.S.* Feasibility of interferon therapy in recurrent lower urinary tract infection. *Lechashchyi vrach.* 2012;10:11. Russian (Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Лечащий врач.* 2012;10:11).
16. *Rafal'skiy V.V., Rohlikov I.M., Malev I.V.* A choice of antimicrobial drugs for treatment of acute uncomplicated cystitis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2005;1:53–56. Russian (Рафальский В.В., Рохликов И.М., Малев И.В. Выбор антимикробных препаратов для лечения острого неосложненного цистита. *Справочник поликлинического врача.* 2005;1:53–56).
17. *Korobkova L.I., Vel'sher L.Z., Germanov A.B., Grishina T.I. et al.* A role of immunomodulator Galavit in oncological and surgical practice. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy jurnal.* 2004;2:78–84. Russian (Коробокова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике. *Российский биотерапевтический журнал.* 2004;2:78–84).
18. *Krotin P.N., Pavlenko E.O., Landina O.Yu., Merkulova L.V.* Our experience of treatment of HPV-associated cervical dysplasia by Galavit. *Lechashchyi vrach.* 2003;8:75. Russian (Кротин П.Н., Павленко Е.О., Ландина О.Ю., Меркулова Л.В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом Галавит. *Лечащий врач.* 2003;8:75).
19. *Repin I.V.* Clinical and immunological efficiency of Amixin and Galavit for treatment of inflammatory diseases of uterine appendages. *Avtoref. Diss. cand. med. nauk. M., 2001. 33 c.* Russian (Репин И.В. Клинико-иммунологическая эффективность препаратов амиксин и галавит в лечении воспалительных заболеваний придатков матки. *Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2001. 33 с.*)
20. *Haitov R.M., Pinegin B.V.* Immunomodulators and some aspects of their clinical use. *Klinicheskaya medicina.* 1996;74(8):7–12. Russian (Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клиническая медицина.* 1996;74(8):7–12).
21. *Shcherbakova O.A., Latysheva T.V., Setdikova N.H.* Galavit for complex therapy of patients with chronic recurrent furunculosis and affected affinity of immunoglobulins. *Immunologiya.* 2003;24(4):37–42. Russian (Щербакова О.А., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Галавит в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с измененными показателями аффинности иммуноглобулинов. *Иммунология.* 2003;24(4):37–42).
22. *Serov V.N., Tverdikova M.A., Veresova A.A.* Immunomodulators for complex therapy of pelvic inflammatory disease. *RMJ.* 2011;20:1218–1223. Russian (Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ.* 2011;20:1218–1223).
23. *Frank A.J.M., Moll J.M.H., Hort J.F.* A comparison of three ways measuring pain. *Rheumatol Rehabil.* 1982;21:200–211.

Поступила 20.01.19

Принята в печать 26.02.19

Received 20.01.19

Accepted 26.02.19

Источник финансирования: Отсутствует
Financing source: Absents

EFFICIENCY OF IMMUNOMODULATORS FOR COMPLEX THERAPY OF CHRONIC RECURRENT CYSTITIS IN WOMEN

A.V. Kuz'menko, V.V. Kuz'menko, T.A. Gyaurgiev

Department of Urology (Head – MD, ass. prof. A.V. Kuz'menko) of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding author: A.V. Kuz'menko – MD, associate professor, Head of Department of Urology of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: Kuzmenkoav09@yandex.ru

Introduction. Currently, chronic recurrent cystitis is one of the most important problems in urology. Considering the role of immune

status disorders in the pathogenesis of inflammatory diseases, the use of immunocorrective drugs as part of the complex therapy is of particular relevance.

Aim: to study the efficiency of therapy for chronic recurrent bacterial cystitis in combination with immunomodulators (Galavit).

Materials and methods. A total of 60 women with acute stage of chronic recurrent bacterial cystitis were examined. The patients were randomized into 2 groups of 30 patients. In the control group, standard antibiotic therapy was administered. In the treatment group, patients received Galavit in combination with standard therapy. All patients were followed-up on the 1st, 5th and 10th day. Voiding diaries, chronobiological status and pain severity using a 5-point scale were evaluated. In addition, complete blood count, urinalysis, urine culture and enzyme immunoassay for determination of serum level of interleukin (IL) 1, IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α) were analyzed. A number of recurrences after 3 months of therapy was assessed.

Results. Complex therapy in combination with Galavit in women with acute stage of chronic bacterial cystitis allows to decrease in desynchronization by 20%, reduce pain by 2.5 times, frequency of urination by 1.7 times, the number of urgent voids and night urination by 2.4 and 5 times, respectively, by the 5th day of therapy. In the group of patients receiving immunomodulators a significantly more pronounced decrease in the level of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP was noted. During 3 months of follow-up, there were 2 recurrences in the control group and no recurrences in treatment group (10%).

Conclusion. The use of Galavit in the treatment of women with chronic recurrent bacterial cystitis has pathogenetic basis. A clear advantage of the drug is more rapid relief of symptoms, normalization of laboratory parameters, recovery of chronorhythms and the achievement of clinical remission.

Key words: *chronic cystitis, chronometry, desynchronization, Galavit, aminodihydroftalazindione sodium*

Authors declare no conflict of interests. For citation: Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A.. Efficiency of immunomodulators for complex therapy of chronic recurrent cystitis in women. Urologiya. 2019; 2:9–14.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.2.9-14>

Сведения об авторах:

Кузьменко А.В. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Кузьменко В.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkovv2003@mail.ru

Гяургиев Т.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: tima001100@mail.ru

Author information:

Kuz'menko A.V. – MD, associate professor, Head of Department of Urology of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: Kuzmenkoav09@yandex.ru

Kuz'menko V.V. – MD, professor at the Department of Urology of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: kuzmenkovv2003@mail.ru

Gyaurgiev T.A. – Ph.D., associate professor at the Department of Urology of FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: tima001100@mail.ru